



## Newsletter numero 186 dell' 1.04.2016

**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

- Impatto della sostituzione tra farmaci generici sulla persistenza e sull'aderenza: uno studio retrospettivo sui dati provenienti da due Unità Sanitarie Locali (ASL) della Regione Lombardia
- Efficacia clinica e cardiotossicità di dosi di Trastuzumab pre-fissate mensili nel cancro del seno HER2-positivo: un'analisi singola istituzionale
- Effetto e sicurezza di rosuvastatina nell'ictus ischemico acuto: lo studio EUREKA (Effects of very early use of rosuvastatin in preventing recurrence of ischemic stroke)
- Confronto tra metformina e placebo in combinazione con analoghi dell'insulina in pazienti con diabete mellito di tipo 2: risultati dello studio randomizzato ed in cieco CIMT (Copenhagen Insulin and Metformin Therapy).
- Efficacia e sicurezza di sorafenib rispetto a sunitinib nel trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma renale metastatico: un'analisi retrospettiva monocentrica
- La vaccinazione anti-influenzale riduce il rischio di demenza in pazienti con insufficienza renale cronica: studio di coorte basato sulla popolazione

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

- Differenze di genere negli outcome clinici a lungo termine in seguito ad intervento coronarico percutaneo nel periodo 1984-2008
- Adattare l'IDEAL framework alle raccomandazioni per la valutazione dei dispositivi medici: una indagine Delphi modificata
- Miglioramento degli esiti clinici: confronto di valvole cardiache transcateretere autoespandibili di seconda generazione versus quelle di prima generazione

**Impatto della sostituzione tra farmaci generici sulla persistenza e sull'aderenza: uno studio retrospettivo sui dati provenienti da due Unità Sanitarie Locali (ASL) della Regione Lombardia**

A cura della Dott.ssa Maria Teresa Galiulo e del Dott. Marco Tuccori

I farmaci generici hanno un ruolo cardine nel ridurre la spesa farmaceutica. Tuttavia, è stato ipotizzato che la sostituzione del farmaco *brand* con il generico possa avere ricadute sulla *compliance* dei pazienti, soprattutto quelli politrattati, a causa del cambiamento nell'aspetto estetico dei farmaci e delle loro confezioni ai quali sono abituati. L'aderenza alla terapia potrebbe risentirne con potenziale aumento della frequenza di fallimento terapeutico e eventi avversi.

L'obiettivo dello studio è stato quello valutare le differenze e gli effetti che la sostituzione con farmaci generici comporta in termini di aderenza e persistenza d'uso, in sottogruppi di pazienti appartenenti a 5 diverse aree terapeutiche (diabete; ipertensione; dislipidemia; psichiatria ed osteoporosi) sulla base della frequenza di sostituzione tra generici usati nella pratica clinica quotidiana.

L'analisi retrospettiva è stata condotta usando i database amministrativi di due ASL della Lombardia (Bergamo e Pavia), i database delle farmacie, quelli demografici e i registri di morte. Nell'analisi sono stati inclusi tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una prescrizione di un farmaco generico tra quelli in studio (metformina - A10BA02; amlodipina - C08CA0 ; simvastatina - C10AA01; sertralina - N06AB06 e alendronato - M05BA04) tra il 1 Gennaio 2009 e il 31 Dicembre 2010 con data di riferimento corrispondente a quella della prima dispensazione del farmaco. È stato applicato un periodo di wash-out di 12 mesi precedente alla prima dispensazione per considerare solamente pazienti naïve. Lo studio ha seguito i pazienti per un periodo di 36 mesi a partire dalla data di riferimento, anch'essa inclusa nel periodo in esame. Sono stati esclusi i pazienti con una sola prescrizione dei farmaci oggetto dell'analisi e la coorte è stata definita tramite criteri che escludessero eventuali bias indotti dalla presenza di malattie multiple che avrebbero potuto avere un forte impatto sulla variabilità degli obiettivi primari. Ulteriori criteri di inclusione sono stati previsti per la coorte dei farmaci psichiatrici per i quali è stato considerato un dosaggio di riferimento per la sertralina pari a 50 mg o 100 mg per escludere i pazienti che assumevano il farmaco come ansiolitico) e per la coorte dei farmaci per l'osteoporosi (sono stati esclusi quei pazienti che avevano assunto corticosteroidi per via sistemica nei due mesi precedenti la data di riferimento).

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di definire la percentuale di pazienti con almeno una sostituzione del farmaco generico all'interno di ogni classe terapeutica, dove per sostituzione si intende qualsiasi cambiamento nel nome del produttore del farmaco generico. La percentuale dei pazienti con sostituzione è stata calcolata come il rapporto tra il numero dei pazienti con almeno una sostituzione del farmaco nel periodo in esame e il numero totale dei pazienti seguiti. La percentuale di sostituzione tra i generici è stata calcolata come il rapporto tra il numero di volte in cui un generico è stato sostituito con un altro contenente lo stesso principio attivo e il totale meno uno delle prescrizioni totali. Ulteriori obiettivi dello studio sono stati la definizione delle popolazioni di pazienti all'interno di ogni area terapeutica e la distribuzione dei pazienti sulla base della frequenza di sostituzione dei farmaci nelle sottopopolazioni. La persistenza è stata definita come il periodo di continuità terapeutica a partire dalla prima dispensazione del farmaco fino all'interruzione della terapia, calcolato sulla base del numero totale dei giorni di terapia, a loro volta analizzati tramite il parametro della Defined Daily Dose (DDD). Gli intervalli (GAP) sono stati definiti sulla base del tipo di terapia e l'intervallo massimo tra due dispensazioni è stato stabilito per tenere conto delle interruzioni della terapia. Sono state considerate interruzioni anche le sostituzioni tra il farmaco generico e il brand o tra qualsiasi altro farmaco necessario per il trattamento della patologia. Per meglio distinguere tra gli intervalli e le interruzioni dovute alla morte del paziente, sono stati utilizzati i dati sulla mortalità provenienti dai registri di morte. L'aderenza alla terapia (*compliance*) è stata calcolata tramite il Medical Possession Ratio (MPR), definito come il rapporto tra il numero di confezioni utilizzate nel periodo di persistenza moltiplicate ognuna per il DDD e la

persistenza. E' stata inoltre calcolata la correlazione tra persistenza ed aderenza all'interno delle coorti di sostituzione per ognuna delle aree terapeutiche in esame.

