



## Newsletter numero 170 dell' 01.07.2015

**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

- Effetti cardiovascolari di sitagliptin nel diabete di tipo 2
- Antibioticoterapia rispetto ad appendicectomia per il trattamento dell'appendicite acuta non complicata: lo studio APPendicitis ACuta (APPAC)
- Confronto fra enoxaparina e warfarin per la prevenzione secondaria dello stroke associato a cancro
- Simile efficacia di Omalizumab in pazienti con orticaria cronica idiopatica/spontanea indipendentemente dalle diverse terapie di base
- Aderenza al trattamento con statine dopo un infarto miocardico acuto (IMA): uno studio italiano di popolazione.
- Associazione tra eventi avversi neonatali e utilizzo di glibenclamide o insulina in donne con diabete gestazionale

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Palloncini a rilascio di farmaco per il trattamento di restenosi iliache dello stent
- Dosimetria personalizzata con intensificazione del trattamento con l'impiego di radioembolizzazione con microsfere di vetro contenenti ittrio-90 determina un aumento della sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma epatocellulare e trombosi portale
- Health Technology Assessment declinato ai dispositivi medici: un'inchiesta delle Agenzie Sanitarie non appartenenti all'UE

**Effetti cardiovascolari di sitagliptin nel diabete di tipo 2***A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Sitagliptin è un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) e migliora il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2 attraverso la diminuzione dei livelli di glucagone e l'aumento dei livelli di insulina endogena. Due studi clinici con altri inibitori di DPP-4 non hanno dimostrato un aumento o una diminuzione degli eventi cardiovascolari maggiori ma hanno dimostrato un'augmentata frequenza di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (aumento del 24-25%).

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare la sicurezza cardiovascolare del sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare già presente.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, è stato condotto in collaborazione con lo sponsor (Merck Sharp & Dohme) in 673 siti in 38 Paesi sulla base di un disegno e un rationale riportato precedentemente (Am Heart J 2013; 166: 983.e7-989.e7).

I pazienti arruolabili avevano diabete di tipo 2 con malattia cardiovascolare, con un'età di almeno 50 anni, con i livelli di emoglobina glicosilata compresi tra 6,5 e 8,0% in seguito al trattamento con 1 o 2 agenti ipoglicemizzanti (metformina, pioglitazone o sulfonilurea) o insulina (associata o no a metformina). È stato considerato affetto da malattia cardiovascolare un paziente con anamnesi di malattia coronarica maggiore, ischemia cerebrovascolare o malattia aterosclerotica periferica.

Criteri di esclusione sono stati: assunzione di un inibitore DPP-4, un agonista del recettore del "glucagon-like peptide-1" o tiazolidinedioni diversi dal pioglitazone durante i 3 mesi precedenti l'arruolamento, anamnesi di 2 o più episodi di ipoglicemia severa negli ultimi 12 mesi, filtrazione glomerulare stimata (eGFR) inferiore ai 30 ml/minuto per 1,73 m<sup>2</sup> di superficie corporea alla baseline.

I pazienti sono stati randomizzati nel gruppo a cui veniva somministrato sitagliptin (100 mg/die, o 50 mg/die se eGFR compreso tra 30 e 50 ml/minuto per 1,73 m<sup>2</sup> di superficie corporea) o placebo in rapporto 1:1. Il trattamento è stato proseguito per l'intero follow-up, con modifiche della dose nel caso di modifiche dell'eGFR. I pazienti che hanno presentato 2 o più episodi di ipoglicemia severa tra una visita ed un'altra, nonostante la diminuzione della dose degli altri farmaci ipoglicemizzanti, hanno abbandonato lo studio.

I livelli di emoglobina glicosilata sono stati valutati alla visita di baseline, a 4 mesi, a 8 mesi e poi una volta all'anno. Durante lo studio è stato incoraggiato l'uso di altri agenti ipoglicemizzanti al fine di ridurre i livelli di emoglobina glicosilata che presumibilmente sarebbero stati superiori nei pazienti trattati con placebo. Questo approccio è stato seguito per evitare che i pazienti trattati con sitagliptin avessero valori glicemici inferiori ai non trattati e questo determinasse un fattore di confondimento.

L'obiettivo primario dello studio è stato definito in modo composito. All'interno dell'obiettivo primario è stata considerata la morte per cause cardiovascolari, l'infarto del miocardio non fatale, lo stroke non fatale o la prima ospedalizzazione per angina instabile. Anche l'obiettivo secondario è stato definito in modo composito. È stata considerata la morte per cause cardiovascolari, l'infarto del miocardio non fatale o lo stroke non fatale. Altri obiettivi secondari sono stati i singoli eventi considerati separatamente, cambiamenti nei livelli di emoglobina glicosilata e dell'eGFR, inizio dell'assunzione di altri agenti ipoglicemizzanti o del trattamento insulinico e la frequenza di ipoglicemia severa. Quegli eventi avversi non gravi non specificati nel protocollo non sono stati raccolti.

Lo studio è stato effettuato per valutare l'ipotesi di non-inferiorità del trattamento con sitagliptin. In particolare, è stato valutato se il margine superiore dell'intervallo di confidenza del 95% relativo al rischio cardiovascolare era inferiore a 1,3 nel gruppo trattato rispetto al placebo nella popolazione "per protocollo" e "intention-to-treat".

Sono stati randomizzati 14735 pazienti tra dicembre 2008 e luglio 2012. Di questi, 14671 sono stati arruolati nella popolazione "intention-to-treat": 7332 trattati con sitagliptin e 7339 con placebo. Lo studio è stato terminato nel marzo 2015, dopo che 1300 pazienti avevano avuto uno degli eventi inclusi nell'obiettivo composito primario. La mediana del follow-up è stata di 3 anni. Lo studio è stato completato dal 95,1% dei pazienti trattati con sitagliptin e dal 94,1%

dei pazienti trattati con placebo, ma il 26,1% e il 27,5% dei pazienti nei due gruppi ha sospeso il trattamento prematuramente.

Le caratteristiche dei pazienti erano ben bilanciate tra i 2 gruppi relativamente alle caratteristiche demografiche e all'uso degli agenti ipoglicemizzanti e dei trattamenti per la prevenzione secondaria cardiovascolare. La media dell'emoglobina glicosilata nei pazienti arruolati è risultata uguale a  $7,2 \pm 0,5\%$  e i pazienti soffrivano di diabete, in media, da  $11,6 \pm 8,1$  anni.

A 4 mesi la percentuale di emoglobina glicosilata è risultata inferiore nel gruppo sitagliptin che nel gruppo placebo (0,4% in meno). La differenza è andata diminuendo durante lo studio. Ad un numero inferiore di pazienti trattati con sitagliptin sono stati prescritti agenti ipoglicemizzanti (1591 vs 2046,  $P < 0,001$ ) e insulina a lungo termine (542 vs 744,  $P < 0,001$ ).

Gli eventi ricompresi nell'obiettivo primario composito sono stati osservati in 839 pazienti trattati con sitagliptin (11,4%) e 851 pazienti trattati con placebo (11,6%). La differenza è altamente significativa per la non inferiorità ( $P < 0,001$ ) e non significativa per la superiorità ( $P = 0,65$ ).

Nessuno degli eventi ricompresi negli obiettivi secondari (inclusa l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o la morte di natura cardiovascolare) sono stati osservati in percentuale significativamente superiore nei pazienti trattati con sitagliptin rispetto ai pazienti trattati con placebo. Non si sono osservate differenze tra i due gruppi rispetto all'incidenza di infezioni, tumori, insufficienza renale e ipoglicemia severa. In entrambi i gruppi, i pazienti che hanno sofferto di almeno un episodio di ipoglicemia severa avevano una più lunga durata del diabete e ed usavano più frequentemente insulina. Non sono stati osservati molti eventi di pancreatite acuta ma la frequenza di questa patologia è risultata superiore nel gruppo trattato con sitagliptin (23 eventi [0,3%] vs 12 eventi [0,2%],  $P = 0,07$  nell'analisi "intention-to-treat" e  $P = 0,12$  nell'analisi per protocollo). Non sono stati osservati neanche molti tumori pancreatici ma la loro frequenza è risultata inferiore nel gruppo trattato con sitagliptin (9 eventi [0,1%] vs 14 eventi [0,2%],  $P = 0,32$  nell'analisi intention-to-treat e  $P = 0,85$  nell'analisi per protocollo). La frequenza di morte a causa di infezioni è stata dello 0,6% e 0,7% nel gruppo sitagliptin e placebo, rispettivamente. Non sono state osservate differenze significative neanche nell'incidenza di altri eventi avversi seri. A 48 mesi la diminuzione dell'eGFR è stata superiore nel gruppo sitagliptin rispetto al gruppo placebo ( $-4,0 \pm 18,4$  e  $-2,8 \pm 18,3$  ml/minuto per  $1,73 \text{ m}^2$  di superficie corporea, rispettivamente).

Questo studio clinico è stato effettuato su pazienti del mondo reale in terapia standard affetti da diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare. Il sitagliptin non è stato associato con un aumentato rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca ( $HR = 1$ ) come, invece, è stato suggerito per altri inibitori di DPP-4 da 2 studi clinici. I motivi che hanno causato queste diverse conclusioni possono essere dovuti: diversità nei pazienti arruolati, diversità nei trattamenti associati, definizione di evento causato da insufficienza cardiaca, differenza farmacologica tra i 2 inibitori o, semplicemente, il caso. D'altra parte, questo studio ha previsto un follow-up più lungo ed è più generalizzabile alla popolazione mondiale perché condotto in un gran numero di siti diversi.

Questo studio ha anche dimostrato che sitagliptin non è associato ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari gravi e altri studi a breve termine sugli effetti di saxagliptin e alogliptin sono giunti alle stesse conclusioni.

Sono stati sollevati dubbi relativamente all'effetto delle incretine sul pancreas. In questo studio la pancreatite acuta è stata osservata più frequentemente nei pazienti trattati con sitagliptin, ma la differenza col gruppo placebo non è risultata significativa.

Lo studio ha alcuni limiti. Infatti gli autori hanno arruolato pazienti con iperglicemia moderata e escluso i pazienti con insufficienza renale grave. È anche possibile che le piccole differenze tra i due gruppi nei livelli di emoglobina glicosilata e nell'uso di agenti ipoglicemizzanti abbiano introdotto bias.

