



Newsletter numero 166 del 1°.05.2015

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Studio caso controllo di popolazione valutante l'associazione tra farmaci anti-infiammatori non steroidei ed insufficienza renale cronica.
- Azione immediata del Sildenafil sulla funzione del ventricolo destro misurata tramite risonanza magnetica cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca: uno studio randomizzato controllato
- Rischio di diabete incidente nei giovani nuovi utilizzatori di antipsicotici di seconda generazione: uno studio sulla popolazione registrata in Medicaid
- Sertralina in associazione a Deanxit® per il trattamento di pazienti con depressione e ansia nelle malattie somatiche croniche: studio randomizzato controllato.
- Insorgenza di autismo e somministrazione del vaccino trivalente (morbillo, parotite e rosolia) in età pediatrica

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Una dichiarazione congiunta della European Association for the Study of Diabetes e American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group sui rischi e benefici delle pompe di insulina: una valutazione clinica degli standard di sicurezza, degli eventi avversi e delle criticità da risolvere
- Efficacia e sicurezza di stent coronarici a rilascio di macrolidoderivati (-limus) vs stent a rilascio di paclitaxel in pazienti con diabete mellito: una metanalisi
- Esiti clinici ad un anno dall'intervento di sostituzione di valvola aortica transcateretere

Studio caso controllo di popolazione valutante l'associazione tra farmaci anti-infiammatori non steroidei ed insufficienza renale cronica*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

La prevalenza dell'insufficienza renale cronica (CKD, chronic kidney disease) è in continuo aumento nelle ultimi decenni e rappresenta un'importante causa di morbilità e mortalità a livello mondiale.

La prevalenza della CKD sembra essere abbastanza simile nei paesi sviluppati, con valori del 9-12% negli Stati Uniti, Australia ed Europa, in crescita specie nella popolazione anziana. Tali valori sono influenzati parzialmente dalle differenti etnie e dal metodo con il quale viene calcolato il valore di filtrazione glomerulare (GFR, glomerular filtration rate), nonché dalla coorte specifica presa in considerazione nel singolo studio.

I maggiori responsabili del continuo incremento di CKD rimangono il graduale invecchiamento della popolazione, l'aumentare della prevalenza di diabete mellito di tipo 2 e altre comorbidità, quali l'ipertensione arteriosa.

A queste condizioni si aggiunge il grande utilizzo nella popolazione generale di farmaci che possono influenzare la funzionalità renale quali i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Essi sono infatti responsabili del 16% delle insufficienze renali indotte da farmaco, in particolare causando danno renale acuto (AKI, acute kidney injury). Oltre a provocare danni renali reversibili, i FANS sono responsabili dello sviluppo di nefriti acute interstiziali (AIN, acute interstitial nephritis) con ematuria, proteinuria e dolore lombare, o necrosi tubulare acuta (ATN, acute tubular necrosis). Risultano invece più rari i casi associati di vasculiti renali e di necrosi papillare acuta.

È risaputo che l'utilizzo di FANS può accelerare la progressione della CKD attraverso meccanismi sia immunologici che non immunologici. In generale lo sviluppo di AKI associate all'utilizzo di FANS può portare a CKD o in alcuni casi di AIN non riconosciute, queste possono evolvere in nefriti interstiziali croniche (CIN, chronic interstitial nephritis) che si possono a loro volta associare a fibrosi interstiziali e necrosi papillare cronica.

Questi danni acuti da FANS sono ormai ben noti in letteratura, mentre la valutazione dei possibili effetti avversi cronici sulla funzionalità renale è attualmente meno ben descritta a parte nel caso della fenacetina, ritirata dal commercio per la sua associazione allo sviluppo di necrosi papillari renali precipitanti in malattia renale cronica.

Si è studiato il possibile ruolo dell'emivita dei FANS nello sviluppo di nefrotossicità, in quanto i farmaci caratterizzati da una maggiore emivita causano una riduzione più sostenuta nel tempo delle prostaglandine con conseguente riduzione del flusso sanguigno renale, mentre con composti a minore emivita questo fenomeno sarebbe di più facile recupero fisiologico tra le varie somministrazioni.

Gli studi passati si sono focalizzati principalmente nel valutare il rischio di danno renale acuto o sulla possibilità di progressione della patologia renale cronica senza considerare il possibile sviluppo di nuove forme di CKD in corso di trattamento.

Finora non erano pubblicati studi dettagliati di popolazione valutanti la possibilità di nuova insorgenza di CKD e l'utilizzo di specifici FANS.

Il seguente studio caso controllo di popolazione ha valutato il livello di associazione tra l'utilizzo di specifici FANS e il rischio di sviluppare insufficienza renale cronica nella popolazione generale del Sud Italia.

I dati utilizzati nel seguente studio sono stati estratti dal database Arianna, un database organizzato dalla ASL di Caserta nel 2000 e contenente tutti i dettagli clinici e demografici di circa 300'000 abitanti viventi nell'area di Caserta e seguiti da un gruppo di circa 200 medici di medicina generale (MMG). Precedenti studi pubblicati hanno mostrato l'utilità di questo database nel fornire utili informazioni per le ricerche farmaco-epidemiologiche, contenendo informazioni sui farmaci prescritti (registrati secondo il codice ATC, Anatomico Terapeutico Chimico) rimborsati dal sistema sanitario nazionale (SSN) insieme alle loro indicazioni di utilizzo, nonché la registrazione dei dati relativi ai ricoveri ospedalieri e le procedure mediche effettuate, classificate secondo la International Classification of Diseases, Clinical Modification (ICD-9 CM).

In totale sono stati inclusi nello studio i dati riportati da 123 MMG relativi a 158'510 pazienti in base a criteri di qualità dei dati riportati precedentemente stabiliti e controllati in specifiche scadenze temporali.

Essendo uno studio osservazionale, retrospettivo, non interventistico, non ha richiesto l'approvazione da parte di comitati etici secondo il regolamento AIFA (3 Agosto 2007). Gli autori dello studio non hanno partecipato alla fase di raccolta dati ed hanno estratto informazioni dal database in forma completamente anonima.

Il periodo di studio andava dal 2006 al 2011 ed ha incluso tutti i pazienti registrati nel database Arianna senza insufficienza renale cronica e seguiti per almeno 1 anno.

I casi di sviluppo di insufficienza renale cronica sono stati identificati tramite i codici specifici ICD9-CM e considerata come index date (ID) la data della prima diagnosi. Il gruppo di controllo è stato stabilito includendo fino a 4 pazienti senza CKD alla index date per ogni caso di CKD, selezionati a random e combinati per età (± 3 anni) e sesso.

È stata dunque valutata l'esposizione a FANS in base ai dati relativi alle prescrizioni e calcolata in base al quantitativo di principio attivo prescritto e alla dose giornaliera definita (DDD, defined daily dose) prevista.

Si è poi valutata l'esposizione generale ai FANS, al composto specifico ed alle classi divise rispettivamente in derivati dell'acido acetico e sostanze correlate, oxicami, derivati dell'acido propionico, altri agenti anti-infiammatori e anti-reumatici, coxib e derivati dell'acido salicilico.

L'esposizione ai FANS è stata valutata in differenti periodi di osservazione rispettivamente comprendenti 90, 180 e 365 giorni precedenti alla index date. In base a questi periodi sono poi stati valutati gli effetti per i "current users" (assunzione nei 90 giorni precedenti alla index date) e i potenziali effetti dell'esposizione cumulativa a FANS.

Sono state considerate come possibili covariate precedenti alla index date tutti i potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di CKD (i.e. neoplasie maligne, malattie cardiovascolari, diabete mellito, epatopatia, gotta, dislipidemia, ipertensione, lupus eritematoso sistemico, amiloidosi, vasculite, mieloma, rene policistico) e l'eventuale precedente utilizzo di farmaci nefrotossici (es. aminoglicosidi, sali d'oro e litio).

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti sono state comparate utilizzando il test del chi-quadro per variabili categoriche e il t-test a due campioni per le variabili continue. La stima dell'associazione tra l'utilizzo di FANS e l'eventuale sviluppo di CKD è stata effettuata tramite una regressione logistica condizionale sia ad univariata che con le multivariate precedentemente descritte.

Per valutare la significatività sono stati utilizzati valori di soglia p value <0.05 con test a due code. Le analisi sono state effettuate con il software SAS Release 9.3 (SAS Institute, Cary, NC). Tra i 2'128 pazienti con diagnosi di CKD nel periodo compreso tra il 2006-2011 nella popolazione generale del Sud Italia, sono stati inclusi nello studio 1'989 (1.3%) pazienti con nuova diagnosi nel corso del follow-up. Questi casi sono stati confrontati con 7'906 controlli in base all'età, il sesso e la index date. Rispetto ai controlli i pazienti con CKD erano più comunemente affetti da condizioni quali neoplasie maligne, ipertensione, diabete, malattie del fegato, dislipidemia e malattie cardiovascolari nonché ad un utilizzo più frequente di farmaci nefrotossici non appartenenti alla classe dei FANS ($p=0.013$).

Si è riscontrato una frequenza maggiore di CKD negli utilizzatori di oxicami (OR: 1.74; 95% CI: 1.20-2.54; $p = 0.004$) e considerando i singoli farmaci si è osservata un'associazione con la prescrizione di meloxicam (OR: 1.98; 95% CI: 1.01- 3.87; $p = 0.046$), piroxicam (OR: 1.95; 95% CI: 1.19-3.21; $p = 0.008$) e ketorolac (OR: 2.54; 95% CI: 1.45-4.44; $p = 0.001$). Non si sono viste significative associazioni con l'utilizzo di FANS per finestre temporali più lunghe.

La presenza di diabete mellito ed ipertensione non ha influito significativamente sullo sviluppo di CKD in pazienti esposti a piroxicam, meloxicam e ketorolac.