Sulla base dei criteri di inclusione, lo studio ha valutato 123,773 pazienti, la cui età media è risultata essere superiore ai 61 anni in ognuna delle aree terapeutiche considerate. I pazienti che hanno visto sostituirsi il generico almeno una volta sono stati il 57.6% (ASL di Bergamo) e 65.4% (ASL di Pavia), con una maggioranza di sostituzione prevalente in quelli dell'ASL di Pavia. L'ipertensione è stata l'area terapeutica con la percentuale più alta di pazienti con sostituzione del farmaco (64.23% per BG e 69.32% per PV), seguita dalle dislipidemie (58.01 per BG e 66.88% per PV), patologie psichiatriche (55.56% BG e 63.84% PV), diabete (54.32% BG e 60.34% PV) ed osteoporosi (51.34% BG 57.88% PV). All'interno dell'area terapeutica psichiatrica si è osservata la percentuale più alta di sostituzione (33% in entrambe le ASL), al contrario quella relativa al diabete è stata quella che ha riportato la percentuale più bassa (17% BG e 19% PV). Dallo studio è emerso che la persistenza si riduce all'aumentare del numero di sostituzioni del farmaco nel corso della terapia, evidenza confermata dalla correlazione statistica negativa tra la persistenza e il numero di sostituzioni in ogni area terapeutica e in ogni ASL ( $p < 0.001$ ). Allo stesso modo, anche la compliance ha mostrato una riduzione correlata all'aumento della frequenza delle sostituzioni di farmaco. Nella totalità della popolazione, indipendentemente dall'area terapeutica e dall'ASL di provenienza, la persistenza ha mostrato una significativa riduzione (da 800-1000 a 197-448 giorni, con un incremento della percentuale di sostituzione da 1-15% a  $\geq 60%$   $p < 0.001$ ) così come l'aderenza (dal 45% al 92%) con una preponderanza tra i pazienti ipertesi, con osteoporosi e psichiatrici.

Sebbene i dati usati per l'analisi provenienti dai registri delle ASL siano accurati, esistono dei limiti legati allo studio quali: potenziali bias di misclassificazione ed errori nelle codifiche. Inoltre, i dati forniti provenendo da registri e database nei quali mancano dettagli clinici che potrebbero influenzare la frequenza nella sostituzione del farmaco generico e la persistenza e l'aderenza alla prescrizione.

I risultati di questo studio condotto permettono di sostenere l'ipotesi che sostituire un farmaco possa creare confusione nel paziente e quindi ridurre la compliance. Ci sono diversi fattori che possono indurre il paziente a interrompere il trattamento: confusione ed ansia dovute alle differenze nel nome del medicinale e uno scetticismo generale verso la sostituzione del farmaco. L'impatto che le frequenti sostituzioni esercitano sulla persistenza e sull'aderenza alla terapia (influenzandone l'efficacia e/o la sicurezza) dovrebbe essere monitorato per evitare effetti sulla compliance.

**Parole chiave:** prevalenza, aderenza, studio retrospettivo.

**Conflitto di interessi:** nessun conflitto di interessi

**Riferimenti bibliografici:** Colombo GL Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *Atheroscler Suppl.* 2016 Feb 13. [Epub ahead of print].

### **Efficacia clinica e cardiotoxicità di dosi di Trastuzumab pre-fissate mensili nel cancro del seno HER2-positivo: un'analisi singola istituzionale**

*A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che lega il dominio extracellulare del recettore "Human epidermal growth factor receptor 2" (HER2). Circa il 20%-30% di tutti i carcinomi del seno metastatici sono HER2-positivi, e molti di questi mostrano un andamento clinico aggressivo e una prognosi infausta. Diversi trials clinici hanno già dimostrato che il trattamento del cancro del seno (BC) metastatico HER2-positivo con trastuzumab, sia da solo che in combinazione con la chemioterapia migliora significativamente la progressione, la durata della risposta e la sopravvivenza. L'effetto avverso più comune del trastuzumab è la cardiomiopatia (2.8%-3.3% dei pazienti). La cardiotoxicità sembra essere reversibile e la disfunzione ventricolare sinistra spesso si normalizza dopo la sospensione dal trastuzumab.

Ciascun trial clinico ha usato un dosaggio ed una frequenza di infusione diversa. Il più comune dosaggio è quello di 4 mg/kg per la dose di carico seguito da un più basso dosaggio di 2 mg/kg per settimana. E' anche importante evitare spreco di farmaco. In Taiwan, una vial di Herceptin contiene 440 mg. Lo spreco di trastuzumab (particolarmente costoso) può divenire uno stress farmaceutico quando un paziente riceve un'infusione pro/Kg settimanale o ogni tre settimane a seconda del protocollo. Pertanto alcuni pazienti in questo studio ricevono dosi prefissate di 440 mg una volta al mese al fine di ridurre la frequenza di somministrazione e ridurre lo stress economico. Comunque, l'efficacia di questa pratica non è ancora nota.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia di una dose fissa di 440 mg di trastuzumab somministrato mediante schema di infusione mensile ed il rischio di eventi cardiaci in pazienti con BC ad uno stadio precoce o metastatico.