In conclusione, in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare, l'aggiunta di sitagliptin al trattamento non ha effetti negativi sugli eventi cardiovascolari maggiori e sulla frequenza di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

**Conflitti di interesse:** Lo studio è stato sponsorizzato dalla Merck Sharp & Dohme. Gli autori dello studio sono 19 a cui occorrerebbe aggiungere gli altri membri del gruppo TECOS che

hanno preso parte allo studio. Per cui non è possibile valutare i conflitti di interesse di tutti gli autori. I due primi autori hanno ricevuto un grant dalla Merck Sharp & Dohme per l'esecuzione del lavoro e altri soldi non correlati al lavoro sempre dalla Merck Sharp & Dohme. Il corresponding author ha ricevuto finanziamenti dalla Merck per l'esecuzione del lavoro.

**Parole chiave:** sitagliptin, studio clinico TECOS, effetti cardiovascolari, diabete di tipo 2

#### Riferimenti bibliografici

Green J.B. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*, pubblicato on line 8 giugno 2015, DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.

### **Antibioticoterapia rispetto ad appendicectomia per il trattamento dell'appendicite acuta non complicata: lo studio APPendicitis ACuta (APPAC)**

*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

L'appendicectomia ha rappresentato per più di un secolo il trattamento standard dell'appendicite acuta, grazie alla buona tollerabilità e alla riduzione della morbilità da infezione pelvica. Tuttavia, questa scuola di pensiero è stata dettata da studi precedenti l'era degli antibiotici. Una volta disponibili gli antibiotici, è stato dimostrato che la mortalità si riduceva allo 0,2% e le recidive si verificavano solo nel 14,4% dei pazienti trattati con antibiotici. Tre recenti trial clinici hanno valutato il trattamento dell'appendicite acuta con antibiotici, ma, a causa di importanti limitazioni, l'approccio standard è rimasto quello chirurgico.

Il presente studio ha valutato l'ipotesi che l'appendicite acuta non complicata può essere trattata con successo con antibioticoterapia rispetto al trattamento chirurgico di emergenza.

APPAC (*Appendicitis Acuta*), studio di non-inferiorità multicentrico *open label* randomizzato a due braccia, ha reclutato uomini e donne tra i 18 e i 60 anni che tra Novembre 2009 e Giugno 2012 sono stati ricoverati nei reparti di pronto soccorso di 6 ospedali finlandesi per un sospetto clinico di appendicite acuta non complicata confermata da una TAC. La TAC doveva evidenziare un aumento del diametro appendicolare superiore di 6 mm con ispessimento della parete e almeno uno dei seguenti segni: miglioramento del contrasto della parete appendicolare, edema infiammatorio, o raccolta di fluidi nella zona dell'appendice. Sono stati esclusi i pazienti con appendicite aggravata, come confermato dalla presenza alla TAC di fecalomi, perforazione intestinale, ascesso o pazienti con carcinoma sospetto, pazienti con controindicazioni per TAC, con peritonite, incapaci a collaborare, senza consenso informato, e in presenza di gravi malattie sistemiche.

I pazienti sono stati randomizzati, tramite invio di busta chiusa e opaca, a sottoporsi ad intervento chirurgico in aperto (con antibiotico profilassi mezz'ora prima dell'intervento) o al trattamento endovena a base di ertapenem. Questo antibiotico è stato scelto per la sua efficacia contro le infezioni intra-addominali gravi in monoterapia con monosomministrazione quotidiana. Il trattamento di 1 g/die è stato somministrato per 3 giorni a partire dal giorno del ricovero al pronto soccorso e lo stato clinico dei pazienti è stato rivalutato dal chirurgo tra le 12 e le 24 ore successive. In caso di sospetta progressione dell'infezione, di appendicite perforata e di peritonite, il paziente era sottoposto ad appendicectomia. Il trattamento endovena era seguito da 7 giorni di terapia orale a base di levofloxacina (500 mg/die) e di metronidazolo (500 mg/3x/die).

Gli outcome sono stati valutati durante il ricovero ospedaliero (giorno 0, 1 e 2) e successivamente, tramite interviste telefoniche a 1 settimana, 2 mesi e 1 anno dall'intervento. Sia a una settimana sia a due mesi sono stati registrati il punteggio della *Visual Analog Scale* per il dolore, i giorni di congedo per malattia e la presenza di infezione della ferita e di recidive. Nel caso di infezioni postoperatorie, sono stati revisionati i registri ospedalieri per verificare che il medico di cura avesse segnalato l'infezione. Per i pazienti che non sono stati raggiunti telefonicamente, sono stati revisionati i registri ospedalieri degli ospedali partecipanti allo

studio e limitrofi, per ricercare informazioni su eventuali ricoveri o visite ospedaliere nel corso dello studio.

L'outcome primario per i pazienti in antibioticotterapia era la risoluzione dell'appendicite acuta, che risultava in una dimissione ospedaliera senza necessità di intervento chirurgico e senza appendiciti recidivanti nel corso del primo anno di follow-up (efficacia del trattamento). Per i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico l'outcome primario era rappresentato dalla riuscita completa dell'appendicectomia. Gli outcome secondari includevano in generale complicanze postoperatorie, recidive di appendicite acuta ritardata (dopo un anno) dopo trattamento conservativo, la durata del ricovero ospedaliero e l'ammontare dei giorni di congedo per malattia richiesti dal paziente, il punteggio per il dolore della scala VAS e l'uso di farmaci per il dolore. Le complicanze postoperatorie includevano l'infezione della ferita nei 30 giorni successivi l'intervento, diagnosticata dal chirurgo o tramite cultura batterica positiva, altre complicanze generali come la polmonite, reazioni avverse all'antibioticotterapia (ad esempio diarrea), laparocoele, possibili problemi relativi alle aderenze, dolore persistente addominale o alla cicatrice. La diagnosi di una recidiva, a cui seguiva sempre un'appendicectomia, era confermata da esame chirurgico e istopatologico.

Su un totale di 1.379 pazienti sottoposti allo screening, 530 sono stati randomizzati, di cui 273 sottoposti ad appendicectomia e 257 ad antibioticotterapia. Le caratteristiche al basale erano simili tra i gruppi di pazienti trattati.

Dei 273 pazienti nel gruppo sottoposto ad intervento, l'intervento chirurgico era perfettamente riuscito nel 99,6% dei casi. Un solo paziente non è stato sottoposto ad intervento grazie alla remissione dei sintomi precedentemente l'operazione. Quattro pazienti hanno manifestato complicanze durante l'intervento, tutti fecalomi e due anche una perforazione. 58 pazienti sono stati persi al follow-up (un paziente deceduto e 57 non raggiunti telefonicamente, ma comunque inseriti nell'analisi dell'outcome primario).

Dei 257 pazienti in antibioticotterapia, uno era deceduto per un trauma, 70 pazienti (27,3%; IC 95% 22,0-33,2) sono stati sottoposti ad appendicectomia entro l'anno di follow-up, mentre 186 (72,7%; 66,8-78,0) non ne hanno avuto necessità. Dall'analisi *intention-to-treat*, è emersa una differenza tra i due trattamenti di -27,0% (-31,6 a  $\infty$ ). Dato che il valore minimo di non-inferiorità prestabilito era del 24%, si può concludere che non è stata dimostrata una non-inferiorità dell'antibioticotterapia rispetto all'appendicectomia.

Dei 70 pazienti in antibioticotterapia che hanno successivamente subito un'appendicectomia, 58 (82,9%; 72,0-90,8) avevano manifestato un'appendicite non complicata, 7 (10,0%; 4,1-19,5) un'appendicite acuta complicata e 5 (7,1%; 2,4-15,9) sono stati ugualmente sottoposti ad intervento solo per il sospetto pur non avendo avuto conferma di appendicite.

Nonostante abbiano avuto un'appendicite recidivante e un'intervento ritardato, il tasso di complicanze chirurgiche nei pazienti in antibioticotterapia che alla fine sono stati sottoposti ad intervento era più basso di quello registrato nel gruppo dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico [7% (2,0-17,0) vs. 20,5% (15,3-26,4)] con una differenza del 13,4% per il gruppo sottoposto ad appendicectomia. Nessun paziente, inclusi coloro che alla fine hanno subito l'intervento in antibioticotterapia ha manifestato ascesso intra-addominale.

Relativamente agli outcome secondari, nel gruppo operato è stato registrato un tasso di mortalità a 30 giorni dello 0,4%, dove un paziente con cardiomiopatia è deceduto a casa a 5 giorni dall'intervento. Un paziente nel gruppo trattato con antibiotici è deceduto per cause estranee alla randomizzazione. Nei pazienti sottoposti ad intervento, sono state osservate 24 infezioni nel sito chirurgico, 2 ernie incisionali, 23 complicazioni per potenziali problemi addominali legati alle aderenze. In media, la durata del ricovero ospedaliero è stata significativamente minore per i pazienti sottoposti ad intervento che per quelli sottoposti ad antibioticotterapia ( $P < 0,001$ ), a fronte di una maggiore durata media del periodo di congedo dal lavoro (19 vs. 7 giorni, rispettivamente,  $P < 0,001$ ).

In conclusione, in pazienti con appendicite acuta non complicata l'antibioticotterapia non ha dimostrato di essere non-inferiore all'appendicectomia entro il primo anno di osservazione dalla prima manifestazione di appendicite. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con appendicite acuta non complicata in antibioticotterapia (73%) sono stati trattati con successo.

Nella valutazione dei risultati dello studio devono essere considerate alcune limitazioni. In primo luogo, dato che il trattamento standard dell'appendicite è rappresentato dall'appendicectomia, è stato complicato arruolare pazienti in antibioticoterapia, comportando una riduzione della numerosità campionaria e conseguentemente della potenza dello studio. Inoltre, la maggior parte degli interventi sono stati condotti in aperto, a causa della generale scarsa disponibilità di strumenti chirurgici ed esperienza per interventi in laparoscopia, che sono associati ad un minor rischio di complicanze post-operatorie. Pertanto, il tasso di complicanze chirurgiche sarebbe potuto risultare minore se gli interventi fossero stati compiuti in laparoscopia.