Tra le persone utilizzanti il piroxicam si è osservato il più grande aumento di rischio di CKD con esposizione cumulativa maggiore di 180 giorni (OR: 5.73; 95% CI: 1.10-29.69; $p = 0.038$), e lo stesso è stato notato per il meloxicam (OR: 4.24; 95% CI: 1.08-16.71; $p = 0.039$). Invece il ketorolac è sempre stato utilizzato meno di 3 mesi.

Il rischio di sviluppare insufficienza renale cronica è differente tra i vari FANS. Si è notato un rischio aumentato con il ketorolac, che può precipitare una insufficienza renale cronica subclinica con un danno renale acuto, e con l'esposizione a lungo termine a composti della classe chimica degli oxicami, in particolare il meloxicam ed il piroxicam.

Dai risultati del seguente studio non sembra che l'utilizzo della classe dei FANS si associ allo sviluppo di CKD, così come era stato precedentemente notato in uno studio spagnolo caso controllo valutante l'associazione a lungo termine di FANS (6 mesi) e il possibile aumentato rischio di malattia renale di stadio terminale (ESRD, end stage renal disease).

Studi precedenti avevano invece riportato risultati contrastanti. In uno studio caso controllo era stata osservata associazione tra sviluppo di CKD e utilizzo cronico di acido acetilsalicilico a dosi analgesiche, ma questa associazione non era stata vista in altri due studi casi controllo e in tre studi di coorte. Questi studi valutavano la correlazione tra l'utilizzo di FANS e lo sviluppo di CKD senza però considerarne il periodo complessivo di esposizione precedente alla sviluppo della patologia renale.

In questo studio è stato invece osservato un rischio aumento di CKD del 70% negli utilizzatori di oxicami e ciò potrebbe essere dovuto alla lunga emivita farmacologica sia del piroxicam (50 ore) che del meloxicam (20 ore), che può portare ad un accumulo dell'effetto COX inibitore nel corso di terapie prolungate. Questo può precipitare la funzionalità renale in particolare nei pazienti in cui il flusso glomerulare dipende particolarmente dalla attività delle prostaglandine come in condizioni di ipovolemia e/o di flusso sanguigno renale ridotto.

Il ketorolac è associato alla comparsa di CKD nonostante abbia una minore emivita degli oxicami e sia solitamente utilizzato per periodi più brevi di terapia (i.e. 5 giorni di terapia orale o 2 giorni di terapia intramuscolare) per il trattamento di dolore acuto moderato-severo. L'utilizzo prolungato del ketorolac per dolore cronico od osteoartrite è stato bloccato in passato per l'associazione ad eccessivi rischi di sanguinamenti gastrointestinali e ulcerazioni. Nella scheda prodotto del ketorolac viene infatti controindicato l'utilizzo in caso di disfunzione renale moderata-severa (creatinina sierica > 442 µmol/l) ed in pazienti con rischio di insufficienza renale per ipovolemia o deidratazione.

Le presenze di ipertensione o diabete mellito di tipo II non hanno influito sullo svilupparsi di CKD nelle persone utilizzanti piroxicam, meloxicam e ketorolac.

Il presente studio presenta alcuni punti di forza e limitazioni.

L'utilizzo di un database relativo alla popolazione di pazienti trattati dai MMG riduce notevolmente il rischio di bias nella selezione della coorte. La diagnosi di CKD era però effettuata dagli stessi MMG e non da nefrologi, correndo così il rischio di potenziali errori nella classificazione. Inoltre non è stato possibile identificare il grado di CKD nella maggiore parte dei pazienti, non essendo presenti nel database i valori di analisi biochimiche di laboratorio.

Non si è potuto valutare se sono state assunte tutte le effettive dosi di FANS prescritte dai medici di medicina generale ed inoltre non si è tenuto conto nello studio del possibile utilizzo di farmaci della classe dei FANS venduti come OTC (over-the-counter), non rimborsati dal SSN, come il ketoprofene sali di lisina, l'ibuprofene, l'acido acetilsalicilico e altri. Questi ultimi però contengono molto meno principio attivo dei farmaci disponibili solamente con prescrizione medica, riducendo la loro possibile interferenza dovuta ad un effetto farmacologico sulle prostaglandine.

Parole chiave: FANS, insufficienza renale cronica, studio caso controllo

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti d'interesse.

Riferimenti bibliografici

Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F, Fontana A, Santangelo A, Tari DU, Santoro D, Arcoraci V, Perrotta M, Ibanez L, Trifirò G. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: a population-based case control study.

PLoS One. 2015 Apr 16;10(4):e0122899. doi: 10.1371/journal.pone.0122899. eCollection 2015.

Azione immediata del Sildenafil sulla funzione del ventricolo destro misurata tramite risonanza magnetica cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca: uno studio randomizzato controllato*A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi*

L'insufficienza cardiaca è una sindrome complessa, associata a disfunzione ventricolare. Un'alterazione della funzionalità del ventricolo destro rappresenta un predittore di mortalità e morbilità in pazienti con insufficienza cardiaca sistolica, tuttavia esistono pochi dati che abbiano analizzato questo aspetto ed il suo trattamento. Tra le cause di disfunzione del ventricolo destro c'è l'ipertensione polmonare secondaria alla disfunzione del lato sinistro. Pertanto, le terapie mirate alla diminuzione della pressione arteriosa polmonare e al miglioramento della funzione ventricolare sinistra sembrerebbero dei validi approcci al miglioramento della funzione ventricolare destra. Gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5), incluso il sildenafil, sono stati considerati come il pilastro per il trattamento di varie forme di ipertensione polmonare, a causa delle loro proprietà vasodilatatrici sui vasi polmonari. Inoltre, sono stati osservati un miglioramento dei parametri funzionali e strutturali del ventricolo sinistro in soggetti con insufficienza cardiaca, e un'attività cardioprotettiva contro il rimodellamento ventricolare sinistro in diversi modelli animali.

Oltre agli effetti indiretti, l'inibizione della PDE5 può migliorare la funzione del ventricolo destro dei pazienti con scompenso cardiaco attraverso meccanismi diretti. È stata suggerita una up-regolazione dell'espressione di PDE5 nel ventricolo destro di pazienti con insufficienza cardiaca associata con la gravità della compromissione del ventricolo. Inoltre, l'inibizione di PDE5 è stata associata ad un aumento acuto della contrattilità miocardica in esperimenti ex vivo umani e animali. L'inibizione della PDE5 può quindi giocare un ruolo nel miglioramento della funzione ventricolare destra nell'insufficienza cardiaca. Precedenti studi hanno riportato una associazione tra l'uso di questa classe di farmaci con un miglioramento della funzione ventricolare destra in pazienti con ipertensione polmonare primaria, ma risultati contrastanti si sono osservati nell'effetto sulla funzione del ventricolo destro in pazienti con ipertensione polmonare associata ad insufficienza sistolica.

Lo studio si è proposto di stabilire se il sildenafil potesse avere una azione immediata sulla funzione del ventricolo destro in pazienti con insufficienza cardiaca.

Lo studio, in cieco e controllato da placebo, è stato effettuato su pazienti arruolati in Brasile nel settembre 2013. I criteri di inclusione comprendevano una diagnosi di insufficienza cardiaca funzionale di classe I-III (secondo la New York Heart Association), una frazione di eiezione del ventricolo sinistro <35% (valutata tramite ecocardiografia) ed un trattamento stabile per la patologia prescritto da almeno una settimana. Tra i criteri di esclusione: diagnosi di una nuova lesione osservata durante la risonanza magnetica cardiaca, claustrofobia; bassa pressione arteriosa (pressione sistolica <90 mmHg o pressione diastolica <60 mmHg); uso di nitrato o nebulololo nelle ultime 24 ore e la presenza di dispositivi impiantabili non compatibili con risonanza magnetica.

I pazienti selezionati sono stati inizialmente sottoposti a valutazione tramite risonanza magnetica cardiaca e successivamente randomizzati a ricevere sildenafil 50mg o placebo. Un'ora dopo la somministrazione sono stati sottoposti ad una seconda risonanza magnetica per la valutazione della funzionalità ventricolare. Tale periodo di tempo è stato scelto in quanto corrisponde al picco plasmatico mediano raggiunto dal sildenafil. Tutte le valutazioni sono state effettuate su pazienti in posizione supina.

Il volume ventricolare, la massa, e la funzione sistolica, compresa la frazione di eiezione del ventricolo destro (RVEF), sono stati calcolati utilizzando le immagini di risonanza magnetica e il software ARGUS 4D VF. I frame telesistolici sono stati identificati per la superficie più piccola della cavità mentre i frame diastolici sono stati identificati dall'area della cavità più grande. I contorni endocardici sono stati tracciati a mano in entrambi i frame sistolico e diastolico, per almeno otto sezioni dalla base all'apice. Per una migliore rappresentazione della funzione sistolica ventricolare destra, sono state misurate 7 linee trasversale tra setto e le pareti libere in 4 camere (sia per i fotogrammi sistolici che diastolici). La linea 1 era quella più vicina all'apice, la linea 4 era ad livello intermedio e la linea 7 era la linea di base. Queste linee descrivono con precisione la funzione regionale e globale del ventricolo destro. Inoltre,

l'escursione sistolica del piano anulare della valvola tricuspide (TAPSE) e dell'area frazionale del ventricolo destro sono state misurate tracciando manualmente i contorni endocardici dell'area diastolica e sistolica e calcolando la variazione percentuale. La variazione della distanza anulus tricuspide-apice (TAAD) è stata calcolata tracciando manualmente la distanza tra il piano dell'anulus tricuspide e l'apice del ventricolo destro in 4 camere. Infine è stato calcolato il rapporto TAPSE/TAAD. I cambiamenti di area relativa dell'arteria polmonare sono stati valutati attraverso il cambiamento diastolico-sistolico nella zona polmonare.