Lo studio ha analizzato, in maniera retrospettiva, dati raccolti dal settembre 2006 al dicembre 2014 riguardanti 300 pazienti ricoverati presso l'Istituto Tri-Service General Hospital di Taiwan con diagnosi di BC HER2-positivo. L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare l'efficacia di una singola somministrazione di 440 mg di trastuzumab somministrato come infusione endovenosa un volta al mese (gruppo QM) paragonato ad un protocollo di somministrazione tri-settimanale con dose basata sul peso corporeo (gruppo Q3W). L'obiettivo secondario era quello di valutare fattori di rischio cardiovascolari nella coorte. L'espressione del recettore per gli estrogeni (ER) era determinata mediante staining immunoistochimico (IHC) effettuato su biopsie paraffinate. Tutti le pazienti erano donne di età media pari a 52 anni. Le pazienti del gruppo QM erano leggermente più giovani ( $p = 0.021$ ).

I pazienti con BC ad uno stadio precoce sottoposti a trattamento adiuvante con trastuzumab erano 208 mentre 92 erano i pazienti con BC metastatico trattati con infusioni di trastuzumab fino a progressione della malattia. Al gruppo Q3W appartenevano 181 pazienti che ricevevano un'infusione regolare di trastuzumab ogni 3 settimane basata sul peso corporeo (8 mg/kg dose di carico seguito da una dose di 6 mg/kg ogni 3 settimane); al gruppo QM appartenevano 119 pazienti che invece ricevevano una dose fissa di 440 mg una volta al mese (440 mg ogni 4 settimane). I gruppi erano abbastanza omogenei per lesioni, positività all'ER e piano di radioterapia, tuttavia, nel setting dell'adiuvante, il gruppo Q3W raccoglieva un numero più alto di pazienti con malattia allo stadio IIIA-IIIC e con un regime di chemioterapia con antracicline e taxani maggiore rispetto al gruppo QM (31.1% vs 18.6% e 59.7% vs 38.7%, rispettivamente). Nel setting adiuvante il numero totale di cicli di trastuzumab era pari a 18 per il gruppo Q3W e a 12 per il gruppo QM. La dose media di trastuzumab per ciascun ciclo era pari a 360 mg nel gruppo Q3W. Nel setting metastatico, invece, la mediana dei cicli di trattamento era la stessa per entrambi i gruppi (15 cicli). La dose media di trastuzumab per ciascun ciclo era di 336 mg nel gruppo Q3W. C'erano pochi pazienti con fattori di rischio CV ed il rischio era relativamente simile nei gruppi Q3W e QM ( $p = 0.44$ ). Erano valutate il tempo di progressione libero da malattia (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). La sopravvivenza della coorte metastatica era valutata con il log-rank test e le curve di Kaplan-Meier. Non si osservava una differenza significativa sia nella PFS che nell'OS tra i gruppi Q3M e QM ( $p = 0.23$  e  $p = 0.19$ , rispettivamente). Le mediane della PFS e dell'OS nel gruppo dell'adiuvante non erano raggiunte in nessuno dei due gruppi di trattamento ( $p = 0.30$  e  $p = 0.61$ , rispettivamente). Nel gruppo metastatico non c'era differenza significativa in entrambi i gruppi sia per la PFS che per l'OS. La mediana del tempo in cui si aveva comparsa di disfunzione cardiovascolare (CV) era di 4.54 mesi. L'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia nella coorte era del 3.4%. Erano presenti alcune limitazioni dovute allo studio retrospettivo, incluso l'eterogeneità dei pazienti e lo stadio della malattia, l'assenza di informazioni di tipo farmacocinetico, il differente protocollo chemioterapico e la presenza di bias nella selezione dovuti sia al medico che al paziente. Di conseguenza, in questo protocollo, è stata dimostrata solo la possibilità e l'efficienza della dose pre-fissata.

In conclusione questo studio ha dimostrato che la dose pre-stabilita di trastuzumab somministrata mensilmente era ragionevole ed efficace. Inoltre, il rischio cardiovascolare non risultava maggiore rispetto al protocollo di dose prestabilita. Questa modalità di trattamento potrebbe abbassare i costi e risultare di più facile applicazione nella pratica clinica. Sono comunque necessari studi randomizzati con follow up più lungo per confermare tali risultati.

**Riferimento bibliografico:** The Clinical Efficacy and Cardiotoxicity of Fixed-Dose Monthly Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: A Single Institutional Analysis  
Yi-Ying Wu<sup>1,2</sup>, Tzu-Chuan Huang<sup>1</sup>, Tsung-Neng Tsai<sup>2,3</sup>, Jia-Hong Chen<sup>1,4</sup>, Ming-Shen Dai<sup>1</sup>, Ping-Ying Chang<sup>1</sup>, Ching-Liang Ho<sup>1</sup>, Ren-Hua Ye<sup>1</sup>, Tsai-Rong Chung<sup>5</sup>, Yeu-Chin Chen<sup>1</sup>, Tsu-Yi Chao<sup>2,4,6</sup>.

**Affiliazioni:** 1 Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Tri-Service General Hospital, Taipei City, Taiwan, Republic of China, 2 Graduate Institute of Life Sciences, National Defense Medical Center, Taipei City, Taiwan, Republic of China, 3 Division of Cardiology, Department of Medicine, Tri-Service General Hospital, Taipei City, Taiwan, Republic of China, 4 Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei City, Taiwan, Republic of China, 5 National Institute of Cancer Research, Miaoli County, Taiwan, Republic of China, 6 Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Taipei Medical University, Shuang-Ho Hospital, New Taipei City, Taiwan, Republic of China.