Nell'editoriale di accompagnamento, gli autori suggeriscono che lo sviluppo di tecniche diagnostiche sempre più precise e la scoperta di terapie antibiotiche ad ampio spettro sempre più efficaci devono scoraggiare l'inutile ricorso ad appendicectomia in pazienti con appendicite acuta non grave, da considerare, eventualmente, solo in caso di fallimento della terapia antibiotica o di recidive.

**Parole chiave:** antibioticoterapia, appendicectomia, appendicite acuta non grave.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato sponsorizzato dai fondi statali per la ricerca della fondazione EVO al Turku University Hospital (Finlandia).

#### Riferimenti bibliografici

Salminen P, et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis. The APPAC Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;313(23):2340-2348.  
Livingston E and Vons C. Treating appendicitis without surgery. JAMA, 2015; 313 (23): 2327.

### Confronto fra enoxaparina e warfarin per la prevenzione secondaria dello stroke associato a cancro

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Nonostante il crescente interesse riguardo l'associazione tra cancro e patologie cerebrovascolari, le notizie sulla fisiopatologia dello stroke nei pazienti oncologici sono ancora scarse.

Recentemente una ipercoagulazione è stata proposta come meccanismo soprattutto nei pazienti senza fattori di rischio vascolari convenzionali. Lo stroke associato al cancro presenta delle peculiarità tra cui l'infarto di ampi distretti vascolari e un rapido incremento dei livelli del D-dimero.

Tenendo in considerazione questi aspetti le strategie di prevenzione dovrebbero focalizzarsi sulla correzione della coagulopatia attraverso l'uso di farmaci anticoagulanti. Le eparine a basso peso molecolare sono di norma il farmaco preferito nel trattamento del tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici, ma ci sono pochi dati su quali siano i farmaci migliori per la prevenzione secondaria dello stroke associato a cancro.

Questo studio si è proposto di valutare quale anticoagulante, tra enoxaparina e warfarin, sia superiore nella prevenzione dello stroke ricorrente nei pazienti con tumore, usando come biomarker i livelli di D-dimero, un marker utilizzato per predire eventi trombotici collegati alle patologie oncologiche.

È stato effettuato uno studio retrospettivo tra luglio 2006 e dicembre 2012. Sono stati analizzati pazienti con stroke associato a cancro che presentavano un inizio di sintomi entro i 7 giorni. I pazienti eleggibili avevano una diagnosi di cancro attivo (entro 6 mesi dall'esordio dell'ictus, in trattamento per il tumore nei 6 mesi precedenti, o con cancro ricorrente o metastatico) e diagnosi di ictus ischemico, spiegabile con i meccanismi convenzionali di stroke comprese aterosclerosi delle grandi arterie, cardioembolismo, infarto lacunare, o altre eziologie (ad esempio, dissezione).

Tra i pazienti che rientravano nei criteri di reclutamento sono stati inclusi quelli trattati con enoxaparina o warfarin per la prevenzione dello stroke.

Sono stati esclusi coloro che avevano un tumore maligno primario intracranico, un iter incompleto per l'eziologia dell'ictus (sia studi vascolari che cardiologici), o una storia di recente intervento chirurgico, infarto miocardico, o segni di malattie infettive o immunologiche che potessero influenzare i livelli di dimero D- plasmatico, i pazienti con sospetto ictus causato dal tumore stesso o dal trattamento del cancro.

Tutti i soggetti hanno ricevuto sia iniezioni sottocutanee due volte al giorno di enoxaparina (1,0 mg/kg) o warfarin orale con un obiettivo di rapporto internazionale normalizzato (INR) tra 2,0 e 3,0. Il gruppo warfarin è stato inizialmente trattato con eparina (eparina non frazionata o enoxaparina) fino a raggiungere i livelli target di INR. Sono state esaminate le cartelle cliniche per identificare eventi emorragici maggiori o ictus ricorrenti nel corso del trattamento. Un episodio di sanguinamento è stato considerato importante se ha causato un calo di emoglobina di 2 g/dl o superiore, una trasfusione di almeno 2 unità di globuli rossi concentrati o emorragia intracranica.

All'inizio del periodo di studio, la maggior parte dei pazienti sono stati trattati con warfarin senza misurare i livelli di D-dimero dopo l'inizio della terapia anticoagulante, dal momento che non era ancora stato stabilito il ruolo del monitoraggio dei livelli di D-dimero a fini terapeutici. Il prelievo di sangue è stato effettuato dopo 8 giorni (valore mediano) dall'ingresso nello studio.

Dei 104 pazienti ammessi, sono stati inclusi 79 soggetti trattati con enoxaparina o warfarin. L'età, il sesso e la presenza di fattori di rischio vascolari non differivano tra i 2 gruppi (età mediana di 64 anni per il gruppo trattato con enoxaparina, comprendente il 62,1% di uomini e 66 anni per il gruppo warfarin, comprendente il 48% di uomini).

Le valutazioni iniziali dei livelli di D-dimero e della diffusione delle lesioni vascolari erano confrontabili nei 2 gruppi.

Entrambi i gruppi presentavano caratteristiche simili per la localizzazione del tumore primario e per il tipo di istopatologia. Tuttavia, la presenza di metastasi sistemiche al momento dello stroke era maggiore nei pazienti trattati con enoxaparina (93,1% verso 62,0% rispettivamente,  $P= 0,003$ ).

Durante il periodo medio di follow-up di 4,9 mesi, l'ictus ricorrente è stato osservato solamente in un paziente trattato con enoxaparina (3,4%) ed in 8 soggetti trattati con warfarin (16%), anche se la differenza nel ritorno dello stroke non era statisticamente significativa a causa della bassa numerosità campionaria ( $P= 0,249$ ). Il tempo di ricorrenza dell'evento è stato di 2 mesi dall'evento iniziale e la maggior parte dei pazienti presentavano livelli di D-dimero  $>10$   $\mu\text{g/ml}$  ed un INR sopra il limite inferiore di 2,0. L'incidenza di eventi emorragici maggiori è risultata simile tra i 2 gruppi di trattamento (6,9% per enoxaparina e 10% per warfarin;  $P= 0,960$ ). Il follow-up dei livelli di D-dimero è stato possibile per 52 pazienti (26 per gruppo). Il tempo mediano dalla misura basale al follow-up non ha presentato significative differenze [8 giorni (range 5-12 giorni) per enoxaparina e 8 giorni (range 6-9 giorni) per warfarin;  $P=0,686$ ]. La concentrazione iniziale di D-dimero era confrontabile per i 2 trattamenti (17,06  $\mu\text{g/ml}$  per enoxaparina e 17,78  $\mu\text{g/ml}$  per warfarin;  $P> 0,999$ ). Tuttavia, i livelli al follow-up sono diminuiti significativamente nei pazienti trattati con enoxaparina mentre sono rimasti costanti per quelli trattati con warfarin (3,88  $\mu\text{g/ml}$  verso 17,42  $\mu\text{g/ml}$  rispettivamente,  $P= 0,026$ ).

Poiché è stato osservato che i pazienti con stroke ricorrente presentavano livelli di D-dimero  $> 10$   $\mu\text{g/ml}$  al momento dell'evento, i 52 soggetti sono stati suddivisi in 2 gruppi usando come valore cutoff livelli di D-dimero di 10  $\mu\text{g/ml}$ . Da questa successiva analisi è emerso che i pazienti trattati con warfarin, che presentavano metastasi sistemiche ed adenocarcinoma erano più rappresentati nel gruppo con valori di D-dimero  $>10$   $\mu\text{g/ml}$ .

L'assunzione di warfarin e la presenza di metastasi sistemiche erano indipendentemente associate a livelli di D-dimero  $>10$   $\mu\text{g/ml}$  (OR corretto: 12,95;  $P= 0,001$  e OR corretto: 18,73;  $P=0,017$  rispettivamente). Inoltre queste 2 variabili (warfarin e metastasi) erano indipendentemente associate a livelli di D-dimero al follow-up  $\geq 5$  e  $\geq 15$   $\mu\text{g/ml}$ . Il trattamento con enoxaparina è risultato, infine, l'unico fattore indipendentemente associato ad una diminuzione dei livelli plasmatici di D-dimero durante il trattamento ( $P= 0,020$ ).

Questo studio dimostra che enoxaparina sembra ridurre il rischio di ricorrenza nei pazienti con stroke associato a cancro rispetto al warfarin.

Ci sono alcuni limiti segnalati: poiché lo studio non era randomizzato, la misura dei livelli di D-dimero è stata effettuata in porzioni differenti di pazienti presenti nei 2 gruppi. Nel periodo iniziale i livelli di D-dimero oltre trattamento non sono stati controllati di routine a causa della mancanza di conoscenza circa il suo ruolo di biomarker. Poiché la maggior parte dei medici ha scelto warfarin come anticoagulante, molti pazienti nel gruppo warfarin sono stati esclusi a causa dei dati mancanti. Inoltre, la scelta del trattamento era dipendente dal giudizio dei singoli medici e i pazienti non sono stati regolarmente sottoposti a screening per tromboembolia venosa, una causa importante di elevati livelli di D-dimero. In secondo luogo, i risultati, seppure promettenti, sono limitati dalle piccole dimensioni del campione. Infine, i casi di ictus associati al cancro sono stati definiti escludendo i pazienti con meccanismi convenzionali di ictus. Per risolvere il problema, si rende necessaria l'identificazione di un biomarcatore specifico per l'ictus associato a cancro.

**Parole chiave:** Enoxaparina, warfarin, stroke, cancro, studio retrospettivo

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato

#### Riferimento bibliografico

Jang H. et al. Comparison of Enoxaparin and Warfarin for Secondary Prevention of Cancer-Associated Stroke. *Journal of Oncology*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/502089>.