Tutte queste misurazioni sono state effettuate prima e dopo l'assunzione del trattamento.

Il gruppo trattato con sildenafil comprendeva 13 pazienti mentre quello placebo 11. 17 pazienti dei 24 arruolati (70,8%) erano maschi e l'età mediana era di 61,5 anni. 17 pazienti (70,8%) presentavano diagnosi per ipertensione arteriosa sistemica, 10 (41,7%) erano stati sottoposti a catetere cardiaco, 9 (37,5%) presentavano disordini del ritmo cardiaco, 7 (29,2%) avevano avuto un infarto del miocardio e 3 (12%) il morbo di Chagas (parassitosi, con forme cliniche acute e forme croniche, causata da protozoi del genere *Trypanosoma*).

Non sono state osservate differenze statisticamente significative nei parametri cardiovascolari basali tra i 2 gruppi di trattamento. Globalmente i 2 gruppi hanno mostrato cambiamenti minimi nella funzionalità del ventricolo destro durante la somministrazione del trattamento. Ad eccezione di un aumento nell'area frazionale del ventricolo destro conseguente alla somministrazione di sildenafil, nessuno dei 2 gruppi ha mostrato differenze significative nelle variazioni dei parametri ventricolari (frazione di eiezione, TAAD frazionale, o distanza tra setto e le pareti libere). Non sono state osservate alterazioni significative nei cambiamenti di area relativa dell'arteria polmonare per entrambi i trattamenti. I parametri funzionali del ventricolo sinistro non hanno mostrato variazioni significative e non sono state riportate particolari reazioni avverse associate all'assunzione di sildenafil o placebo.

Questo studio dimostra che una dose singola di 50mg di sildenafil non determina variazioni nella funzionalità del ventricolo destro, se non minimi, in pazienti con insufficienza cardiaca. Il principale outcome dello studio, i cambiamenti della frazione di eiezione del ventricolo destro, non ha mostrato nessun effetto dovuto al trattamento.

Tra i limiti segnalati: Nonostante l'accuratezza della risonanza magnetica cardiaca nella valutazione della funzione cardiaca, l'effetto del sildenafil sulla funzione sistolica può essere così piccolo da rientrare all'interno della variazione normale che può derivare da due punti di valutazione. Lo studio ha utilizzato una dose di 50 mg di sildenafil citrato ed è possibile che una dose di 100 mg avrebbe potuto avere un impatto sulla funzione ventricolare destra. Inoltre, questo non è stato uno studio prospettico e non ha valutato l'impatto a lungo termine del sildenafil.

Parole chiave: Sildenafil, insufficienza cardiaca, studio randomizzato controllato

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico

Fernandes AMS et al. The Immediate Effect of Sildenafil on Right Ventricular Function in Patients with Heart Failure Measured by Cardiac Magnetic Resonance: A Randomized Control Trial. Plos One, 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0119623.

Rischio di diabete incidente nei giovani nuovi utilizzatori di antipsicotici di seconda generazione: uno studio sulla popolazione registrata in Medicaid

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Nell'ultimo decennio, è stato registrato un aumento dell'uso di farmaci antipsicotici di seconda generazione (SGA) nei bambini a fronte di una riduzione di altri farmaci psicotropi, dovuto principalmente al loro utilizzo nella gestione dei disturbi comportamentali negli adolescenti senza disturbi psicotici, ovvero al di fuori delle indicazioni d'uso approvate in questa fascia di età, quali schizofrenia, disturbo bipolare e irritabilità associata ad autismo. L'aumento del trend

prescrittivo di questi farmaci in mancanza di sufficienti dati di efficacia e sicurezza nei giovani ha destato un crescendo di preoccupazioni sui potenziali effetti metabolici che possono evolvere in diabete di tipo 2. Attualmente, se da un lato la ricerca clinica ha valutato indicatori metabolici a breve termine, resta difficile studiare il rischio di eventi rari come il diabete. Sebbene alcuni studi su banche-dati hanno suggerito l'associazione tra uso di SGA e rischio di diabete, alla luce della variabilità geografica nella pratica prescrittiva e nel rischio di sviluppare diabete tra i ragazzi, nasce l'esigenza di utilizzare banche-dati più ampie.

Il presente studio longitudinale basato sulla popolazione registrata in Medicaid ha valutato il rischio di insorgenza di diabete di tipo 2 nei ragazzi che iniziano un trattamento con farmaci antipsicotici atipici (SGA).

Lo studio di coorte, impostato come sequenza di un trial clinico non randomizzato (pseudotrial*), è stato effettuato su giovani dai 10 ai 18 anni di età registrati nella banca-dati amministrativa Medicaid, tra gennaio 2003 e dicembre 2007. Sono stati identificati tutti i bambini con diagnosi di disturbi comportamentali o psichiatrici e copertura assicurativa Medicaid per almeno 10 su 12 mesi consecutivi precedenti l'ingresso nello studio (look-back period), al fine di assicurare l'accertamento delle diagnosi e delle prescrizioni. Sono stati esclusi i pazienti in base ai seguenti criteri: prescrizione di SGA durante il look-back period o precedente diagnosi di diabete di tipo 1 o 2, al fine di assicurare l'assenza di pazienti prevalenti per esposizione e per evento; esposizione nel periodo look-back a corticosteroidi per uso cronico inalatorio o per uso orale, in quanto fattori indipendenti di rischio di diabete mellito; diagnosi di schizofrenia, per il cui confronto sarebbe stato difficile identificare i giovani non naive per SGA; o diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico, come variabile proxy dell'uso di metformina. L'outcome primario, nuova insorgenza di diabete di tipo 2, è stato identificato tramite due algoritmi: 1) una visita ambulatoriale o ospedaliera con diagnosi di diabete (di tipo 2 o non specificato) tramite codice diagnostico (*International Classification of Disease, ICD-9*) e con prescrizione di un farmaco ipoglicemizzante, escluso l'insulina, entro una finestra temporale di 4 mesi; 2) due visite ambulatoriali o ospedaliere, una con una diagnosi di diabete mellito di tipo 2, la seconda con una diagnosi di diabete di tipo 2 o non specificato entro una finestra temporale di 4 mesi.

Durante il periodo di studio i bambini eleggibili sono stati classificati ogni mese come nuovi utilizzatori o no in base alle prescrizioni mensili di SGA. Il rischio di diabete incidente è stato confrontato tra i due gruppi, quelli che hanno iniziato e quelli che non hanno mai iniziato il trattamento con SGA, tramite una convenzionale analisi *intention-to-treat*, come se i bambini fossero stati monitorati come originariamente esposti, senza considerare un'eventuale interruzione o cambio di terapia. È stato applicato il *propensity score* per mimare gli effetti della randomizzazione e bilanciare le caratteristiche al basale tra i due gruppi. Sono state condotte diverse analisi di sensibilità per avvalorare i risultati ottenuti dalle analisi primarie e verificare quanto un potenziale bias diagnostico (maggiore probabilità di diagnosticare l'outcome tra gli esposti al trattamento perchè maggiormente attenzionati) o quanto i fattori di confondimento non valutabili potessero influenzare i risultati osservati.

Sono stati inclusi nello studio 1.328.985 bambini/adolescenti, 107.551 hanno iniziato il trattamento con SGA e 1.221.433 non lo hanno mai iniziato. Prevalentemente la popolazione in studio aveva un'età compresa tra 10 e 14 anni (65%) e era di sesso maschile (57%), e di etnia caucasica (54%). In media il follow-up è stato di 19,1 mesi per i bambini nuovi utilizzatori e di 12,2 mesi per gli altri. Dal confronto mensile delle caratteristiche demografiche e cliniche dei partecipanti è emerso che nel corso dello studio un numero crescente di pazienti ha ricevuto diagnosi di ADHD (*point change*: +10,6 nei nuovi utilizzatori e +7,5 nel gruppo di confronto) o di disturbo bipolare (*point change*: +7,2 e +1,8) o del comportamento (+9,4 e +5,1) e c'è stato un aumento del numero di pazienti con patologie croniche complesse (+8,9 e +6,9). Il risperidone è stato, durante tutto lo studio, l'antipsicotico atipico più comunemente usato come inizio trattamento (38,9%); l'uso di aripiprazolo è aumentato nel corso del tempo (+7,6) a fronte di una riduzione dell'uso di olanzapina (-8,2).

Dal confronto tra i gruppi di esposizione, i nuovi utilizzatori avevano avuto più probabilità di beneficiare di Medicaid perchè adottati o diversamente abili rispetto al gruppo di confronto. Ad eccezione del ritardo dello sviluppo, le diagnosi di salute mentale erano più diffuse tra i nuovi utilizzatori di SGA, per i quali è stato registrato un uso di altre classi di farmaci psicotropi due

volte maggiore rispetto ai non utilizzatori (82% vs. 32%). In generale, il diabete è stato diagnosticato nello 0,4% dei nuovi utilizzatori con un tempo medio di 13,5 mesi e nello 0,2% dei non utilizzatori con un tempo medio di 14,6 mesi. Dopo standardizzazione in base alle differenze delle caratteristiche demografiche e cliniche, i nuovi utilizzatori di SGA hanno mostrato il 51% di probabilità di sviluppare diabete in più rispetto ai non utilizzatori (OR 1,51; IC 95% 1,35-1,69, $P < 0,001$), con un'incidenza pari a 38,1/10.000 bambini seguiti per 20 mesi nei nuovi utilizzatori rispetto a 25,3/10.000 bambini seguito per 20 mesi nel gruppo di confronto. Dall'analisi effettuata nel gruppo di bambini trattati con antidepressivi quando iniziavano il trattamento con SGA è emerso un aumento del diabete incidente pari quasi al doppio rispetto ai bambini non trattati né con SGA né con antidepressivi (1,94; 1,54-2,44; $P < 0,001$ con un'incidenza pari a 23/10.000 bambini seguiti per 20 mesi), un aumento del 54% rispetto ai bambini nuovi utilizzatori di SGA ma non trattati con antidepressivi (1,54; 1,17-2,03; $P=0,002$) e del 55% rispetto ai bambini che iniziavano simultaneamente SGA e antidepressivi (1,55; 1,35-1,77; $P < 0,001$).