**Conflitto di interessi:** Nessun conflitto di interesse dichiarato dagli autori.

### **Effetto e sicurezza di rosuvastatina nell'ictus ischemico acuto: lo studio EUREKA (Effects of very early use of rosuvastatin in preventing recurrence of ischemic stroke)**

*A cura della Dott.ssa Francesca Groppa*

Le statine sono efficaci nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus; i loro benefici a lungo termine sono probabilmente mediati principalmente dall'effetto ipolipemizzante. Non ci sono dati sufficienti, invece, per stabilire efficacia e sicurezza di questi farmaci nell'ictus in fase acuta: sembrerebbero utili nella prevenzione delle recidive o della progressione, grazie agli effetti antitrombotico, antinfiammatorio, e antiossidante, tuttavia, potrebbero aumentare il rischio di emorragia intracerebrale.

L'obiettivo dello studio era indagare l'efficacia e la sicurezza della rosuvastatina in pazienti con ictus ischemico acuto.

Lo studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, doppio cieco, è stato condotto da agosto 2010 a giugno 2013, in 28 centri in Corea. Sono stati arruolati pazienti >20 anni, con diagnosi di ictus ischemico acuto alla risonanza magnetica pesata in diffusione (*diffusion-weighted imaging*, DWI) effettuata entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi, non trattati con statine nei 3 mesi precedenti, e con stenosi di qualsiasi grado dell'arteria coinvolta. Per essere eleggibili, al basale i pazienti erano sottoposti a risonanza magnetica (RM) con diverse sequenze di acquisizione (DWI, *fluid attenuated inversion recovery* [FLAIR], *gradient-recalled echo* [GRE]), e ad angio-RM del circolo di Willis e dei vasi del collo, con uno scanner RM da 1.5 T o 3.0 T. Era ammissibile anche l'angio-TC. La stenosi arteriosa veniva misurata alla DWI e categorizzata in  $\geq 50\%$  o  $< 50\%$ . I principali criteri di esclusione erano: ictus emorragico o storia di ictus emorragico sintomatico; presenza di potenziali sorgenti cardioemboliche ad alto rischio, o ictus di altra eziologia nota; disfunzione ematologica, neoplastica, metabolica, gastrointestinale o endocrina maggiore; storia di neoplasia, esclusi i soggetti liberi da malattia da >5 anni, o la cui unica neoplasia era stata un carcinoma cutaneo basocellulare o a cellule squamose; patologie responsabili di un'aspettativa di vita <2 anni; cause secondarie di sindrome nefrosica e/o disfunzione renale (creatininemia sierica >2.0mg/dL); ipertensione non controllata (pressione sistolica a riposo >185 mmHg o diastolica a riposo >110 mmHg, nonostante terapia); cardiopatia clinicamente significativa probabilmente richiedente bypass aorto-coronarico, trapianto cardiaco, riparazione chirurgica e/o sostituzione valvolare nel corso dello studio (entro 14 giorni dall'arruolamento); insufficienza cardiaca moderata o severa (classe NYHA III o IV), o frazione di eiezione ventricolare sinistra <0.35; trigliceridemia >500 mg/dL; colesterolemia LDL >190 mg/dL; livelli di creatinasi, transaminasi o bilirubina >3 volte il limite superiore del range normale (*upper limit of normal range*, ULN); TSH >1.5 volte l'ULN; punteggio alla scala Rankin modificata=4-5 prima dell'ictus (4=disabilità

moderatamente grave, paziente incapace di deambulare e di provvedere alle sue esigenze personali senza assistenza; 5=disabilità grave, paziente allettato, incontinente, richiedente assistenza infermieristica e attenzione costante); possibile necessità di angiografia convenzionale, intervento, o chirurgia carotidea nel corso dello studio; nota ipersensibilità grave alle statine; storia di miopia. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere rosuvastatina 20 mg o placebo, per 14 giorni. La prima dose veniva somministrata entro 18 ore dalla RM diagnostica. Il *follow-up* prevedeva l'esecuzione di DWI, GRE, e FLAIR a  $5 \pm 1$  giorni e  $14 \pm 2$  giorni, con lo stesso scanner RM utilizzato al basale.

L'*outcome* primario era il manifestarsi di una nuova lesione ischemica alla DWI o alla FLAIR a 5 o 14 giorni. Gli *outcome* secondari erano la variazione volumetrica delle lesioni ischemiche alla DWI, e il miglioramento percentuale del punteggio alla *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS)\* a 5 e 14 giorni ( $[\text{NIHSS a 5 o 14 giorni} - \text{NIHSS al basale}] / \text{NIHSS al basale} \times 100$ ). Gli *outcome* di sicurezza includevano gli eventi avversi, i risultati di laboratorio, e la presenza alla GRE di qualsiasi trasformazione emorragica intracranica, compresi l'infarto emorragico (IE) e l'emorragia parenchimale (EP), in base alle definizioni dell'European Cooperative Acute Stroke Study (IE tipo I:piccole petecchie lungo i margini dell'infarto; IE tipo II:petecchie confluenti nell'area infartuata, senza diventare lesioni occupanti spazio; EP tipo I:coagulo di sangue <30% dell'area infartuata, costituente piccola lesione occupante spazio; EP tipo II:denso coagulo di sangue >30% del volume d'infarto, costituente significativa lesione occupante spazio).