### **Simile efficacia di Omalizumab in pazienti con orticaria cronica idiopatica/spontanea indipendentemente dalle diverse terapie di base**

*A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli*

L'orticaria idiopatica cronica (CIU), nota anche come orticaria spontanea cronica (CSU) è caratterizzata da ponfi eritematosi o angioedema che possono insorgere contemporaneamente o separatamente su base discontinua o costante per almeno 6 settimane senza una causa specifica apparente. Gli antistaminici-H<sub>1</sub> di seconda generazione sono farmaci efficaci nel trattamento di prima linea in alcuni pazienti affetti da CIU/CSU. Aumentare la dose di questi farmaci fino a 4 volte, rappresenta l'approccio terapeutico di seconda linea. Tuttavia alcuni pazienti affetti da grave CIU/CSU continuano a presentare sintomi anche dopo trattamento con dosi elevate di antistaminici-H<sub>1</sub>. Trattamenti di terza linea per pazienti che non raggiungono un completo controllo dei sintomi anche con dosi elevate di antistaminici-H<sub>1</sub>, prevedono l'uso di corticosteroidi a breve durata d'azione, terapia aggiuntiva con ciclosporina, antagonisti del recettore dei leucotrieni (LTRAs) o omalizumab. Quest'ultimo è un anticorpo monoclonale umanizzato anti immunoglobulina E (IgE) approvato negli Stati Uniti nel 2003 per il trattamento dell'asma allergica da moderata a severa e in Europa nel 2005 per l'asma allergica severa. Solo recentemente è stato approvato l'uso clinico nel trattamento di CIU/CSU in Europa e negli Stati Uniti. Omalizumab è stato studiato in 3 studi clinici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, su pazienti con CIU/CSU. In particolare gli studi ASTERIA I e ASTERIA II hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di 75 mg, 150 mg, e 300 mg omalizumab vs placebo, somministrato ogni settimana per via sottocutanea (SC) in pazienti con CIU/CSU che presentavano sintomi nonostante un trattamento precedente con dosi standard di antistaminici-H<sub>1</sub> di seconda generazione. Lo studio GLACIAL valutava l'efficacia e la sicurezza di 300 mg omalizumab vs placebo, somministrato per via SC ogni settimana in pazienti sintomatici anche dopo trattamento con dosi fino a 4 volte quelle standard di antistaminici-H<sub>1</sub> di seconda generazione e nonostante trattamento con terapie aggiuntive con antagonisti-H<sub>2</sub> e/o LTRAs. I dati clinici provenienti dagli studi di fase III rappresentano il più grande database di pazienti registrati affetti da CIU/CSU refrattaria, includendo approssimativamente circa 1000 pazienti (omalizumab, n=733; placebo, n=242). Le raccomandazioni delle linee guida per l'uso clinico di omalizumab riportano importanti e numerose evidenze a supporto dell'efficacia nella CIU/CSU.

In questa analisi post hoc, gli autori paragonano l'efficacia di omalizumab riscontrata negli studi ASTERIA, quindi in pazienti sottoposti a terapia di base con dosi standard di

antistaminici-H1, con l'efficacia di omalizumab osservata nello studio GLACIAL, dove i pazienti erano stati trattati precedentemente con dosi elevate di antistaminici-H1 o con terapie di base alternative

Inoltre gli autori fanno una valutazione anche dei dati di sicurezza di omalizumab e sui tempi alla perdita di risposta farmacologica. ASTERIA I e ASTERIA II sono molto simili tra di loro da un punto di vista del disegno dello studio ma differiscono nella durata del trattamento, che era di 24 settimane e 12 settimane, rispettivamente; seguiva poi un follow-up di 16 settimane dopo l'ultima dose di omalizumab. In entrambi gli studi l'endpoint primario di efficacia consisteva nel valutare la differenza tra il valore basale e quello alla dodicesima settimana in termini di gravità del prurito (ISS, itch severity score). La valutazione del tempo alla perdita di risposta era incluso come endpoint esplorativo. Lo studio GLACIAL aveva una durata di 40 settimane (24 settimane di trattamento e 16 settimane di follow-up osservazionale) e l'obiettivo primario era quello di valutare la sicurezza di omalizumab vs placebo. La valutazione dell'efficacia di omalizumab, in termini di variazione del valore di ISS settimanale rispetto al basale rappresentava l'obiettivo secondario ed anche in questo studio il tempo alla perdita di risposta era considerato un obiettivo esplorativo. In aggiunta, sia negli studi ASTERIA che nello studio GLACIAL veniva fatta una valutazione di altri nove endpoints di efficacia a 12 settimane. Le caratteristiche principali necessarie per l'arruolamento dei pazienti nei tre diversi studi erano sommariamente: i) età compresa tra 12-75 anni; ii) diagnosi di CIU/CSU da più di 6 mesi; iii) presenza di prurito e eruzioni cutanee per almeno 8 settimane consecutive prima dell'arruolamento, nonostante trattamento con antistaminici-H1 (ASTERIA I E ASTERIA II); iv) presenza di prurito e orticaria per almeno 6 settimane consecutive prima dell'arruolamento, nonostante trattamento con antistaminici-H<sub>1</sub> fino a 4 volte la dose standard, o con LTRAs o con antistaminici-H<sub>2</sub>, o combinazione dei tre farmaci (GLACIAL). La valutazione finale si basava su un'analisi dettagliata dei diari che i pazienti compilavano ogni mattina e sera. In questi diari i pazienti registravano i punteggi (in un intervallo di scala da 1 a 3) di gravità del prurito, il numero di eruzioni cutanee e le dimensioni della più grande eruzione cutanea utilizzando un dispositivo elettronico palmare. Negli studi ASTERIA I e II per la valutazione dell'efficacia sono stati raggruppati e analizzati i dati ottenuti dai gruppi di pazienti trattati con placebo (n=159), con 150 mg (n=162) e 300mg (n=160) omalizumab. I risultati con 300 mg omalizumab sono stati poi confrontati con quelli ottenuti nel gruppo di pazienti trattati con la stessa dose nello studio GLACIAL (n=252). Negli studi ASTERIA I e II un gruppo di pazienti era stato trattato anche con 75 mg omalizumab ma gli autori non hanno ritenuto importante riportare tali risultati in quanto con questa dose di farmaco nello studio ASTERIA I non si raggiungeva mai l'endpoint primario ed inoltre nello studio GLACIAL nessun gruppo di pazienti era stato trattato con 75 mg omalizumab. I risultati dell'analisi in termini di efficacia sono stati i seguenti: i) il valore medio di ISS settimanale calcolato alla dodicesima settimana era significativamente più basso rispetto al basale sia nel pool di pazienti trattati con 150mg e 300 mg omalizumab negli studi ASTERIA I e II, sia nel pool di pazienti trattati con 300 mg nello studio GLACIAL; ii) l'entità della riduzione del valore di ISS settimanale alla dodicesima settimana era simile sia nel gruppo trattato con 300 mg omalizumab negli studi ASTERIA I e II sia nel gruppo trattato con 300 mg omalizumab nello studio GLACIAL. In termini di sicurezza: i) 150mg e 300 mg omalizumab erano dosi ben tollerate quando somministrate come terapia aggiuntiva nei pazienti con CIU/CSU che presentavano sintomi nonostante trattamento precedente con dosi standard di antistaminici-H<sub>1</sub>; ii) 300 mg omalizumab era ben tollerato anche nei pazienti che erano stati sottoposti a terapie standard combinate per il trattamento di CIU/CSU. Complessivamente quindi il profilo di sicurezza di omalizumab era generalmente in linea con gli eventi avversi che si possono presentare quando il farmaco viene somministrato per il trattamento dell'asma allergica. In termini di valutazione del tempo alla perdita di risposta: i) il valore medio del tempo alla perdita di risposta nei pazienti che avevano raggiunto un buon controllo dei sintomi alla fine del periodo di trattamento (dodicesima settimana per ASTERIA I; ventiquattresima settimana per ASTERIA II e GLACIAL) era simile in tutti e tre gli studi; ii) il valore medio del tempo alla perdita di risposta per 150 mg e 300 mg omalizumab era di 3 settimane e di 5 settimane, rispettivamente, sia per ASTERIA I che per ASTERIA II; iii) nello studio GLACIAL il valore medio del tempo alla perdita di risposta per 300 mg omalizumab era di 7 settimane. Quindi, partendo dai dati ottenuti negli studi di fase III condotti su pazienti affetti da CIU, gli autori hanno cercato di confrontare l'uso clinico di omalizumab con le diverse

terapie di base in termine di efficacia, sicurezza e tempo di perdita di risposta. Nonostante le terapie di base fossero differenti tra i vari studi, compresa la triplice terapia (antistaminici-H<sub>1</sub>, antagonisti-H<sub>2</sub> e LTRAs), l'entità dell'efficacia del trattamento con omalizumab che si otteneva attraverso il raggiungimento dei diversi endpoints era molto simile. Questo suggerisce che le diverse terapie di base nei pazienti refrattari alla malattia non influenzavano la risposta all'omalizumab. L'effetto del trattamento con 300 mg omalizumab rispetto al placebo nei pazienti affetti da CIU/CSU trattati in precedenza con le diverse terapie di base, si evidenziava dal fatto che si raggiungevano tutti gli obiettivi di efficacia prefissati. Infatti dopo 12 settimane di terapia con 300 mg omalizumab, più della metà dei pazienti presentava sintomi ma facilmente controllabili e più di un terzo non presentava più né prurito né eruzioni cutanee. Le linee guida della "European/World Allergy Organization" per il trattamento della CIU/CSU suggeriscono che omalizumab dovrebbe essere usato come terapia di terza linea; tuttavia le linee guida pubblicate negli Stati Uniti suggeriscono che omalizumab dovrebbe essere usato come terapia di quarta linea. Inoltre non esistono ancora dati evidenti e convincenti che dimostrino un incremento di risposta da parte di altre terapie oltre omalizumab, usate successivamente a terapie di seconda linea. Negli Stati Uniti rimane pertanto ancora da determinare se l'omalizumab debba essere preso in considerazione per un trattamento di terza linea oppure no. Sicuramente la dose di omalizumab pari a 300 mg è quella che fornisce i risultati più convincenti in questo senso. Inoltre, accanto ai risultati di efficacia, i dati complessivi suggeriscono che l'omalizumab possiede un profilo di sicurezza favorevole per il trattamento di CIU. Il trattamento con omalizumab offre un rapido sollievo per i pazienti che presentano sintomi non facilmente controllabili, ma la natura della malattia richiede trattamenti che possano ridurre la sintomatologia su base cronica. Nonostante l'efficacia di omalizumab sia stata dimostrata nei 6 mesi di trattamento, è chiaro che sono necessari ulteriori studi che valutino l'azione di omalizumab a lungo termine e che dimostrino il beneficio di questo farmaco nella terapia cronica.