Da un'analisi simile effettuata nei bambini in trattamento con farmaci stimolanti che iniziavano il trattamento con SGA, è emerso un aumento significativo del rischio di diabete del 47% rispetto ai bambini non trattati in termini assoluti (OR 1,47; 1,19-1,81; $P < 0,001$), ma nessuna differenza significativa rispetto ai bambini trattati solo con SGA (OR 0,84; 0,64-1,11; $P = 0,22$).

In termini di tipo di SGA utilizzato, rispetto ai bambini che iniziavano il trattamento con risperidone, il rischio di diabete incidente aumentava nei bambini trattati con ziprasidone (1,61; 0,99-2,64; $P = 0,06$) e in quelli trattati con aripiprazolo (1,58; 1,21-2,07; $P = 0,001$).

Dallo studio è emerso un aumento del 50% del rischio di diabete incidente in ragazzi che iniziano un trattamento con antipsicotici atipici rispetto a quelli che non lo iniziavano. L'uso concomitante di farmaci stimolanti non riduce tale rischio, mentre quello di antidepressivi potrebbe aumentarlo. Nello specifico, esposizioni ad aripiprazolo e ziprasidone mostrano associazioni di rischio maggiori rispetto a risperidone.

I risultati dello studio sono rafforzati dalle analisi corrette per fattori di confondimento noti e da una serie di analisi di sensibilità atte a ridurre l'influenza di altre potenziali variabili non note/misurabili tramite l'utilizzo di banche-dati così ampie. Le analisi di sensibilità suggeriscono difatti che solo un fattore di rischio fortemente associato al diabete e con un'ampia disparità di prevalenza tra utilizzatori e non utilizzatori potrebbe spiegare l'effetto osservato del trattamento. Ed è difatti improbabile che due dei più importanti fattori di rischio di diabete non valutabili, quali obesità e alterazione della regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisario, possano avere una così differente prevalenza tra esposti e non esposti da soddisfare questi criteri. Diversamente, nel caso in cui i clinici potrebbero aver scelto di non prescrivere gli SGA in pazienti con fattori di rischio per diabete, come l'obesità, il valore reale dell'associazione osservata potrebbe essere stato sottostimato. Le analisi di sensibilità confermano anche l'improbabilità che i risultati siano stati influenzati da bias diagnostici, ovvero che il diabete possa essere stato diagnosticato maggiormente nei pazienti nuovi utilizzatori di SGA solo perchè più attenzionati. Oltretutto, le raccomandazioni delle linee-guida di effettuare screening metabolici nei giovani nuovi utilizzatori di SGA non sono state emanate prima del 2008, ovvero dopo il termine dello studio.

Parole chiave: antipsicotici di seconda generazione, pazienti naive, bambini/adolescenti, diabete mellito di tipo 2, studio di coorte *population-based*.

Riferimento bibliografico

Rubin DM, et al. Risk for incident diabetes mellitus following initiation of second-generation antipsychotics among Medicaid-enrolled youths. JAMA Pediatr. 2015;169(4):e150285. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.0285.

Sertralina in associazione a Deanxit® per il trattamento di pazienti con depressione e ansia nelle malattie somatiche croniche: studio randomizzato controllato

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Depressione e ansia sono altamente prevalenti in persone con malattie somatiche croniche quali diabete, ipertensione, malattie cardiache, bronchite cronica, malattie neurologiche. Allo stesso modo, le persone con depressione e ansia presentano un rischio di morbilità superiore rispetto alle patologie croniche menzionate. I disturbi dell'umore esercitano un impatto sostanziale sulla qualità di vita connessa allo stato di salute. La sertralina, un antidepressivo appartenente alla classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs), presenta un bilancio piuttosto positivo tra efficacia e accettabilità nel trattamento della fase acuta di soggetti con depressione maggiore. Una meta-analisi su 12 antidepressivi di nuova generazione, ha mostrato che la probabilità cumulativa di efficacia e accettabilità della sertralina è stata del 20,3% e del 21,3%, rispettivamente. Studi clinici randomizzati hanno indicato che il trattamento con sertralina è efficace per l'ansia e i disturbi depressivi, con una bassa tossicità e un buon profilo di tollerabilità. Tuttavia, le risposte possono essere osservate solo 2 o 3 settimane dopo l'inizio del trattamento, o anche in un periodo di tempo più lungo dal momento in cui i farmaci antidepressivi vengono prescritti. I pazienti affetti da patologie croniche con concomitante depressione e ansia, hanno una compliance scarsa e una tendenza maggiore ad abbandonare i trattamenti. Diventa, quindi, essenziale poter gestire i sintomi di depressione e ansia prima possibile, soprattutto nelle prime 2 settimane. Deanxit®, una miscela di melitracen (10 mg) e flupentixol (0,5 mg), ha dimostrato di possedere sia proprietà ansiolitiche sia antidepressive a basse dosi e a rapida insorgenza. L'emivita di flupentixol è circa 35 ore e di melitracen circa 19 ore. La combinazione di due agenti psicoattivi che hanno proprietà antidepressive è progettata solo per un utilizzo a breve termine. Deanxit® può migliorare i disturbi dell'umore in una certa misura, quando prescritto a basse dosi e per un breve periodo di tempo, compensando così

Obiettivo dello studio è stato indagare l'efficacia e la sicurezza della sertralina in associazione a Deanxit® in pazienti con depressione e ansia e affetti da malattie somatiche croniche.

Obiettivo dello studio è stato indagare l'efficacia e la sicurezza della sertralina in associazione a Deanxit® in pazienti con depressione e ansia e affetti da malattie somatiche croniche.

Questo è uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, della durata di 4 settimane che è stato condotto da agosto 2011 a febbraio 2014. I soggetti reclutati per lo studio sono stati pazienti di entrambi i sessi, di età compresa tra 20-75 anni, affetti da patologie somatiche croniche e che rispondevano ai DSM-IV per la diagnosi di depressione e ansia. Tuttavia, per l'analisi *intention to treat*, i pazienti dovevano anche presentare un punteggio > 20 dello score HAMD e >14 dello score HAMA * allo screening. Sono stati esclusi i pazienti affetti da patologie acute o severe o da malattie mentali che avrebbero potuto confondere la valutazione della depressione e dell'ansia. Altri criteri di esclusione sono stati: storia di epilessia, trattamento in atto con antidepressivi o ansiolitici, malattia cardiaca, epatica o renale grave, difficoltà nel linguaggio inclusa la dislessia, gravidanza o allattamento. Questo studio ha incluso 3 fasi: un periodo di screening di 1 settimana, 4 settimane di trattamento randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato e un periodo di follow-up di 2 settimane. I pazienti eleggibili sono stati divisi in due gruppi alla randomizzazione. I pazienti hanno ricevuto sertralina alla dose di 75 mg/die + Deanxit® (melitracen 10 mg + flupentixol 0,5 mg) ogni mattina per 2 settimane, poi entrambi i gruppi hanno ricevuto solo il trattamento con sertralina alla dose di 75 mg/die per le successive 2 settimane. Dopo la fine del periodo di trattamento in doppio cieco, è stato effettuato il follow-up per 2 settimane in tutti i pazienti. Durante tutta la durata dello studio, i pazienti hanno assunto l'abituale terapia farmacologica prescritta per altre patologie croniche. Le misurazioni dei punteggi degli score HAMD e HAMA sono state effettuate al basale e prima di assumere i farmaci al giorno 1, 4, 8, 15 e 29 in entrambi i gruppi. Per la valutazione dell'efficacia del trattamento è stato utilizzato il tasso di riduzione del punteggio, espresso in (punteggio pre-trattamento di HAMD/ HAMA - punteggio post-trattamento di HAMD/HAMA)/ punteggio pre-trattamento di HAMD/HAMA. Secondo gli standard di cura e miglioramento clinico, i criteri di un effetto curativo sono stati i seguenti: tasso di riduzione del punteggio > 75%, il paziente era in ripresa, tra 50-75% era presente un