Lo studio è stato interrotto prematuramente a causa della lentezza dell'arruolamento (318 arruolati su 547 previsti). Sono stati randomizzati 316 pazienti, 314 dei quali hanno assunto  $\geq 1$  dose del farmaco in studio (rosuvastatina,  $n=155$ ; placebo,  $n=159$ ). Le caratteristiche demografiche al basale erano simili tra i due gruppi, eccetto colesterolemia totale e LDL, più elevate nel gruppo rosuvastatina. Gli *outcome* di efficacia sono stati valutati nella popolazione *intention-to-treat* modificata con  $\geq 1$  immagine di *follow-up* (rosuvastatina,  $n=137$ ; placebo,  $n=152$ ). Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi nella frequenza di nuove lesioni ischemiche alla DWI (rosuvastatina,  $n=27$  [19.7%] vs placebo,  $n=36$  [23.6%]; differenza assoluta, 3.9%; rischio relativo [RR], 0.83; 95% IC, 0.53-1.30;  $P=0.500$ ), nell'incremento del volume d'infarto alla DWI a 5 giorni (variazione volumetrica espressa in forma logaritmica, rosuvastatina:  $0.2 \pm 1.0 \text{ mm}^3$  vs placebo:  $0.3 \pm 1.3 \text{ mm}^3$ ;  $P=0.784$ ), e nel miglioramento percentuale della NIHSS (rosuvastatina vs placebo:  $36.6 \pm 56.7$  vs  $27.1 \pm 90.8$  al giorno 5,  $P=0.282$ , e  $51.4 \pm 51.6$  vs  $42.7 \pm 91.5$  a 14 giorni,  $P=0.315$ ).

Tra i 314 pazienti, è stata osservata recidiva clinica di ictus ischemico in 3 pazienti del gruppo placebo (1.9%) e in nessuno del gruppo rosuvastatina ( $P=0.248$ ). Nel gruppo trattato con la statina c'era un trend non significativo verso una minor frequenza di progressione o recidiva clinica di ictus (rosuvastatina,  $n=1$  [0.6%] vs placebo,  $n=7$  [4.4%],  $P=0.067$ ). La frequenza degli eventi avversi non differiva tra i gruppi. Al basale, l'IE è stato osservato alla GRE in 6 pazienti (rosuvastatina,  $n=5$  [3.2%] e placebo,  $n=1$  [0.65%]). L'occorrenza di ogni nuova trasformazione emorragica intracranica (IE, EP o subaracnoidea), o l'aggravamento di un preesistente IE tipo I (definito come conversione in IE tipo II o EP), sono stati valutati alla GRE a 5 o 14 giorni in 289 pazienti. L'IE di nuova insorgenza era meno frequente nel gruppo rosuvastatina ( $n=6$ , 4,4%) che nel placebo ( $n=22$ , 14,5%,  $P=0.007$ ). Nel gruppo rosuvastatina, 1 paziente ha sviluppato EP ( $P=0.478$ ) e 1 emorragia subaracnoidea corticale focale ( $P=0.478$ ); entrambi erano asintomatici. Analisi post-hoc per sottogruppi hanno evidenziato che l'incidenza di una nuova lesione ischemica alla DWI nei pazienti con stenosi arteriosa  $\geq 50\%$  era di 22.9% (19/83) nel gruppo rosuvastatina e 28.7% (25/87) nel gruppo placebo (RR, 0.80; 95% IC, 0.48-1.33;  $P=0.387$ ). Tra i pazienti con lesioni multiple alla DWI basale, il 25.6% del gruppo trattato con il farmaco (20/78) e il 32.5% del placebo (26/80) aveva nuove lesioni (RR, 0.79; 95% IC, 0.48-1.29;  $P=0.346$ ). Nella popolazione *per-protocol* (rosuvastatina,  $n=118$  e placebo,  $n=129$ ), sono state identificate nuove lesioni ischemiche rispettivamente in 24 (20.3%) e 34 (26.3%) pazienti (RR, 0.77; 95% IC, 0.49-1.22,  $P=0.335$ ); nel sottogruppo con stenosi arteriosa  $\geq 50\%$ , queste erano presenti rispettivamente in 17/79 (21.5%) e 24/78 (30.8%) pazienti (RR, 0.70; 95% IC, 0.41-1.20;  $P=0.192$ ). Nel sottogruppo con lesioni multiple, il 24.8% (17/69) dei pazienti trattati con la statina e il 36.2% (25/69) di quelli del gruppo placebo hanno sviluppato nuove lesioni (RR, 0.68; 95% IC, 0.41-1.14;  $P=0.145$ ).

Lo studio ha numerose limitazioni: non ha incluso i pazienti con sorgenti cardioemboliche; è stato condotto in un solo Paese Asiatico; ha arruolato pazienti con ictus lieve (punteggio mediano NIHSS=3); l'outcome primario non era la recidiva clinica di ictus, ma la recidiva di lesioni ischemiche alla RM; era sottopotenziato a causa della sua interruzione prematura.

I risultati sull'efficacia di rosuvastatina nel ridurre la recidiva di ictus acuto erano inconcludenti. Tuttavia, l'utilizzo della statina era sicuro e riduceva la trasformazione emorragica della lesione.

**Parole chiave:** ictus ischemico acuto, rosuvastatina, risonanza magnetica, RCT.

#### Riferimento Bibliografico

Heo JH, Song D, Nam HS, Kim EY, Kim YD, Lee KY, Lee KJ, Yoo J, Kim YN, Lee BC, Yoon BW, Kim JS, for the EUREKA Investigators. Effect and Safety of Rosuvastatin in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke*. 2016 Jan;18(1):87-95. doi: 10.5853/jos.2015.01578. Epub 2016 Jan 29.

#### Note:

\*NIHSS: scala utilizzata per quantificare la gravità del deficit neurologico provocato da ictus cerebrale acuto. È costituita da 11 item (livello di coscienza, sguardo, campo visivo, paralisi facciale, motilità degli arti superiori, motilità degli arti inferiori, atassia degli arti, sensibilità, linguaggio, disartria, inattenzione), e il punteggio totale va da 0=esame neurologico normale a 42=grave deficit neuro-sensoriale-motorio.