In conclusione, gli autori, attraverso i risultati ottenuti in questa analisi post hoc di tre diversi studi clinici, dimostrano che la dose di 300 mg omalizumab somministrato a pazienti con CIU/CSU, ha simile efficacia indipendentemente dalle precedenti terapie di base utilizzate per il trattamento dell'orticaria, e che il profilo di sicurezza di questo farmaco è complessivamente simile a quello che si osserva quando viene usato nella cura dell'asma allergica.

#### Riferimento bibliografico

Sarbjit S Saini et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Journal of Investigative Dermatology* (2015) 135, 67-75; doi:10.1038/jid.2014.306.

#### **Aderenza al trattamento con statine dopo un infarto miocardico acuto (IMA): uno studio italiano di popolazione**

*A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra*

Esiste un accordo generale secondo cui tutti i pazienti con malattia coronarica (CAD) devono essere trattati con le statine a prescindere dal loro livello di colesterolemia. Nonostante i benefici ben consolidati e la numerosità di linee guida sulla gestione clinica che sostengono l'uso delle statine in patologie cardiache ad alto rischio, la translazione diretta dei risultati della sperimentazione clinica nella pratica clinica è tuttavia ancora insoddisfacente. L'effetto terapeutico di un farmaco dipende non solo dalla prescrizione del farmaco ma dall'aderenza dei pazienti al trattamento. Diversi studi hanno dimostrato che l'aderenza a lungo termine alla terapia con statine è generalmente scarsa, e l'uso continuato di statine si è ridotto sostanzialmente con il tempo. È noto che la prescrizione di statine al momento della dimissione ospedaliera migliora l'aderenza al trattamento stesso con le statine.

Obiettivo dello studio è stato valutare l'aderenza al trattamento con statine in pazienti dopo IMA in Italia durante 2 anni di follow-up.

In un disegno di studio di coorte, i dati sono stati estratti da database di nove unità sanitarie locali (ASL) nelle regioni italiane. Nel complesso, sono stati valutati circa 4 milioni di assistiti. I database utilizzati sono stati collegati utilizzando il codice fiscale come identificatore univoco. I dati dei pazienti di età  $\geq 18$  anni, dimessi tra il 1 gennaio 2014 e il 31 dicembre 2005 con una diagnosi principale di IMA (secondo la ICD-9, Classificazione Internazionale delle Malattie, codice 410), sono stati inclusi nello studio. Sono stati esclusi i pazienti deceduti o che si sono recati presso altre ASL per i 24 mesi successivi il follow-up. Dallo stesso database sono state estratte informazioni sulle ospedalizzazioni nei 12 mesi precedenti la data indice per i seguenti motivi: malattia coronarica, insufficienza cardiaca, malattia cerebrovascolare, malattia vascolare periferica e diabete. La dose giornaliera definita (DDD) di statina è stata stabilita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità quale 20 mg per atorvastatina, 30 mg di pravastatina, 10 mg per rosuvastatina, e 30 mg per simvastatina. La presenza di almeno due prescrizioni per i farmaci ipoglicemizzanti, antiaggreganti piastrinici e è stato considerato rappresentativo di un trattamento per il diabete, per la prevenzione della trombosi, e dell'ipertensione, rispettivamente, sia nei 12 mesi precedenti sia nei 24 mesi successivi alla data indice. Nella cartella clinica dei pazienti è stata controllata la determinazione dei livelli di colesterolo totale e del colesterolo LDL (low-density lipid), il trattamento con statine praticato durante la degenza e la prescrizione di statina alla dimissione. L'aderenza al trattamento con statina è stata determinata nel periodo di follow-up di 24 mesi. I pazienti che hanno ricevuto solo una prescrizione per statine sono stati definiti come "occasionalmente". Nei pazienti in cui persisteva il trattamento (due o più prescrizioni), l'aderenza al trattamento è stata determinata utilizzando il tasso di possesso del farmaco (MPR, medication-possession ratio) che riflette la proporzione di giorni in cui il paziente è stato in possesso del farmaco. I pazienti sono stati definiti come aderenti al trattamento con statine se il loro MPR è risultato  $\geq$  all'80%. Nel corso del periodo di 2 anni, 3848 soggetti sono stati dimessi con una diagnosi principale di IMA. Di questi, 3369 (1036 donne, età media  $69,0 \pm 11,9$  anni, e 2333 uomini, età media  $60,6 \pm 12,6$  anni) hanno soddisfatto i criteri d'inclusione ed esclusione. La distribuzione per età per le donne di 76 (7,3%), 402 (38,8%), e 558 (53,9%) per età  $<50$ , 50-69, e  $>70$  anni, rispettivamente, e per gli uomini, 465 (19,9%), 1268 (54,4%), e 600 (25,7%) per età  $<50$ , 50-69, e  $>70$  anni, rispettivamente, è risultata significativamente differente ( $P < 0,001$ ). 1689 (50,1%) pazienti sono stati trattati con statine e/o farmaci antiipertensivi e/o farmaci antiaggreganti piastrinici nei 12 mesi precedenti il ricovero ospedaliero. Le statine erano state prescritte a 570 (16,9%) pazienti. Durante l'ospedalizzazione, 2409 (71,5%) pazienti erano stati trattati con statine. I pazienti trattati rispetto ai non trattati erano più frequentemente di sesso maschile, più anziani, e avevano una più alta prevalenza di precedenti ricoveri ospedalieri per eventi CV ed una più bassa prevalenza di malattie concomitanti. Almeno una misurazione del colesterolo LDL e del colesterolo totale era presente in 3006 (89,2%) e 2558 (75,9%) pazienti, rispettivamente. Alla dimissione, il trattamento con statine era stato prescritto a 2150 (63,8%) pazienti. Per 386 (11,5%) pazienti, non vi era indicazione al trattamento con statine. La statina prescritta alla dimissione è stata generalmente confermata da una prima prescrizione esterna, con una percentuale compresa dal 75% per rosuvastatina fino all'87% per simvastatina. Tra i pazienti senza una prescrizione di statina alla dimissione, 412 (49,5%) hanno ricevuto una prescrizione di statine al di fuori dell'ospedale. La statina più frequentemente prescritta è stata l'atorvastatina (1132 pazienti), seguita da simvastatina (1127 pazienti), pravastatina (305 pazienti), rosuvastatina (130 pazienti), e altre statine (50 pazienti). Una differenza minima dei livelli di colesterolo totale medio è stata presente tra i diversi tipi di statine prescritte, mentre non è stata trovata alcuna relazione tra i livelli di colesterolo LDL e i diversi tipi di statine prescritte. Tra i pazienti ambulatoriali, 2744 (81,4%) pazienti hanno ricevuto almeno una prescrizione di statine, mentre 625 (18,6%) non ha ricevuto alcuna prescrizione di statine durante i 24 mesi di follow-up. L'età più giovane, il sesso maschile, il trattamento ospedaliero con statine, le prescrizioni di statine alla dimissione, e i livelli di colesterolo totale e LDL erano significativamente più frequenti o più alti nei pazienti trattati rispetto ai non trattati, mentre i ricoveri precedenti per malattia cardiovascolare e la presenza di malattie concomitanti erano più frequenti nei non trattati rispetto ai pazienti trattati. Dei 2744 pazienti trattati al di fuori del ricovero, 115 (4,2%) sono stati definiti come occasionalmente, e questi, rispetto a quelli persistenti erano più anziani, più spesso di sesso femminile con malattie concomitanti, con una più bassa percentuale di trattamento con statine durante la degenza in ospedale, e una bassa percentuale di prescrizione di statine alla

dimissione. Tra i pazienti persistenti, 1999 (76%) sono stati trattati con lo stesso tipo di statina, 543 (20,7%) con due diversi tipi di statine, e 87 (3,3%) con tre o più tipi di statine. Tra i pazienti persistenti, 1431 (54,4%) hanno mostrato un MPR  $\geq 80\%$ , con un'adesione al trattamento  $\geq 80\%$ . I pazienti sono stati trattati con diverse dosi giornaliere in relazione ai diversi tipi di statine: atorvastatina  $\leq 20$  mg o da 20 a 40 mg (44,2% e 47,7% dei pazienti, rispettivamente); pravastatina da 30 a 60 mg (71,3% dei pazienti); rosuvastatina  $\leq 10$  mg vs una dose variabile da 10 mg a 20 mg (53,7% e 42,6% dei pazienti, rispettivamente); simvastatina da 30 mg a 60 mg vs una dose  $\leq 30$  mg (53,3% e 45,7%, rispettivamente). Un'analisi di regressione logistica con rischio relativo e un intervallo di confidenza del 95% è stata utilizzata per predire la non aderenza al trattamento con statine a 2 anni. Una diminuzione significativa dell'aderenza è stata osservata in relazione al crescere dell'età e alla presenza di malattie cardiovascolari precedenti, così come al diabete. Un aumento significativo dell'aderenza è stato osservato in relazione alla presenza di un trattamento con statina prima del verificarsi dell'IMA, durante il ricovero e alla contemporanea assunzione di farmaci antipertensivi e antiaggreganti piastrinici durante i 2 anni successivi. Per quanto riguarda il tipo di statina, l'atorvastatina è risultata il miglior farmaco in termini di aderenza al trattamento. Questo studio ha una serie di punti di forza; in primo ha presentato un campione rappresentativo di pazienti inseriti in un contesto reale. In secondo luogo, sono state raccolte informazioni riguardanti sia il trattamento con statine post-ospedalizzazione sia il periodo prima e durante il ricovero, informazioni generalmente non presenti nei database delle prescrizioni. I limiti dello studio sono stati: la non disponibilità delle informazioni circa la gravità dell'IMA; l'analisi è stata effettuata in un ristretto arco temporale (2003-2007); la non disponibilità delle informazioni circa le ragioni di sospensione della statina; l'impossibilità di controllare eventuali fattori di confondimento relativi alla severità della malattia o alle comorbidità. Infine, ulteriore limitazione dello studio è stata la mancanza di follow-up per quanto riguarda i livelli di colesterolo totale e HDL.