miglioramento significativo, tra 2- 49% era presente un miglioramento e <25% era indice d'inefficacia. È stato definito il tasso di risposta come la percentuale di pazienti che avevano presentato una riduzione del tasso $\geq 25\%$. La sicurezza e la tollerabilità di sertralina e Deanxit® sono state principalmente rilevate osservando le segnalazioni di eventi avversi (EA). Le misurazioni dei segni vitali (pressione arteriosa, frequenza respiratoria e frequenza cardiaca), test cardiologici e di laboratorio (ematologia, chimica, e analisi delle urine) sono state utilizzate come indicatori addizionali della sicurezza. Sono stati considerati eleggibili per lo studio 120 pazienti, tuttavia, 42 pazienti sono stati esclusi dallo studio. Hanno abbandonato lo studio 1 paziente del gruppo Deanxit® e 2 pazienti del gruppo placebo. Sono stati inclusi nell'analisi finale dello studio 75 pazienti, dei quali 38 pazienti erano nel gruppo Deanxit® e 37 nel gruppo placebo. Per quanto riguarda le caratteristiche di base dei pazienti, non sono state evidenziate differenze significative in età, genere, indice di massa corporea e condizione lavorativa dei pazienti tra i 2 gruppi. Gli score HAMD e HAMA sono stati utilizzati per valutare la situazione della depressione e dell'ansia. Lo score HAMD è stato di $31,6 \pm 4,9$ per il gruppo Deanxit® e di $33,3 \pm 5,1$ per il gruppo placebo e ciò ha significato che tutti i pazienti erano depressi e che le differenze tra i 2 gruppi non erano significative ($p > 0,05$). La differenza rispetto al basale nello score HAMA tra il gruppo Deanxit® ($23,39 \pm 4,3$) e il gruppo placebo ($23,0 \pm 4,5$) non ha mostrato significatività ($p > 0,05$). I tassi di risposta della depressione sono aumentati in entrambi i gruppi. I tassi di risposta dello score HAMD nel gruppo Deanxit® ai giorni 4, 8, 15 e 29 sono stati $18,42\% \pm 1,23\%$, $55,26\% \pm 2,56\%$, $78,95\% \pm 3,89\%$, e $84,21\% \pm 1,86\%$, e nel gruppo placebo sono stati $10,81\% \pm 1,08\%$, $24,32\% \pm 2,19\%$, $40,54\% \pm 4,18\%$, e il $75,68\% \pm 1,95\%$. Le differenze sono state significative al giorno 8 ($p = 0,006$) e al giorno 15 ($p = 0,001$), mentre i 2 gruppi non hanno mostrato differenze statisticamente significative ai giorni 4 e 29 ($p > 0,05$). I tassi di risposta dell'ansia sono aumentati in entrambi i gruppi. I tassi di risposta dello score HAMA nel gruppo Deanxit® ai giorni 4, 8, 15 e 29 sono stati $34,21\% \pm 2,21\%$, $57,89\% \pm 3,56\%$, $78,95\% \pm 4,37\%$ e $86,84\% \pm 2,12\%$, e nel gruppo placebo sono stati $8,11\% \pm 1,37\%$, $18,92\% \pm 2,68\%$, $43,24\% \pm 4,68\%$, e il $78,38\% \pm 3,16\%$. Le differenze sono state enormi al giorno 4 ($p = 0,006$) e al giorno 8 ($p = 0,001$) e al giorno 15 ($p = 0,002$). Tuttavia, i 2 gruppi non hanno mostrato differenze significative al giorno 29 ($p > 0,05$). I casi di eventi avversi (EA) sono stati 10 nel gruppo Deanxit® e 11 nel gruppo placebo. Per entrambi i gruppi, gli EA sono stati: secchezza delle fauci, vertigini, disturbi del sonno. Solo nel gruppo Deanxit® è stato osservato un caso di lieve tremore dell'arto a riposo. La maggior parte di questi EA si sono verificati nella prima settimana di terapia e sono scomparsi entro una settimana senza nessun trattamento.

I limiti di questo studio sono stati rappresentati dal numero relativamente piccolo di pazienti, dalla durata breve del trattamento e dal fatto di essere stato condotto in un singolo centro. In questo studio sono state reclutate solo 5 tipologie di malattie somatiche croniche che potrebbero non rappresentare la popolazione generale. Inoltre, dato il piccolo numero di pazienti, non è stata effettuata una stratificazione in accordo alla randomizzazione per le varie categorie di malattie somatiche croniche. Inoltre, quasi tutti i pazienti con patologie somatiche croniche hanno assunto i farmaci corrispondenti che potrebbero presentare delle interazioni con sertralina o Deanxit® e quindi confonderne l'effetto. Infine, i risultati di questo studio potrebbero non essere generalizzabili per periodi di trattamento più lunghi, e questo potrebbe giustificare la necessità di progettare studi su larga scala.

Questo studio randomizzato-controllato ha dimostrato un notevole effetto della sertralina in associazione a un trattamento a breve termine con Deanxit® nella gestione della depressione e dell'ansia in pazienti affetti da malattie croniche entro le prime 2 settimane di trattamento. La combinazione di sertralina e Deanxit® potrebbe essere considerata una strategia terapeutica potenzialmente utile per il trattamento di malattie mentali nella pratica clinica.

Parole chiave: sertralina, Deanxit®, depressione e ansia, studio randomizzato controllato.

Riferimenti bibliografici: Wang L et al. Sertraline plus deanxit to treat patients with depression and anxiety in chronic somatic diseases: a randomized controlled trial. BMC Psychiatry. 2015 Apr 14;15(1):84. [Epub ahead of print].

*HAMD (Hamilton Rating Scale for Depression) e HAMA (Hamilton Rating Scale for Anxiety): scale di valutazione della severità della depressione e dell'ansia, rispettivamente, che consistono nella

somministrazione di un questionario con 24 items il primo, e 14 items il secondo. Più alto sarà il punteggio, più grave saranno definiti sia lo stato depressivo sia lo stato ansioso.

Insorgenza di autismo e somministrazione del vaccino trivalente (morbillo, parotite e rosolia) in età pediatrica

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (*measles-mumps-rubella*, MMR) è ampiamente utilizzato da tempo in tutto il mondo. Nonostante ciò, vi è ancora molto interesse relativamente al fatto che il suo utilizzo possa rappresentare una potenziale causa di insorgenza di autismo. Negli Stati Uniti, le raccomandazioni circa l'utilizzo di tale vaccino prevedono una prima somministrazione tra i 12 e i 15 mesi e una seconda tra i 4 e i 6 anni d'età. Sebbene negli ultimi anni numerosi studi non abbiano identificato alcuna correlazione tra il vaccino MMR e i disturbi autistici (*autism spectrum disorders*, ASD), vi è ancora la convinzione che tale vaccinazione sia potenzialmente pericolosa. Tale preoccupazione, associata al fatto che bambini con fratelli maggiori affetti da autismo presentino un maggior rischio, su base genetica, di insorgenza di autismo in confronto alla popolazione generale, ha, peraltro, determinato un calo delle vaccinazioni che può rappresentare, a sua volta, una seria minaccia per la salute pubblica. Tale dato è stato confermato da un recente sondaggio, effettuato tra i genitori di bambini con ASD, secondo il quale il 20% circa aveva rifiutato o ritardato il vaccino MMR nei fratelli minori dei bambini affetti da ASD.

Alla luce di ciò, è stato condotto uno studio al fine di confrontare la potenziale associazione tra la somministrazione del vaccino MMR e l'aumento del rischio di autismo in bambini con fratelli maggiori con diagnosi di disturbi autistici rispetto a quelli che non avevano fratelli affetti da tale patologia.

Lo studio di coorte di tipo retrospettivo è stato condotto utilizzando un database amministrativo associato ad un ampio piano sanitario statunitense (*the Optum Research Database*), che includeva più di 34 milioni di individui per anno e che raccoglieva i dati derivanti da popolazioni di diversa localizzazione geografica. L'arruolamento è avvenuto selezionando i bambini nati tra l'1 Gennaio 2001 e il 31 Dicembre 2007 e che risultassero iscritti al piano sanitario dalla nascita all'età di 5 anni e che avessero un fratello maggiore iscritto in maniera continuativa, per almeno 6 mesi, nel periodo oggetto dello studio e di età compresa tra i 6 mesi e i 17 anni.

Il modello di regressione logistica (proporzionale di Cox) è stato utilizzato per stimare il rischio relativo (*Relative Risk*, RR con Intervallo di Confidenza, IC al 95%) dell'associazione tra il vaccino MMR e l'insorgenza di autismo in bambini con fratelli maggiori affetti e non da autismo. Sia variabili temporali (es. epilessia o reazioni allergiche al vaccino, in quanto condizioni controindicate al vaccino o potenzialmente associate all'ASD) che covariate fisse (es. parto pre-termine, condizioni croniche rilevate durante l'infanzia, istruzione materna e paterna, reddito familiare, razza/etnia, il sesso del bambino, l'età della madre e del padre alla nascita del bambino, la localizzazione geografica, sussidi per la salute mentale, anno di nascita del bambino) sono state incluse nel modello aggiustato o corretto allo scopo di verificare potenziali fattori di confondimento.

Dei 95.727 bambini inclusi nella coorte, 1929 (2.01%) avevano un fratello maggiore con un disturbo autistico. Nel complesso, per 994 bambini della coorte (1.04%) era stato diagnosticato un ASD nel corso del follow-up. Tra coloro che avevano un fratello maggiore con ASD 134 (6.9%) avevano ricevuto una diagnosi di ASD rispetto a 860 (0.9%) ma che non avevano un fratello maggiore con la stessa patologia.

Il tasso di vaccinazione MMR (≥ 1 dose) per bambini con fratelli non affetti da ASD era pari all'84% (n=78.564) a 2 anni e raggiungeva il 92% (n=86.063) all'età di 5 anni. Al contrario, il tasso di vaccinazione dei bambini con fratelli maggiori con diagnosi di autismo è risultato inferiore (73% a 2 anni [n = 1.409] e 86% [n = 1.660] all'età di 5 anni).

I risultati derivanti da una valutazione delle caratteristiche cliniche e socio-demografiche dei 95.727 bambini partecipanti allo studio, stratificati in base alla presenza di un fratello maggiore con diagnosi di ASD, evidenziavano che poco più della metà del campione era di sesso maschile, circa tre quarti erano bianchi (3% erano neri), il 9% era ispanico (rispetto al 17% della popolazione degli Stati Uniti) e si registrava una maggiore rappresentanza di partecipanti provenienti dal Sud degli Stati Uniti. Circa il 3% risultava avere una potenziale controindicazione alla somministrazione del vaccino e circa l'8% era rappresentato da bambini nati con parto pre-termine.