### Confronto tra metformina e placebo in combinazione con analoghi dell'insulina in pazienti con diabete mellito di tipo 2: risultati dello studio randomizzato ed in cieco CIMT (Copenhagen Insulin and Metformin Therapy)

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Gli individui affetti da diabete mellito di tipo 2 sono soggetti ad un aumentato rischio cardiovascolare. Studi osservazionali hanno mostrato una correlazione positiva tra l'aumentare dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c) e lo sviluppo di malattie cardiovascolari, ma non si ha ancora la certezza che una riduzione di emoglobina glicata si associ a riduzioni di rischio. La metformina è il farmaco di prima linea per ridurre i livelli di glicemia in pazienti che non traggono sostanziali benefici da trattamenti volti a cambiare lo stile di vita. Per questo motivo la maggiore parte delle persone richiede l'utilizzo di un altro farmaco per ridurre il glucosio ematico. L'insulina è efficace nell'abbassare la glicemia, inoltre la possibile combinazione con la metformina offre il vantaggio di ridurre il peso corporeo e le dosi richieste di trattamento insulinico. Oltre a questi vantaggi, la metformina è sempre stata ritenuta dotata di un potenziale effetto cardiovascolare, anche se quest'ultimo è messo in dubbio dalle recenti meta-analisi. La valutazione non invasiva con gli ultrasuoni dello spessore della tunica intima e media della carotide è facilmente riproducibile ed è usato in pratica clinica come marcatore di rischio di malattie cardiovascolari.

Questo studio ha valutato l'effetto della metformina in combinazione con analoghi dell'insulina nel cambiare lo spessore della lamina intima e media della carotide in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Lo studio qui descritto è denominato CIMT (Copenhagen Insulin and Metformin Therapy) ed è stato di natura multicentrica, randomizzata, controllata con placebo e di superiorità con un disegno fattoriale 2x3. È stato condotto tra il maggio 2008 ed il dicembre 2012 in ospedali della Danimarca.

Sono stati inclusi i pazienti con diabete di tipo 2, di età superiore ai 30 anni, BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c ≥7.5% (58 mmol/mol), in terapia con antidiabetici orali da più di un anno o con un analogo insulinico da più di 3 mesi. Sono stati esclusi i pazienti con evento cardiovascolare maggiore avvenuto negli ultimi 3 mesi prima dell'inclusione nello studio, stenosi carotidea >70%, scompenso cardiaco, tumore di recente insorgenza, malattia renale o epatica, abuso di alcol o droghe, retinopatia instabile, le donne incinta o in allattamento o in caso di allergia alle terapie previste nello studio. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato per iscritto e

sono stati randomizzati centralmente dalla Copenhagen Trial Unit prima 1:1 al trattamento in cieco con metformina o placebo per 18 mesi e secondariamente 1:1:1 al trattamento in aperto con analoghi dell'insulina. I regimi insulinici proposti erano rispettivamente l'utilizzo dell'insulina aspart da una a tre volte al giorno, la combinazione di insulina aspart e detemir o l'utilizzo della singola insulina detemir una volta al giorno.

Il protocollo è stato condotto in accordanza alla Dichiarazione di Helsinki, alle GCP ed è consultabile su [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) (NCT00657943).

I pazienti sono stati screenati localmente con visita clinica ed ultrasuoni alle carotidi bilateralmente per analizzare lo spessore della tonaca intima e media. La terapia sia con insulina che con metformina è stata adattata in base all'eventuale precedente utilizzo di questi farmaci ed alla rispettiva tollerabilità. Il trattamento con antiipertensivi e statine è stato eseguito secondo le linee guida, e l'aspirina (75 mg al giorno) è stata somministrata a discrezione dell'investigatore.

Il follow up è stato eseguito ogni 3 mesi con una visita medica alla clinica diabetica locale, e lo studio interventistico concluso al 18° mese dall'arruolamento,

Per evitare analisi falsate, la valutazione dello spessore carotideo è stato svolto sempre dagli stessi due operatori, con lo stesso macchinario e metodica di valutazione, ed in cieco alla terapia con placebo o metformina.

Come obiettivo primario dello studio è stato valutato il cambiamento dello spessore medio della carotide comune e come obiettivi secondari il numero di casi di ipoglicemia o eventi avversi severi. Le analisi statistiche sono state pianificate estesamente prima dello studio, condotte con il programma R. (R Core Team (2013), ed i dati anonimi dei partecipanti archiviati su <http://bendixcarstensen.com/SDC/CIMT/DOM/CIMT.pdf>.

Su 464 pazienti valutati, 412 sono stati eleggibili al trattamento e randomizzati a metformina o placebo. Dei 206 pazienti presenti in ogni braccio, 175 (85%) e 157 (76%) hanno completato il trattamento con metformina o placebo rispettivamente ( $p=0.03$ ), per maggiori casi di iper o ipoglicemia nel gruppo placebo. I partecipanti allo studio erano bene distribuiti all'arruolamento con un'età media di 60-61 anni, durata della patologia diabetica di 12-13 anni e 69% di trattamento precedente con insulina.

Non sono state notate differenze nel cambiamento dello spessore carotideo tra i due gruppi (differenza media di 0.012 mm, 95% CI 0.003-0.026,  $p=0.11$ ). Lo spessore medio non è cambiato nel gruppo trattato con metformina (-0.001mm, 95% CI 0.011-0.010,  $p=0.88$ ), mentre sono state osservate significative riduzione in caso di utilizzo di placebo (-0.014mm, 95% CI 0.024-0.003,  $p=0.011$ ). Non sono state notate possibili interazioni con il tipo di regime insulinico utilizzato ( $p=0.085$ ) o differenze di area delle tonaca intima-media, compliance o modulo elastico incrementale. Il numero di placche osservate è aumentato in entrambi i gruppi senza differenze significative.