I pazienti dopo IMA sono ad alto rischio di eventi cardiovascolari e devono essere trattati con statine in assenza di chiare controindicazioni. Dal momento che, il tasso di non trattamento con statina è ancora elevato, è necessario incoraggiare i pazienti ad una maggiore aderenza per una prevenzione cardiovascolare efficace.

**Conflitto di interesse:** questo lavoro è stato finanziato da una sovvenzione senza condizioni di Pfizer Italia. Gli autori non riportano altri conflitti di interesse.

**Parole chiave:** statine, aderenza al trattamento, IMA.

**Riferimenti bibliografici:** Monaldi B. et al. Adherence to statin treatment following a myocardial infarction: an Italian population-based survey. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 Jun 1;7:273-80.

### Associazione tra eventi avversi neonatali e utilizzo di glibenclamide o insulina in donne con diabete gestazionale

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La prevalenza del diabete mellito gestazionale (GDM) è più che raddoppiata nel corso degli ultimi 20 anni. Poiché l'iperglicemia non controllata durante la gravidanza influenza lo sviluppo fetale e l'adattamento neonatale, un adeguato trattamento farmacologico potrebbe avere un impatto diretto su *outcomes* materni e perinatali. In una percentuale variabile dal 7% al 10% di donne affette da GDM, i trattamenti di routine (quali dieta, attività fisica e monitoraggio della glicemia) non sono sufficienti per ottenere un adeguato controllo dei livelli di glucosio. Pertanto, in questi casi, il ricorso alla terapia farmacologica risulta l'approccio più adeguato, seppure vi siano ancora prove insufficienti di efficacia e sicurezza delle terapie ad oggi disponibili. Negli Stati Uniti, l'impiego dell'insulina rappresenta l'unico approccio farmacologico approvato dalla *Food and Drug Administration* e dall'*American Diabetes Association* per il trattamento del GDM. La glibenclamide (glyburide negli USA) rappresenta, grazie al suo meccanismo d'azione e alla semplicità d'uso, una alternativa adeguata. Tuttavia, l'analisi dei

dati riportati in 3 studi clinici evidenzia che la glibenclamide può essere responsabile di un aumento del rischio di ittero neonatale, ipoglicemia e traumi alla nascita rispetto all'insulina.

Lo studio di seguito descritto si è proposto di valutare i rischi neonatali associati al trattamento con glibenclamide in confronto al trattamento con insulina in una coorte di donne affette da GDM.

E' stato condotto uno studio di coorte retrospettivo su donne affette da GDM, identificate nel *Truven Health Analytics MarketScan Research Databases*, dal 01 Gennaio 2000 al 31 Dicembre 2011. Tale *database*, contenente le richieste di assistenza da parte di datori di lavoro, coniugi e dipendenti coperti da assicurazione sanitaria privata, rappresenta, negli Stati Uniti, uno dei più imponenti strumenti di pianificazione e gestione sanitaria. Da tale banca dati sono state selezionate le donne che avevano comunicato la nascita di un neonato, mediante l'uso dell'*International Classification of Diseases* e del *Current Procedural Terminology (CPT)* per l'attribuzione del codice diagnostico. Sono state, pertanto, incluse nelle coorte le donne: i) associate ad un codice diagnostico per GDM prima del parto (codici ICD-9: 648.8-648.83); ii) registrate in maniera continuativa durante l'anno precedente e per 3 mesi successivi al parto e iii) con una prima richiesta di glibenclamide o insulina entro 150 giorni dal parto (con il presupposto che una richiesta antecedente a tale lasso di tempo è presumibilmente indice di un eventuale diagnosi di diabete di tipo 2). Sono state, invece, escluse quelle con diagnosi di diabete di tipo 1 e 2, di età < 15 anni o > 45 anni o reduci da gravidanze multiple. Pertanto, la coorte includeva solo donne alla prima gravidanza con diagnosi di GDM. La classificazione delle pazienti come utilizzatrici di insulina o glibenclamide era basata sulla classe di farmaci richiesta per la prima volta in farmacia. La durata del trattamento veniva, inoltre, stabilita come il numero di giorni tra la prima assunzione del farmaco e il parto, assumendo che l'interruzione del trattamento coincidesse con la data del parto.

Gli *outcomes* di interesse sono stati rappresentati da: traumi di natura ostetrica ( $\geq 1$  segnalazione con un codice diagnostico per lacerazione perineale di terzo e quarto grado); parto cesareo; danni alla nascita ( $\geq 1$  diagnosi di distorsione della spalla e danno fetale); nascita pretermine ( $\geq 1$  caso di nascite al di sotto delle 37 settimane gestazionali); macrosomia fetale e accessi del neonato all'unità di terapia intensiva neonatale (TIN). Per i casi di ipoglicemia neonatale, ittero e distress respiratorio è stato richiesto il codice diagnostico all'atto del ricovero in TIN, mentre le definizioni dei restanti *outcomes*, quali traumi ostetrici, danni alla nascita e parto pretermine, sono state basate su algoritmi validati e raccomandazioni previste dalle linee guida.

Sono stati, inoltre, individuati i fattori di rischio per i vari *outcomes* che possono influenzare le scelte terapeutiche (insulina o glibenclamide) per il trattamento della GDM. Le comorbidità di interesse sono state diagnosi o trattamento dell'infertilità, obesità, ipotiroidismo, iperandrogenismo, sindromi metaboliche ed ovaio policistico. Poiché la preclampsia e l'ipertensione gestazionale potrebbero influire sull'insorgenza di GDM, è stato valutato se tali condizioni patologiche o eventuali trattamenti farmacologici ad esse associati (metil-dopa, calcio antagonisti,  $\beta$ -bloccanti o  $\alpha$ -bloccanti) si fossero verificate prima della data indice. Inoltre, poiché la metformina cloridrato viene utilizzata in off-label per il trattamento dell'infertilità o per contenere il rischio di aborto spontaneo, il pregresso uso di tale farmaco è stato incluso come covariata. Dal punto di vista statistico,

L'analisi statistica è stata condotta applicando il metodo basato sul *propensity score* per controllare eventuali fattori di confondimento. Il rischio relativo crudo (risk ratios, RRs) e corretto (adjusted RR, aRRs) e la differenza di rischio cruda (RDs) e corretta (aRDs) sono stati stimati mediante regressione binomiale.

Nel corso dello studio, sono state identificate 110.879 donne con GDM e delle 9173 (8,3%) sottoposte a farmacoterapia, 4982 (54,3%) risultavano in terapia con glibenclamide e 7191 (45,7%) con insulina. L'età media era di 33,5 anni e la percentuale di donne in trattamento con glibenclamide aumentava nel corso degli anni passando dall'8,5% del 2000 al 64,4% del 2011. La durata media del trattamento con glibenclamide era di 50,4 giorni (mediana 47 giorni), mentre per l'insulina raggiungeva i 54,1 giorni (mediana 50 giorni).

Delle 9173 donne con GDM in terapia, 451 (4,9%) necessitavano dell'associazione ad un altro farmaco o di passare ad altro trattamento farmacologico. In particolare, tra le donne in trattamento con glibenclamide, 406 (8,1%) modificavano il piano terapeutico passando in gran

parte (333 pari al 82%) al trattamento con insulina. L'obesità e l'ospedalizzazione per preclampsia risultavano più comunemente associate al gruppo in trattamento con glibenclamide mentre l'ipotiroidismo e l'infertilità erano più frequenti nelle pazienti in terapia con insulina. Nessuna differenza sostanziale veniva identificata tra i gruppi in trattamento con metformina.

L'analisi degli eventi avversi evidenziava che, rispetto al trattamento con insulina, le madri ed i neonati in terapia con glibenclamide erano sottoposte ad un rischio maggiore di accessi all'unità TIN (aRR = 1,41; 95%CI, 1,23-1,62), di distress respiratorio (aRR = 1,63; 95% CI, 1,23-2,15), di ipoglicemia neonatale (aRR = 1,40; 95%CI, 1,00-1,95), di danni alla nascita (aRR = 1,35; 95% CI, 1,00-1,82) e macrosomia fetale (aRR = 1,43; 95%CI, 1,16-1,76). Non aumentava, invece, il rischio di traumi ostetrici (aRR = 0,92; 95% CI, 0,71-1,20), parto pretermine (aRR = 1,06; 95% CI, 0,93-1,21) o ittero (aRR = 0,96; 95% CI, 0,48-1,91) ed il rischio di parto cesareo raggiungeva percentuali al di sotto del 3% (aRR = 0,97; 95% CI, 0,93-1,00). La differenza di rischio associata a glibenclamide era del 2,97% (95% CI, 1,82-4,12) per l'accesso alla terapia intensiva neonatale, dell'1,41% (95% CI, 0,61-2,20) per i casi di macrosomia fetale e dell'1,11% (95% CI, 0,50-1,72) per distress respiratorio.

I risultati dello studio, condotto su una coorte di 9173 donne con GDM, hanno evidenziato una correlazione tra l'impiego di glibenclamide e l'aumento del rischio di eventi avversi rispetto all'uso di insulina.

I limiti di tale studio comprendono la mancanza di informazioni circa l'età gestazionale, il numero di bambini nati morti, la razza/etnia e le variabili socio-demografiche. La popolazione selezionata rappresentava, inoltre, solo donne coperte da polizza assicurativa gestita dal datore di lavoro e pertanto lasciava fuori un numero consistente di donne che non risultavano assicurate o che erano coperte da diversa polizza. Inoltre, poiché recenti studi hanno suggerito una possibile correlazione tra i disturbi metabolici neonatali ed il rischio di insulino-resistenza o obesità in età adolescenziale ed adulta, l'adeguata gestione delle donne in trattamento con glibenclamide risulta indispensabile.