La valutazione degli RR (non aggiustati) di ASD (tasso di incidenza cumulativa) associati alla somministrazione di 1 o 2 dosi di vaccino trivalente (contro nessuna dose) all'età di 2, 3, 4 e 5 anni in bambini con e senza fratelli maggiori con ASD, evidenziava che per 1 dose di vaccino all'età di 2 anni l'RR non aggiustato era pari a 0,80 (95% CI, 0,44-1,47; P=0,58) per i bambini con fratelli maggiori sani e 0,44 (95% CI, 0,15-1,29; P=0,22) per quelli con fratelli maggiori con ASD. All'età di 3, 4 e 5 anni, non è stata trovata alcuna associazione tra 1 dose di vaccino ed autismo a prescindere dal fatto che avessero o meno un fratello con ASD; per 2 dosi di vaccino, all'età di 5 anni, il RR non aggiustato era pari a 0,74 (95% CI, 0,55-0,99; P =0,049) per i bambini con fratelli sani e 0,44 per quelli con fratelli maggiori autistici.

All'età di 2 anni il RR corretto di ASD per i bambini trattati con 1 dose di vaccino, rispetto a quelli che non lo ricevevano, era di 0,91 (95% CI, 0,67-1,20; P =0,50) per i bambini con fratelli sani e di 0,76 per quelli con fratelli maggiori autistici (95% CI, 0,49-1,18; P =0,22).

A 5 anni, il RR aggiustato di ASD per l'utilizzo dello stesso dosaggio era di 1,10 (95% CI, 0,76-1,54; P =0,58) e 0,92 (95% CI, 0,58-1,44; P =0,71).

La stima del RR per utilizzo di 2 dosi di vaccino era pari a 0,56 (95% CI, 0,31-1,01; P =0,052) per bambini con fratelli autistici e raggiungeva 1,12 (95% CI, 0,78-1,59; P =0,55) per quelli con fratelli maggiori sani.

In linea con i risultati derivanti da altri studi, tale studio non ha rilevato alcuna associazione tra vaccino trivalente MMR e aumento del rischio di disturbi autistici. Tale studio, inoltre, non ha rilevato alcuna correlazione tra vaccinazione ed autismo anche quando vengano impiegate 1 o 2 dosi di vaccino in bambini che hanno fratelli maggiori affetti da ASD.

Sebbene non siano state identificate differenze statisticamente significative di RR che indicassero un aumento del rischio di autismo in qualsiasi fascia d'età ed in entrambi i gruppi di bambini sottoposti allo studio, le interazioni statisticamente significative, secondo il modello di Cox, suggeriscono differenze di RR sia per età che per bambini con fratelli maggiori autistici.

Nonostante l'impiego di un database amministrativo sia stato potenzialmente libero da *bias*, i dati in esso contenuti presentano importanti limitazioni. Infatti, poiché la vaccinazione registrata in tale database è soggetta a pagamento, risultano sottostimate le diagnosi e le altre procedure che non richiedono alcun pagamento. Pertanto, i bambini che, ad esempio, in tale studio sono stati considerati come non vaccinati, potrebbero aver ricevuto una vaccinazione a scuola o presso cliniche pubbliche.

I dati di tale studio dimostrano che la prevalenza di autismo nel campione di bambini analizzati è pari all'1,04%, paragonabile alla prevalenza di ASD nella popolazione statunitense che viene stimata all'1,5%. Inoltre, i risultati di tale studio potrebbero risentire notevolmente delle diversità etniche e socio-economiche della popolazione generale che usufruisce di minori accessi all'assistenza sanitaria come confermato dal fatto che, nello studio, l'età media per il riconoscimento di disturbi dello spettro autistico risulta inferiore rispetto a quanto avviene nella popolazione generale.

In conclusione, tale studio non evidenzia alcuna associazione rilevante tra vaccinazione per morbillo, parotite e rosolia ed aumentato rischio di autismo indipendentemente dal fatto che i bambini avessero o meno un fratello maggiore con disturbi autistici.

Come evidenziato nell'editoriale di accompagnamento, i risultati ottenuti dallo studio di Jain A. et al. tentano di rispondere ai più frequenti quesiti riguardanti questo allarmismo ed arrivano a concludere che non vi sono oggettivi segnali che suggeriscano una correlazione tra vaccino trivalente ed autismo nei bambini con o senza fratelli maggiori affetti da disturbi autistici. Pertanto, un adeguato intervento psicosociale, come un maggiore supporto e una migliore informazione ai genitori e alle famiglie di bambini affetti da autismo, si potrebbe tradurre in un

miglioramento della condizione e del comportamento di tali bambini, e potrebbe rappresentare il punto di partenza per una terapia personalizzata anche in questo ambito.

Parole chiave: vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (MMR), autismo, studio di coorte

Referenze: Jain A, et al. Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. JAMA. 2015;313(15):1534-40.

King BH. Promising forecast for autism spectrum disorders. JAMA. 2015 Apr 21;313(15):1518-9.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Una dichiarazione congiunta della European Association for the Study of Diabetes e American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group sui rischi e benefici delle pompe di insulina: una valutazione clinica degli standard di sicurezza, degli eventi avversi e delle criticità da risolvere

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

La terapia insulinica con infusione sottocutanea continua (CSII) è un efficace metodo per il rilascio di insulina che può garantire una migliore gestione dei livelli glicemici e degli *outcome* clinici. Le pompe di insulina hanno subito una grande evoluzione dalla loro introduzione 40 anni fa e oggi sono di dimensione ridotte, più precise e affidabili rispetto alle precedenti. Si registra un utilizzo crescente di questi dispositivi in soggetti con diabete di tipo 1 di ogni età, ma anche in alcuni pazienti con diabete di tipo 2. Le più recenti pompe di insulina possiedono un rilevatore automatico dei livelli di glucosio nel sangue (SMBG) in modo da automatizzare la corretta dose di insulina da rilasciare in base alla glicemia misurata e alla quantità stimata di carboidrati assunti dal paziente.

Nonostante l'utilizzo di questi dispositivi sia ampiamente incoraggiato, esistono comunque dei potenziali rischi per i pazienti.

L'American Diabetes Association e l'European Association for the Study of Diabetes hanno collaborato per valutare la sicurezza degli attuali dispositivi dal punto di vista clinico; lo scopo è stato quello di valutare come i professionisti in ambito sanitario, i produttori delle pompe di insulina, le autorità regolatorie e i politici possano garantire al meglio la sicurezza di questi dispositivi sia per i nuovi utilizzatori che per quelli di lunga data

La terapia CSII è un trattamento possibile per adulti con diabete di tipo 1 per migliorare il controllo glicemico dopo aver seguito un *trial* per la terapia MDI con iniezione giornaliera di insulina e che dimostrano di poter garantire una corretta aderenza alla terapia. Nonostante non ci sia un generale consenso, si ritiene che i pazienti con ipoglicemia frequente e severa e/o ipoglicemia inconsapevole possano trarre i maggiori benefici dall'utilizzo delle pompe di insulina.

Il numero totale degli utilizzatori di questi dispositivi nel mondo è sconosciuto ma una stima sulla base dei *report* finanziari suggerisce che il numero possa aggirarsi tra 0,75-1 milione.

I diversi modelli di pompe di insulina utilizzano diverse tecnologie per il rilascio; per ottenere l'approvazione al commercio, le aziende produttrici devono sottomettere un documento che dimostra il raggiungimento di tutti i requisiti regolatori. I principali criteri richiesti sono sicurezza ed efficacia almeno pari a quelle dei dispositivi già in uso; inoltre devono essere dimostrati una soddisfacente *performance* meccanica, resistenza fisica ad esempio in seguito a contatto con acqua o variazione della temperatura e un'adeguata precisione per quanto riguarda il rilascio di insulina.

Negli Stati Uniti, l'FDA classifica le pompe di insulina come dispositivi di classe II (rischio moderato), ma quelli che sono parte di un sistema integrato con un sistema di controllo continuo dei livelli glicemici sono, invece, classificati come dispositivi di classe III che

richiedono anche una approvazione prima dell'entrata in commercio basata su una revisione di tutti i dati scientifici e regolatori per valutare la sicurezza e l'efficacia. Inoltre, è importante ricordare che per le pompe di insulina di classe II non sono richiesti studi clinici per ottenere l'autorizzazione al commercio ma alle aziende sono generalmente richiesti piccoli studi per verificare che gli utilizzatori delle pompe di insuline capiscano il corretto utilizzo del dispositivo. Una volta che le pompe di insulina o altri dispositivi medici sono commercializzati, gli eventi avversi associati possono essere riportati sia all'azienda produttrice che alle agenzie regolatorie, FDA negli Stati Uniti o *National Competent Authority* (NCA) in Europa. In Europa, gli eventi avversi sono raccolti in un *database* chiamato EUDAMED, *European Databank on Medical Devices*, a cui però non possono accedere i cittadini per cui gli autori si sono serviti principalmente dei dati raccolti dall'FDA e dal *database* MAUDE, *Manufacturer and User Facility Device Experience*. Si deduce che la maggior parte delle segnalazioni siano inserite dai pazienti in quanto contengono meno dettagli rispetto a quanto ci si aspetterebbe da una segnalazione effettuata dal personale medico.

In uno studio retrospettivo che valutava gli eventi avversi segnalati alla FDA, sono stati documentati 1594 segnalazioni relative alle pompe di insulina tra il 1996 e 2005, compresi 13 decessi. È interessante notare come il numero di eventi avversi letali associati a dispositivi medici è aumentato di circa il 17%/anno tra il 2001 e 2009; la ragione di questo aumento è incerta, ma potrebbe essere dovuta al più ampio impiego di questi dispositivi.