I valori di HbA1c sono risultati inferiori nel gruppo trattato con metformina (-0.78%, 95% CI -0.92% to -0.64%) rispetto a quello trattato con placebo (-0.36%, 95% CI 0.50%-0.22%) con differenza totale di -0.42% (95% CI 0.62%-0.23%) (-4.6mmol/mol, 95% CI -6.8-2.5,  $p<0.001$ ). I livelli di HbA1c sono risultati inferiori a fine trattamento nel gruppo trattato con metformina ( $p=0.006$ ). I livelli di glucosio a digiuno, C-peptide ed insulina sono risultati ridotti in entrambi i gruppi e senza differenze significative.

I pazienti con metformina sono ingrassati di meno (1.6 kg, 95% CI 1.1-2.1) rispetto al gruppo trattato con placebo (4.2 kg, 95% CI 3.6-4.7,  $p<0.001$ ).

La dose richiesta di insulina è aumentata per entrambi i gruppi ma meno nel gruppo trattato con metformina (1.04 IU/Kg vs 1.36 IU/kg,  $p<0.001$ ).

Il numero di partecipanti con almeno un episodio di ipoglicemia severa ed il numero totale di eventi severi ipoglicemici, non è differito tra le due braccia di trattamento. Il numero di partecipanti con un evento ipoglicemico non severo è stato paragonabile (157 vs 156), ma il gruppo con metformina ha manifestato più eventi di ipoglicemia totali (4347 vs 3161,  $p<0.001$ ). Il totale di eventi avversi di altro tipo non è differito tra i due gruppi (81 vs 72).

Il colesterolo totale è aumentato significativamente nel gruppo placebo, così come i livelli di LDL ( $p<0.001$ ), con differenze significative rispetto al gruppo trattato con metformina ( $p=0.010$ ).

Nonostante l'efficacia nel diminuire i livelli di HbA1c, il peso corporeo, e la dose d'insulina mediamente somministrata, il trattamento con metformina in associazione ad insulina, non ha



dimostrato benefici sul livello di spessore della tonaca media ed intima della carotide a 18 mesi. Questi risultati mettono in discussione i possibili vantaggi cardiovascolari della combinazione internazionalmente raccomandata di metformina ed insulina, rispetto all'utilizzo della singola insulina in pazienti con diabete di tipo 2.

Solo pochi studi precedenti avevano esaminato l'effetto della metformina sullo spessore carotideo in pazienti con diabete di tipo 2. Stocker et al avevano rilevato miglioramenti dello spessore massimo carotideo ( $-0.037$  mm,  $p=0.02$ ) in 92 pazienti randomizzati a metformina o rosigitazione, nonostante lo stesso livello di controllo glicemico. Altri due piccoli studi non in cieco avevano mostrato miglioramenti analoghi sulla progressione della patologia carotidea. Lo studio CAMERA di 18 mesi in 173 pazienti con patologia cardiovascolare, senza diabete, non ha mostrato effetti della metformina sullo spessore carotideo, mentre i risultati degli inibitori della  $\alpha$ -glucosidasi o il pioglitazone sono risultati più convincenti.

I risultati ottenuti in questo trial relativi alla riduzione di peso corporeo, dose insulinica ed HbA1c nei pazienti trattati con metformina sono in linea con il precedente studio HOME (Hyperinsulinaemia: the Outcome of Its Metabolic Effects) che aveva reclutato e randomizzato 390 pazienti con diabete di tipo 2 al trattamento con metformina o placebo. Altre meta-analisi recenti della UKPDS hanno messo in discussione i benefici cardiovascolari della metformina in aggiunta alle sulfaniluree.

Tra i limiti dello studio va citata la durata di 18 mesi, che potrebbe essere non sufficiente per valutare l'effettivo rischio cardiovascolare associato ad un tipo di trattamento. Inoltre l'utilizzo dello spessore carotideo non è un outcome clinico rilevante quanto potrebbe essere lo sviluppo effettivo di eventi cardiovascolari, ma quest'ultime avrebbero richiesto l'arruolamento di più pazienti ed una durata maggiore, incrementando troppo i costi per uno studio sponsorizzato da investigatori.

**Parole chiave:** diabete di tipo 2, metformina, analoghi insulina, studio randomizzato.

**Conflitto di interessi:**

Tutti gli autori hanno completato il documento ICMJE segnalante eventuali conflitti di interesse e dichiarano che lo studio è stato finanziato da fondi non condizionanti dalla Novo Nordisk A/S. Ulteriori conflitti di interessi dei singoli autori sono riportabili e consultabili sulla rivista.

**Riferimenti bibliografici:**

Lundby Christensen L, Tarnow L, Boesgaard TW, et al.

Metformin versus placebo in combination with insulin analogues in patients with type 2 diabetes mellitus—the randomised, blinded Copenhagen Insulin and Metformin Therapy (CIMT) trial.