Come evidenziato da *Holt RI et al.* nell'*editoriale di accompagnamento*, la pubblicazione dello studio clinico randomizzato, condotto da Langer et al. nel 2000 su 40 donne con GDM, ha rappresentato una svolta importante nell'approccio farmacologico al trattamento del GDM, poiché non evidenziava alcuna differenza significativa in termini di efficacia e sicurezza tra insulina e glibenclamide. Infatti, linee guida di diverse Società americane hanno molto incoraggiato l'utilizzo di glibenclamide in caso di GDM. Tuttavia, la premessa sulla quale si basava l'uso di glibenclamide, rappresentata dal fatto che non attraversasse la barriera placentare, è stata contestata da uno studio che dimostrava che le concentrazioni plasmatiche di glibenclamide fetale raggiungevano il 70% dei livelli plasmatici materni. Inoltre, diverse segnalazioni e alcuni studi hanno messo in luce vari problemi di sicurezza (es. preclampsia, ipoglicemia neonatale, ecc.) e l'articolo di Camelo Castillo et al., qui descritto, fornisce ulteriori informazioni a questo dibattito, seppure sia rappresentato da importanti fattori di confondimento. Gli autori, infatti, non hanno tenuto conto delle caratteristiche socio-demografiche della popolazione selezionata e tale omissione risulta particolarmente importante in quanto studi precedenti hanno evidenziato che le donne eleggibili al trattamento con glibenclamide rispetto all'insulina erano nullipare, non in sovrappeso, afro-americane o asiatiche, non avevano frequentato l'università e la lingua principale non era l'inglese.

In conclusione, il maggior rischio di eventi neonatali associato al trattamento con glibenclamide rende dubbio l'uso della glibenclamide nel GDM e sottolinea la necessità di trovare una valida alternativa terapeutica. Diversi studi clinici hanno suggerito l'uso della metformina in gravidanza poiché, nonostante superi la barriera placentare, non risulta associata a gravi e preoccupanti problemi di sicurezza.

**Parole chiave:** diabete mellito gestazionale, eventi avversi neonatali, glibenclamide, insulina, studio di coorte.

**Riferimento bibliografico:**

Camelo Castillo W, Boggess K, Stürmer T, Brookhart MA, Benjamin DK Jr, Jonsson Funk M. Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Glyburide vs Insulin in Women With Gestational Diabetes. *JAMA Pediatr.* 2015;169(5):452-8.

Holt RI. Glyburide for gestational diabetes: time for a pause for thought. JAMA Pediatr. 2015;169(5):427-8.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

**Palloncini a rilascio di farmaco per il trattamento di restenosi iliache dello stent**

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

L'utilizzo di *stent* rimane il trattamento d'elezione nei pazienti con aterosclerosi dell'arteria iliaca; nonostante i recenti miglioramenti nella tecnologia degli *stent*, la restenosi dello *stent* (ISR) rimane ancora un problema clinico frequente. L'ISR sintomatica è meno frequente per le arterie iliache rispetto all'arteria femoropoplitea, in parte grazie al maggior diametro dei vasi; l'ISR dell'arteria iliaca si verifica, comunque, in più del 10% dei casi nel primo anno e, più frequentemente, nei pazienti con lesioni complesse. Diversi approcci endovascolari sono stati utilizzati per trattare i casi di restenosi iliache, tra cui angioplastica con palloncino, aterectomia, utilizzo di *stent* di metallo nudi o *stent* rivestiti.

Recentemente, le terapie a rilascio di farmaco (palloncini o *stent*) sono state proposte per il trattamento delle ISR, ma gli autori dichiarano che in letteratura non ci sono studi riguardanti l'utilizzo di palloncini a rilascio di farmaco (DEB) nelle arterie iliache.

Lo scopo dello studio è stato quello di riportare l'esperienza clinica degli autori nell'utilizzo di palloncini a rilascio di farmaco nel trattamento di restenosi iliache sintomatiche.

Tra settembre 2011 e maggio 2014, nei centri italiani di afferenza degli autori sono state eseguite 232 procedure per aterosclerosi iliaca; nello stesso periodo a 6 pazienti è stato impiantato un palloncino a rilascio di farmaco per il trattamento di ISR iliaca sintomatica. Tutti gli interventi sono stati condotti in una sala operatoria ibrida con anestesia locale; la procedura endovascolare è stata selezionata in base alla natura della lesione.

Il DEB utilizzato è stato il dispositivo IN.PACT Admiral in 4 casi (66,7%) e quello IN.PACT Pacific nei restanti 2 (33,3%) (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). Il protocollo di *follow-up* comprendeva *check-up* ed ecografia a ultrasuoni Duplex al momento della dimissione, dopo 1 mese, 6 mesi, 1 anno e, in seguito, con cadenza annuale. In tutti i casi, la terapia antiaggregante è stata somministrata per almeno 6 mesi.

Tutti i dati riguardanti queste procedure sono stati raccolti in un apposito *database* con circa 80 campi tra cui dati demografici, fattori di rischio preoperatori, valutazioni cliniche e diagnostiche preoperatorie, *outcome* a breve (30 giorni) e medio (2 anni) termine.

I pazienti erano soprattutto donne (4/6, 66,7%) con un'età media di 67,2 anni (*range* 46-75); tutti i pazienti erano fumatori e 3 pazienti (50%) erano affetti da diabete mellito. Tre pazienti hanno ricevuto uno *stent* con palloncino espansibile e gli altri 3 uno *stent* autoespansibile; la dimensione media dello *stent* impiantato è stata di 7,5 mm.

Le manifestazioni cliniche in caso di ISR iliaca sono state claudicazione intermittente in 3 pazienti (50%), dolore ischemico a riposo (16,7%) e ulcere a piedi/gambe in 2 pazienti (33,3%). Il valore medio dell'indice caviglia-braccio era 0,6; l'insorgenza media dei sintomi è stata registrata 31,3 mesi prima del posizionamento dello *stent*.

Il vaso *target*, in 4 pazienti (66,7%), è stato l'arteria iliaca comune e l'arteria iliaca esterna nei rimanenti 2 pazienti (33,3%); in una paziente diabetica con un precedente *stent* iliaco, endoarteriectomia femorale e *bypass* venoso femoro popliteo, la restenosi è risultata critica e prolungata, coinvolgendo l'intero asse iliofemorale. Il sito di accesso più comunemente utilizzato è stata l'arteria femorale controlaterale (4/6, 66,7%), mentre nei rimanenti 2 casi l'accesso è stato effettuato attraverso l'arteria brachiale sinistra. Il diametro medio del DEB è stato 6,5 mm (*range* 6-7); la lunghezza media per coprire la lesione vascolare è stata di 73,3 mm (*range* 60-80). L'intervento ha raggiunto il successo tecnico in tutti i casi senza complicazioni durante la procedura. Al giorno 30 non sono stati registrati nè decessi nè

complicazioni maggiori o legate al dispositivo. Per tutti i pazienti sono disponibili dati del *follow-up* per un periodo medio di 15,5 mesi (*range* 3-30); si è ottenuta la guarigione della lesione ischemica nonché sollievo dai sintomi in 5/6 pazienti (83,3%) dopo una media di 4,7 mesi, mentre l'unica paziente diabetica mostrava ancora lesioni ischemiche al piede, 3 mesi dopo la procedura. Inoltre, durante il *follow-up* non sono state registrate amputazioni con una percentuale stimata, a 2 anni, di salvataggio dell'arto, del 100%. La pervietà dei vasi e l'assenza di restenosi della lesione *target*, a 2 anni, è stata stimata del 100%.

Nonostante i risultati positivi e promettenti di questo studio, gli autori ne evidenziano anche alcuni limiti come il fatto che sia uno studio condotto in un solo centro con una coorte di pazienti molto piccola in assenza di un gruppo controllo sottoposto ai classici trattamenti attualmente in uso per i casi di restenosi iliaca. Gli autori sottolineano, comunque, come i risultati ottenuti possano supportare l'utilizzo di palloncini a rilascio di farmaco come possibile trattamento per i casi di restenosi, evitando il ricorso ad interventi chirurgici.

In conclusione, l'utilizzo di palloncini a rilascio di farmaco nel trattamento di restenosi iliache è sicuro ed efficace. La procedura ha avuto successo in tutti i casi e, a 2 anni, la percentuale di pazienti ed arti salvati è promettente. Restano, comunque, necessari dati a lungo termine e studi multicentrici più ampi.

**Parole chiave:** palloncino a rilascio di farmaco, restenosi dello *stent*, restenosi iliaca.

**Conflitto d'interesse:** nessun conflitto dichiarato.

**Riferimento bibliografico:**

Troisi N. et al., Drug-Eluting Balloons to Treat Iliac in-Stent Restenosis, *Annals of Vascular Surgery*, 2015, May 28, doi:10.1016/j.avsg.2015.02.021.

**Dosimetria personalizzata con intensificazione del trattamento con l'impiego di radioembolizzazione con microsferi di vetro contenenti ittrio-90 determina un aumento della sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma epatocellulare e trombosi portale**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è uno dei tumori più comuni con circa 500.000 nuovi casi/anno. La prognosi è sfavorevole nei soggetti con trombosi portale (PVT), è, infatti, stata riportata una sopravvivenza di 5,1 mesi nei paesi occidentali e di 4,2 mesi in Asia. Le opzioni terapeutiche per i pazienti con PVT sono poche dal momento che non possono essere sottoposti a chirurgia o chemoembolizzazione. La radioembolizzazione con Lipiodol marcato con iodio-131 è stata il primo trattamento efficace nell'aumentare significativamente la sopravvivenza globale (OS) in studi randomizzati. Negli ultimi anni anche la terapia con sorafenib ha dimostrato una certa efficacia con un'OS < 8,1 mesi.

Diversi studi non randomizzati hanno evidenziato però risultati promettenti in seguito a radioembolizzazione con microsferi di vetro contenenti ittrio-90 che ha determinato una OS di 10-13 mesi in pazienti con PVT. La somministrazione di microsferi di vetro contenenti ittrio-90, associata ad un approccio dosimetrico standard, viene condotta al fine di fornire una dose di 120±20 Gy al fegato. Recentemente con l'uso di una dosimetria effettuata con macroaggregati di albumina marcati con tecnezio-99m è stata evidenziata la presenza di una relazione dose-risposta, dove la dose soglia con effetto antitumorale (tumor dose, TD) risultava essere pari a 205 Gy.

Scopo del presente studio è stato l'impiego di un approccio dosimetrico personalizzato di iniezioni di microsferi di vetro contenenti ittrio-90 in pazienti con PVT, con intensificazione del trattamento quando richiesto.