Sulla base di queste osservazioni, gli autori ritengono che un approccio maggiormente standardizzato e trasparente per identificare, riportare e classificare gli eventi avversi potrebbe essere di aiuto sia per i pazienti che per il personale medico; questo potrebbe essere ottenuto migliorando i *database* MAUDE e EUDAMED. Ad esempio, potrebbe essere garantito un miglior accesso a questi dati grazie a parole chiave che possano aiutare ad individuare le cause più comuni di eventi avversi e incoraggiare lo sviluppo di un approccio personalizzato per la rieducazione e/o rivalutazione dell'adeguatezza della terapia corrente in seguito ad eventi avversi. Spesso vengono apportate piccole modifiche alle pompe di insulina evitando nuovi studi clinici e comunicazioni ufficiali ai pazienti; le aziende produttrici sono tenute a comunicare questi cambiamenti sia negli Stati Uniti che in Europa ma questi dati non sono accessibili pubblicamente. Una maggior trasparenza potrebbe quindi essere utile per quantificare e capire l'impatto di queste piccole modifiche sull'insorgenza di eventi avversi. In questa direzione si situa la richiesta da parte dell'FDA di uno studio di sorveglianza dopo l'entrata in commercio di un nuovo dispositivo di classe III che comporta un *follow-up* per tutti i pazienti attraverso telefonate periodiche o, in alcuni casi, anche di visite.

La maggior parte delle pompe di insulina ha il vantaggio di ricevere direttamente i valori di glicemia da un rilevatore automatico; inoltre, i pazienti possono inserire la quantità di carboidrati stimata del pranzo per cui il dispositivo sarà in grado di calcolare la corretta dose di insulina da rilasciare: un corretto utilizzo di questo sistema può aiutare a prevenire errori riducendo sovra- e sotto-trattamento.

Ai produttori delle pompe di insuline è richiesta una valutazione della maneggevolezza dei nuovi dispositivi da parte dei veri utilizzatori piuttosto che limitare la valutazione soltanto agli ingegneri o a personale altamente addestrato. Queste valutazioni risultano utili per verificare la sicurezza dei dispositivi, l'accuratezza e affidabilità prima dell'entrata in commercio, anche se non sono effettivamente richiesti studi sull'utilizzo quotidiano. Gli studi volti a valutare l'impatto dei fattori umani sono solitamente diretti a valutare aspetti specifici come la comprensione delle istruzioni scritte o la capacità di leggere il display del dispositivo. Sebbene la valutazione di questi fattori sia una parte importante del processo di valutazione della FDA precedente la messa in commercio, gli autori ritengono che siano comunque necessari più studi per ottimizzare la progettazione delle pompe di insulina in base alle esigenze dei diversi gruppi di pazienti utilizzatori.

L'analisi del *database* MAUDE effettuata dagli autori suggerisce che la maggior parte degli eventi avversi siano riconducibili a errori nell'utilizzo da parte dei pazienti e non a problemi tecnici del dispositivo, e che la probabilità di eventi avversi aumenti a causa di un utilizzo non specializzato. Gli autori suggeriscono quindi alcune strategie per ridurre questo tipo di eventi avversi tra cui una appropriata selezione dei candidati per questo tipo di terapia, fornire una adeguata educazione sul corretto utilizzo di questi dispositivi, assicurarsi che il personale medico segua e supporti i pazienti e che nel *team* che segue i pazienti siano presenti diverse figure come medici, infermieri e dietisti.

Un'indagine americana dagli anni 80 ha rilevato che il 25% delle pompe per infusione sottocutanea continua presentava problemi di malfunzionamento; percentuale che molto probabilmente risulta drasticamente ridotta con i moderni dispositivi anche se le informazioni disponibili sono insufficienti per affermarlo con certezza.

Negli Stati Uniti, il *T1D Exchange Clinic Registry* comprende più di 26000 pazienti con diabete di tipo 1 da oltre 70 centri americani, tra cui i centri più importanti con un notevole utilizzo di pompe di insulina. Dai dati da questo registro si è osservato che i soggetti con i livelli migliori di HbA_{1c} erano quelli con terapia CSII; nei bambini, il 69% che presentava un buon controllo glicemico utilizzava pompe di insulina. Dei 627 adulti che presentavano un buon controllo glicemico (HbA_{1c}<6.5% [48 mmol/mol]), il 54% utilizzava il dispositivo rispetto al 46% che presentava invece uno scarso controllo (HbA_{1c}>8.5% [69 mmol/mol]); p=0.001.

In Europa e più precisamente in Svezia, Scozia, Austria e Germania, sono presenti i registri del diabete che contengono i dati della maggior parte degli utilizzatori di questi dispositivi nella popolazione. In una valutazione di 640 nuove pompe di insulina di 4 diversi produttori, nel 36% sono stati osservati difetti e tra questi il 16% dei dispositivi risultava non funzionante e il 6,5% è stato sostituito a causa di difetti meccanici. Fino ad oggi, i registri hanno raccolto soprattutto dati sul controllo metabolico, ma gli autori sottolineano come questi dovrebbero includere più aspetti tra cui gli eventi avversi legati all'utilizzo delle pompe di insulina.

I classici *trial* clinici multicentrici per ottenere dati sulle pompe di insulina sono di scarsa praticabilità a causa della rapida innovazione e introduzione sul mercato di nuovi modelli durante il periodo dello studio; gli autori sottolineano comunque come siano necessari maggiori fondi per questo tipo di *trial* e che quelli eventualmente finanziati dalle aziende produttrici vengano condotti da ricercatori indipendenti per ridurre al minimo l'errore e aumentare la credibilità dello studio.

In conclusione, le moderne pompe di insulina, sfruttando l'innovazione tecnologica, sembrano garantire importanti benefici clinici per i pazienti affetti da diabete. Questo position statement ha contribuito a migliorare questi dispositivi, favorendo l'adozione di un approccio più rigoroso, standardizzato e trasparente alla sicurezza.

Parole chiave: pompe di insulina, eventi avversi, infusione sottocutanea

Conflitto d'interesse: nessun conflitto d'interesse dichiarato

Riferimento bibliografico:

Heinemann L. et al., Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting and research needs. A Joint Statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia*. 2015 58(5): 862-70.

Efficacia e sicurezza di stent coronarici a rilascio di macrolidoderivati (-limus) vs stent a rilascio di paclitaxel in pazienti con diabete mellito: una metanalisi

A cura del Dott. Dario Botti

Pazienti affetti da diabete mellito (DM) sviluppano maggiore aterosclerosi rispetto ai pazienti non affetti da DM e hanno tassi più elevati di eventi avversi cardiaci maggiori a breve e lungo termine dopo impianto di *stent* non rivestiti (BMS). In pazienti diabetici gli *stent* rivestiti (DES) hanno dimostrato minori tassi di ristenosi e rivascolarizzazioni ripetute rispetto all'impianto di *stent* metallici (BMS). Gli *stent* rivestiti di prima generazione (paclitaxel o sirolimus) hanno dimostrato essere più sicuri, anche se a lungo termine hanno comunque alti tassi di trombosi dello *stent*, dovuta probabilmente a un ritardo o ad un'incompleta endotelizzazione. L'uso di *stent* rivestiti di seconda generazione (zotarolimus o everolimus) hanno infatti aumentato la sicurezza e l'efficacia dell'impianto in questi pazienti associati, per la patologia cui sono affetti, ad un rischio maggiore di MACE.

Questa metanalisi ha analizzato i dati provenienti da RCT che hanno comparato sicurezza ed

efficacia fra i vari tipi di stent rivestiti in pazienti diabetici.

La ricerca è stata effettuata sulle banche dati PubMed, EMBASE e il registro Cochrane degli RCT da Gennaio 2001 a Dicembre 2013, effettuando una selezione di comparazioni testa a testa fra stent SES vs PES, o LES vs PES in pazienti affetti da Diabete Mellito.

I criteri d'inclusione della metanalisi erano: 1) RCT o Trial Multicentrici, 2) comparazione fra le diverse generazioni di *stent*, 3) periodo di *follow-up* di almeno 6 mesi; i criteri d'esclusione sono stati: 1) dati di *outcome* dei pazienti non riportati separatamente, 2) dati di *outcome* relativi ai MACE non riportati, 3) report duplicati o studi non ancora terminati.

I pazienti diabetici dovevano essere in trattamento con insulina basale o un ipoglicemizzante orale, i pazienti con una diagnosi confermata di DM ma in trattamento solo con regime dietetico dovevano avere una glicemia a digiuno alterata; l'intervento di rivascolarizzazione della lesione target (TLR) è stato definito come intervento percutaneo ripetuto all'interno della lesione o intervento di bypass chirurgico a causa della ristenosi o altre complicanze cardiologiche, la rivascolarizzazione del vaso target (TVR) è stata invece definita come intervento percutaneo ripetuto o intervento di bypass chirurgico di ogni segmento del vaso target.

Di 927 articoli estratti solo 28 articoli sono stati inclusi nella metanalisi.

Il tasso di TLR a breve termine (meno di un anno dall'impianto) è stato significativamente più basso dopo impianto di *stent* rivestito di sirolimus rispetto allo *stent* rivestito di paclitaxel (76/2092, 3.63% vs 82/1302, 6.30%; *odds ratio* (OR): 0.659; 95% CI: 0.473–0.918; P = 0.014). Non c'è differenza significativa nel tasso di TLR a lungo termine dopo impianto di SES vs PES (8.57% vs 10.37%; OR: 0.814; 95% CI: 0.599–1.106; P = 0.188) o dopo impianto di LES vs PES (5.88% vs 6.87%; OR: 0.842; 95% CI: 0.526–1.349; P = 0.475). Non c'è differenza significativa nel tasso di TVR a breve (OR: 0.855; 95% CI: 0.516–1.417; P = 0.543) o a lungo termine (OR: 0.893; 95% CI: 0.704–1.132; P = 0.350).

Il tasso di trombosi dello *stent* è stato significativamente più basso con l'impianto di *stent* di seconda generazione rispetto agli *stent* di prima generazione subito dopo l'impianto dello *stent* (OR: 0.586; 95% CI: 0.436–0.788; P b 0.001), ma non c'è differenza a breve e a lungo termine (OR: 1.115; 95% CI: 0.541–2.296; P = 0.768) (OR: 1.013; 95% CI: 0.783–1.311; P = 0.921).

Il tasso di eventi avversi cardiovascolari maggiori è stato significativamente più basso dopo impianto di *stent* di seconda generazione rispetto alla prima generazione (OR: 0.586; 95% CI: 0.436–0.788; P b 0.001), ma anche per i MACE non vi è differenza a breve e a lungo termine (OR: 0.884; 95% CI: 0.630–1.238; P = 0.472) o tempi più lunghi (OR: 0.964; 95% CI: 0.776–1.196; P = 0.736). I test di Egger e Begg non hanno trovato evidenza di *bias* di pubblicazione.

In conclusione nei pazienti affetti da Diabete Mellito i tassi di MACE a breve e a lungo termine sono simili negli stent di prima generazione (a rilascio di sirolimus) vs stent a rilascio di paclitaxel, mentre la seconda generazione di -limus (everolimus o zotarolimus) vs paclitaxel può essere migliore soprattutto nell'immediato impianto di stent, anche se non vi sono differenze altamente significative nei tassi di trombosi dello stent e nelle rivascolarizzazioni a breve e a lungo termine.

Parole chiave: metanalisi, *stent* di prima e seconda generazione, diabete mellito

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico:

Liu Y. et al., Efficacy and safety of limus-eluting versus paclitaxel-eluting coronary artery stents in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015; 184: 680-691.

Esiti clinici ad un anno dall'intervento di sostituzione di valvola aortica transcateretere

A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

L'endoarteriectomia carotidea (CEA) è un trattamento consolidato per la malattia dell'arteria carotide. La restenosi, pur non essendo così comune, è considerata una seria complicanza di CEA e di solito insorge entro due anni dalla procedura per iperplasia neointimale, se non è tipicamente imputabile alla progressione dell'aterosclerosi. L'angioplastica carotidea (CAS) è considerata un trattamento utile per la restenosi postchirurgica dal momento che determina risultati paragonabili in termini di sicurezza a quelli ottenuti con il reintervento chirurgico. Tuttavia, il trattamento di angioplastica è associato a un elevato rischio di restenosi ricorrente che qualche volta colpisce il 19% dei pazienti. Recentemente, sono stati introdotti nella pratica clinica i palloncini rivestiti di farmaco (*drug-coated ballon* - DCB) con effetti promettenti per le proprietà antiproliferative del farmaco stesso e per la facilità d'uso come dispositivi medici per prevenire la restenosi nelle arterie coronarie e in quelle periferiche oppure per ridurre la tipica iperplasia neointimale in-stent (ISR) prima dell'impianto di stent.

Obiettivo di questo lavoro è stato valutare la sicurezza ed efficacia dell'uso di DCB nel ridurre l'incidenza di ISR insorta entro 24 mesi dall'intervento di CEA.

Questo studio retrospettivo è stato svolto presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia" di Udine, in collaborazione con l'Università La Sapienza di Roma e l'IRCCS NeuroMed di Pozzilli (IS) con l'utilizzo di una banca dati amministrativa che ha identificato 18 pazienti consecutivi (sesso maschile=11 soggetti, con un'età mediana=75 anni), affetti restenosi insorta entro 24 mesi dalla procedura di CEA, sottoposti a CAS con concomitante pre-dilatazione di DCB. Tutti i pazienti estratti sono risultati essere asintomatici o con solo sintomi remoti e con un intervallo di tempo mediano tra CEA e CAS pari a 16 mesi. Il 50% dei soggetti aveva un arco aortico di tipo I con un diametro della stenosi pari all'84%. Dopo la pre-dilatazione della lesione con un palloncino semi-compiante di 3,5x20 mm, è stato gonfiato un DCB rivestito di paclitaxel della larghezza di 4-5 mm e di lunghezza adeguata all'area della lesione (di 40 oppure 80 mm) in un intervallo di tempo di 70-80 secondi. Nei primi cinque pazienti è stato usato il palloncino In.Pact Pacific (Medtronic Vascular), poi sostituito, una volta disponibile in commercio, dal palloncino Lutonix (Lutonix, New Hope, MN, USA) che permetteva un adeguato rilascio di farmaco nell'arco di 30 secondi di gonfiaggio. È stato successivamente impiegato uno stent autoespandibile con lunghezza da 6 a 7 mm [Precise (Cordis Corporation, Bridgewater, NJ, USA); Wallstent (Boston Scientific); o Vivexx (Bard Peripheral Vascular, Tempe, AZ, USA)], post-dilatato con un palloncino semi-compiante di 5x20 mm. Il follow-up dei pazienti è stato eseguito a 1, 6, 12 mesi e, in seguito, una volta l'anno. Come esiti clinici sono stati inclusi morte, infarto, attacco ischemico transitorio (TIA), cecità monoculare e infarto del miocardio.

Tutti i pazienti sono stati trattati con successo ed il periodo medio di ospedalizzazione è risultato pari a 48 ore. L'unica complicanza è insorta con un paziente che ha avuto un TIA durante il prolungato gonfiaggio del DBA ed un altro soggetto che ha sviluppato un ematoma a livello dell'accesso femorale. Il follow-up a 18 mesi non ha evidenziato alcun evento neurologico, anche se un paziente è deceduto a 9 mesi dall'intervento per infarto del miocardio. L'ultrasonografia duplex non ha evidenziato restenosi >50%, ma una modesta iperplasia (<30%) in 4 pazienti a livello dell'estremità prossimale dello stent.

Lo studio presenta alcuni limiti legati al fatto che si tratta di uno studio retrospettivo, osservazionale, monocentrico, privo di un gruppo controllo e costituito da un ridotto campione di pazienti. Inoltre, l'impiego di due tipi di DCB potrebbe aver aumentato l'imprecisione degli effetti stimati. In conclusione, nonostante i limiti rilevati, questo studio, basato su una serie di casi, suggerisce che la dilatazione del DCB seguita da CAS nella restenosi post-chirurgica è praticabile, sicura e potrebbe essere associata ad esiti clinici favorevoli in un follow-up a medio termine.

Il *commentary* sottolinea che diversi studi clinici randomizzati multicentrici hanno dimostrato sicurezza ed efficacia del CEA come trattamento per la stenosi carotidea nella prevenzione dello *stroke* ischemico, con poche complicanze procedurali. Tuttavia, l'insorgenza di restenosi può compromettere l'efficacia a lungo termine dell'intervento di CEA per cui ad oggi non è ancora del tutto chiara la strategia ottimale per il trattamento della restenosi post-CEA. Recentemente, il DCB è stato introdotto nella pratica clinica per trattare le lesioni *de novo* in diversi distretti vascolari. Questo dispositivo presenta numerosi vantaggi rispetto ai palloncini tradizionali, tanto da portare ad un miglioramento dell'esito angiografico e clinico a medio termine. Diversamente dagli *stent* a eluizione di farmaco (DES), l'angioplastica con DCB è una tecnologia priva di impianto, che sfrutta il rilascio locale di farmaco antiproliferativo senza la necessità di impiantare un DES all'interno del vaso; inoltre, il rilascio locale di paclitaxel dal DCB è concentrato durante il breve periodo di espansione del palloncino, promuovendo il processo di endotelizzazione dello *stent*, con riduzione del rischio di trombosi tardiva.

Nel lavoro di Piccoli e collaboratori, sono state valutate efficacia e sicurezza dell'angioplastica con DCB prima dell'angioplastica carotidea per ridurre la probabilità di ISR tra i 18 pazienti con insorgenza di restenosi entro i 24 mesi dalla procedura di CEA. Poiché il DCB induce una distribuzione omogenea del farmaco antiproliferativo, gli autori propongono che questa strategia potrebbe essere utile nella prevenzione dello sviluppo di iperplasia neointimale responsabile di ISR. L'uso di DES non è stato considerato dal momento che nessun dispositivo di questo tipo è stato al momento messo a punto per l'arteria carotide. Tutti i 18 pazienti del gruppo selezionato sono stati trattati con successo con DCB e CAS senza alcuna complicanza legata alla procedura, dimostrando che la dilatazione del DCB può essere effettuata senza effetti collaterali in pazienti con poligono di Willis integro e funzionante. Un ulteriore vantaggio è legato al fatto che la nuova generazione di DCB rilascia il farmaco in un periodo di 30-60 secondi durante il gonfiaggio. Al loro ultimo *follow-up*, cioè a circa 18 mesi, tutti i pazienti (eccetto quello morto per infarto miocardico a 9 mesi) sono risultati privi di ISR.

Nonostante il ridotto numero di soggetti analizzati e la necessità di approfondire l'efficacia del DCB nel trattamento delle malattie dell'arteria carotide attraverso studi clinici randomizzati su più ampia scala, questi risultati sono incoraggianti e permettono di ipotizzare l'introduzione di una nuova strategia di trattamento in una categoria di pazienti nei quali risulta spesso difficile ottenere esiti soddisfacenti e duraturi nel tempo.

Conflitto d'interesse: alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e/o di essere consulenti di case farmaceutiche.

Parole chiave: endoarteriectomia carotidea, angioplastica carotidea, palloncino rivestito di farmaco.

Riferimenti bibliografici

Piccoli G et al. Drug-coated balloon dilation before carotid artery stenting of post-carotid endarterectomy restenosis. *J Endovasc Ther.* 2015;22(2):212-6.

Del Giudice C et al. Drug-Coated Balloon Angioplasty to Improve Carotid Stenting Outcomes After Postendarterectomy Restenosis: Fad or an Answer to the Problem of Recurrent Restenosis? *J Endovasc Ther.* 2015, 22(2): 217-219.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)

Hanno contribuito a questo numero:

Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano)
Dott. Dario Botti (Università di Milano)
Dott.ssa Iliaria Campesi (Università di Sassari)
Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli)
Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova)
Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)
Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli)
Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF
Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"
Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci ed altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.