In questo studio retrospettivo effettuato presso il *Cancer Institute Eugene Marquis* di Rennes (Francia) è stata arruolata una coorte di 41 pazienti consecutivi con PVT fra ottobre 2008 e settembre 2012. Questo studio è un'espansione della coorte di soggetti con PVT, precedentemente pubblicata (*Garin et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40:1057-68*). Terapia con radiazione interna selettiva è stata applicata nel 66% dei casi come trattamento di prima linea e nei restanti casi come cura per le recidive. Con analisi quantitativa SPECT/TAC in seguito ad iniezione di 185 MBq di macroaggregati di albumina marcati con tecnezio-99m, è stato possibile calcolare i seguenti *endpoint* dosimetrici per ogni singolo paziente: TD $\geq$ 205 Gy, dose assorbita dalla parte sana di fegato iniettato (*healthy injected liver dose*, HILD) <120 Gy, dose ai polmoni <20-50 Gy in caso di trattamenti cumulativi. L'intensificazione del trattamento è stata definita come la dose di fegato iniettato (ILD) di almeno 150 Gy. Per l'intensificazione del trattamento è stato stabilito un *endpoint* di TD $\geq$ 205 Gy ed un HILD<120 Gy. Dopo 8-15 giorni, sono state iniettate le microsfele di vetro contenenti ittrio-90 (TheraSphere, BTG International) su un solo lobo del fegato, tre giorni dopo la calibrazione durante la prima settimana di trattamento. Nel caso di HCC bilaterale, sono stati eseguiti due trattamenti separati su un solo lobo del fegato per volta con un intervallo di 6-8 settimane. La risposta alla terapia è stata valutata dopo tre mesi usando i criteri dell'*European Association for the Study of the Liver* e tramite diagnostica TAC con un controllo periodico trimestrale fino a progressione della malattia o morte.

Per l'intera coorte, l'attività media iniettata è risultata essere pari a 3.1 $\pm$ 1.5 GBq con una ILD media =143 $\pm$ 49 Gy. L'applicazione di una TD soglia di 205 Gy ha permesso di raggiungere una sensibilità del 100% e un'accuratezza globale del 90% nella predittività di risposta con l'impiego della diagnostica SPECT/TAC con macroaggregati di albumina marcati con tecnezio-99m. In base ai valori di TD e HILD, 15 (37%) soggetti dei 41 arruolati hanno ricevuto intensificazione di trattamento (TD = 353 $\pm$ 103 Gy; incremento di attività media iniettata = 58  $\pm$  39% con una ILD media di 187 $\pm$ 48 Gy ed una HILD media di 85 $\pm$ 25 Gy) con somministrazione di microsfele di vetro contenenti ittrio-90 mentre ai restanti 26 (63%) pazienti è stata somministrata una dose standard (ILD=120 $\pm$ 20 Gy, sempre inferiore a 150 Gy). L'intensificazione di trattamento ha determinato un alto tasso di risposta nell'85% dei casi senza aumento dei livelli di tossicità epatica di grado 3 o maggiore (6% vs 12% nei pazienti senza intensificazione di trattamento, P=NS). Per tutti i 41 soggetti l'OS è risultata essere pari a 18 mesi (IC95%=11-25 mesi). L'OS mediana è stata pari a 4.3 mesi (IC95%=3,7-5,0 mesi) e 18,2 mesi (IC95%=8,5-28,7 mesi), rispettivamente nei pazienti trattati con una TD <205 Gy ed in quelli con una TD $\geq$ 205 Gy (P<0,005). L'OS mediana è risultata essere pari a 20,9 mesi nei soggetti con una TD $\geq$ 205 Gy ed una terapia mirata alla PVT (n=36) mentre è stata pari a 12 mesi (IC95%=3 -  $\infty$  mesi) negli individui con PVT conclamata ed uguale a 21,5 mesi (IC95%=12,0-28,7 mesi) nei pazienti con PVT localizzata ad un segmento o lobo. Per 5 soggetti con rivascolarizzazione completa della vena porta, sottoposti ad epatectomia del lobo interessato dal tumore, l'OS mediana non è stata raggiunta ma ha superato il valore di 24,5 mesi ed è stata significativamente maggiore rispetto agli altri pazienti (P=0,0493).

In conclusione l'impiego di una dosimetria personalizzata, con l'uso della diagnostica SPECT/TAC e macroaggregati di albumina marcati con tecnezio-99m, associata ad un'intensificazione di trattamento con microsfele di vetro contenenti ittrio-90 ha determinato un incremento significativo dell'OS per pazienti con PVT rispetto alla terapia standard con sorafanib, senza aumentare la tossicità epatica. L'efficacia della radioembolizzazione con microsfele di vetro contenenti ittrio-90 dovrebbero essere ulteriormente confermata con studi clinici randomizzati prospettici.

**Conflitto d'interesse:** Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti da Aziende Farmaceutiche.

**Parole chiave:** carcinoma epatocellulare, trombosi portale, microsfele di vetro contenenti ittrio-90.

#### Riferimenti bibliografici

Garin E, et al. Personalized dosimetry with intensification using 90Y-loaded glass microsphere radioembolization induces prolonged overall survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis. *J Nucl Med.* 2015;56(3):339-46.

**Health Technology Assessment declinato ai dispositivi medici: un'inchiesta delle Agenzie Sanitarie non appartenenti all'UE***A cura del Dott. Dario Botti*

Le Agenzie di Health Technology Assessment (HTA) sono strutturate per fornire al personale sanitario informazioni sul valore clinico ed economico delle tecnologie correlate alla salute (farmaci, dispositivi medici, procedure cliniche e sistemi organizzativi) per informare e dare possibilità di scelta circa l'eventuale rimborso o scelte assistenziali e sanitarie. Diverse indagini sono state condotte per comparare l'attività di HTA in diverse organizzazioni e paesi. Per esempio nel 2008 il Network Europeo sull'HTA (EUnetHTA) ha pubblicato un'indagine internazionale sulle diverse Agenzie esaminando gli ostacoli e le soluzioni messe in atto nelle diverse sezioni, le loro caratteristiche e i processi. Tutte queste indagini hanno focalizzato l'utilizzo delle Agenzie per la valutazione di farmaci, spesso perché l'uso dei report stilati dalle Agenzie di HTA è il metodo più avanzato di rimborso economico di una terapia farmacologica in una data area terapeutica. Nonostante ciò l'indagine ha sottolineato come in diversi paesi le Agenzie preposte abbiano anche il compito di includere ed effettuare analisi su dispositivi medici e altre tecnologie non farmacologiche. La difficoltà nella valutazione si traduce soprattutto nella mancanza di trial clinici, oltre che di modifiche sul device effettuate molto frequentemente, con un prezzo molto diversificato da Stato a Stato e infine outcome clinici spesso dipendenti da addestramento del personale, competenza ed esperienza dei sanitari.

Lo scopo dello studio consta nel condurre un'indagine nelle Agenzie di HTA non appartenenti all'Unione Europea, in modo da caratterizzare e confrontare le diverse attività circa 1) la struttura organizzativa; 2) i processi e le procedure in uso; 3) i metodi, ovvero le metodologie scientifiche utilizzate.

Sono state considerate le attività di HTA istituzionalizzate e riconosciute a febbraio 2013 dal EUnetHTA, HTAi, INAHTA, WHO. Inoltre è stata effettuata un'ulteriore ricerca per includere potenziali Agenzie non appartenenti alle Organizzazioni precedenti.

Sono stati individuati due momenti di analisi del dato: 1) review della letteratura esistente per comprendere appieno il sistema di HTA nei diversi paesi; 2) review nei siti web utilizzando un questionario precompilato; 3) validazione dei questionari da parte di un rappresentante di ogni Agenzia.

In totale, 36 Agenzie di HTA presenti in 20 Stati non inclusi nell'UE sono state analizzate per lo studio. La raccolta dei dati è stata effettuata tra giugno e Settembre 2013; 31 (81%) Questionari sono stati validati da un rappresentante dell'Agenzia. 27 Agenzie sono state considerate DM-specifiche, a causa della presenza di informazioni presenti nel questionario che rimandavano alla loro struttura organizzativa interna (21; 58%), ai processi (18; 50%), o ai metodi d'analisi (1; 3%).

Il modello più comune di struttura organizzativa DM-specifica è stato un'Agenzia con al suo interno un campo d'applicazione di ampio respiro (indagini su diagnostici, farmaci, interventi sulla salute pubblica) ma con lo sviluppo, all'interno dell'organizzazione, di uno staff specifico comprendente un esperto in HTA DM-specifici.

27 Agenzie su 36 (75%) sono state analizzate in un primo tempo attraverso revisione della letteratura, raccolta dei dati attraverso siti web e verifica dei risultati per la presenza di analisi HTA declinate a dispositivi medici, che erano caratterizzate dall'essere in larga parte organizzative o procedurali. Bisogna sottolineare che sono apparse poche differenze nell'organizzazione, nei metodi e nei processi fra Agenzie deputate all'analisi di farmaci o DM.

Sebbene la maggioranza (69%) di entrambe le categorie di Agenzie avessero metodi specifici di analisi dell'evidenza, solamente un'Agenzia per l'analisi dei DM ha sviluppato delle linee guida specifiche allo studio sui dispositivi medici.

In un secondo tempo molte Agenzie specializzate in analisi di DM hanno sottolineato risorse insufficienti (budget, personale specializzato), mancanza di coordinamento (rapporti tra Agenzie Regolatrici ed Enti Paganti) e inabilità nel sintetizzare e giungere ad un parere basato sull'evidenza come chiave di volta per l'Analisi HTA su dispositivi medici.

La mancanza di evidenza nelle Analisi HTA solleva il problema della necessità di sviluppare nuovi metodi per lo studio di fattibilità declinato ai device piuttosto che adattare un modello metodologico già esistente, per esempio, per le terapie farmacologiche. In contrasto, un adattamento organizzativo e/o procedurale per l'analisi di DM all'interno di Agenzie di HTA già esistenti sembra essere relativamente comune.

**Parole chiave:** Health Technology Assessment (HTA), Dispositivi medici, Agenzie regolatorie

**Conflitto d'interesse:** nessuno dichiarato

**Riferimento bibliografico:**

Ciani O. et al, Health Technology Assessment of Medical Devices: a survey of non-european union agencies. Int J Technol Assess Health Care. 2015 Jun 5:1-12. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0266462315000185> (About DOI).

---

## 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](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. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) 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](mailto: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](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto: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](http://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](mailto: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](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 od 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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.