BMJ Open 2016;6: e008376. doi:10.1136/bmjopen-2015-008376

**Efficacia e sicurezza di sorafenib rispetto a sunitinib nel trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma renale metastatico: un'analisi retrospettiva monocentrica**

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

L'avvento dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare ha completamente modificato il panorama terapeutico del carcinoma renale metastatico (mRCC, *Metastatic Renal Cell Carcinoma*). Poiché tali terapie innovative possiedono un'efficacia e una tollerabilità maggiore rispetto alla terapia con citochine ed hanno inoltre significativamente migliorato la prognosi del mRCC, esse sono indicate come terapie di prima e seconda linea nel trattamento del mRCC. Al momento sette nuovi farmaci con meccanismo *target*, per i quali è stato dimostrato un buon profilo rischio/beneficio nel corso di studi clinici di fase III, sono stati approvati per il trattamento di prima linea di pazienti con mRCC. Fra questi, un importante ruolo in terapia è ricoperto dal sorafenib e sunitinib, inibitori multichinasici somministrati per via orale che interferiscono con la proliferazione e l'angiogenesi attraverso inibizione dei *vascular endothelial growth factor receptors* (VEGFRs), dei recettori del fattore di crescita derivante dalla piastrine (PDGFRs), della tirosin chinasi 3 simil-FMS (Flt-3), della proteina c-Kit e del recettore tirosin chinasi

RET. Tali farmaci presentano un profilo inibitorio non simile; in particolare, per entrambi il sito bersaglio è il VEGFR 1-3, il PDGFRs e la c-Kit. Il sorafenib inibisce anche chinasi intracellulari a serina/treonina come C-Raf, B-Raf *wild type* e B-Raf mutata e, inoltre, possiede una potente azione antiangiogenica e proapoptotica che lo rende un farmaco con uno spiccato effetto antitumorale. La letteratura suggerisce che il sorafenib è raccomandato per il trattamento di seconda linea dopo la terapia con citochine (categoria 1) e come trattamento di prima linea solo in alcuni pazienti (categoria 2A). Dai risultati di studi clinici pubblicati nella letteratura scientifica emerge che la terapia con sorafenib nel trattamento di prima linea del mRCC è associata ad una *progression free survival* (PFS) di circa 9,1 mesi. Risultati altrettanto incoraggianti, sia in termini di PFS che *overall survival* (OS), sono emersi anche per la terapia con sunitinib. Nonostante l'indiscutibile efficacia di entrambi i farmaci, al momento esiste solo un'analisi retrospettiva condotta da ricercatori della Corea del Sud e che dimostra eguale efficacia per sorafenib e sunitinib, ma con un profilo di tossicità a favore del sorafenib. Altre analisi sono limitate da una inadeguata stratificazione dei pazienti per fattori prognostici.

Lo scopo di questo ampio studio retrospettivo è stata la valutazione della efficacia e tollerabilità di sorafenib vs sunitinib in pazienti cinesi affetti da mRCC. Lo studio ha, altresì, analizzato i fattori predittivi di PFS/OS per entrambi i farmaci.

Sono stati analizzati retrospettivamente, attraverso l'utilizzo di cartelle cliniche dal *Peking University Cancer Hospital*, i dati relativi a 169 pazienti, trattati con 400 mg di sorafenib/die per 4 settimane e 165 pazienti trattati con 50 mg di sunitinib/die per cicli di 6 settimane (4 settimane di trattamento e 2 settimane di "wash-out"). Entrambi i gruppi di pazienti sono stati seguiti fino a progressione della patologia, comparsa di tossicità inaccettabile o decesso. Per tutti i pazienti la media del *follow-up* è risultata pari a 23 mesi.

Sebbene non siano state riscontrate differenze significative tra sorafenib e sunitinib in termini di PFS (9 mesi vs 11 mesi, rispettivamente;  $P=0,6289$ ), una migliore mediana di PFS è stata osservata con sorafenib (17 mesi vs 11 mesi, rispettivamente;  $P=0,0062$ ). Anche in termini di OS non sono state evidenziate differenze significative tra il gruppo trattato con sorafenib e quello trattato con sunitinib (28 mesi vs 28 mesi, rispettivamente;  $P=0,979$ ). Per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia dei due farmaci, basata sull'indice di Karnofsky (KPS, *Karnofsky performance status*), i pazienti che erano stati trattati con sorafenib presentavano valori di PFS e di OS significativamente superiori rispetto a quelli che avevano ricevuto sunitinib (7,5 mesi vs 3,0 mesi e 13 mesi vs 10 mesi, rispettivamente). Per quanto concerne, infine, la tollerabilità di tali farmaci, gli eventi avversi più comunemente riscontrati sono risultato la sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare e la trombocitopenia. Sebbene non siano state riscontrate importanti differenze tra i gruppi in termini di tollerabilità, una minore tossicità ed una maggiore efficacia sono state evidenziate nei sottogruppi di pazienti trattati con sorafenib con un valore di  $KPS > 90$ .

I risultati di questa ampia analisi retrospettiva monocentrica suggeriscono che il sorafenib possiede un'efficacia paragonabile a quella del sunitinib nel trattamento di prima linea di pazienti con mRCC, mentre in termini di tossicità gli eventi avversi sembrano comparire in maniera significativa meno frequente nei pazienti trattati con sorafenib.

I risultati di questo studio monocentrico sono in linea con i risultati di altre analisi retrospettive. In particolare, lo studio clinico di fase III TARGET aveva dimostrato in 903 pazienti affetti da mRCC che sorafenib consentiva un PFS due volte maggiore rispetto a quello che si otteneva con placebo. Proprio sulla base dei risultati di questo studio clinico, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato il sorafenib come terapia di prima linea nel trattamento del mRCC e come trattamento di seconda linea dopo terapia con citochine (categoria 1). Altri studi clinici hanno valutato gli effetti del sorafenib in pazienti con mRCC. In termini di PFS, i risultati talvolta contrastanti di tali studi sono probabilmente attribuibili alla eterogeneità dei pazienti, in termini di fattori prognostici. L'identificazione e la caratterizzazione di fattori prognostici potrebbe, infatti, rappresentare uno strumento molto utile per lo sviluppo e la valutazione di nuovi trattamenti terapeutici. Per i farmaci a bersaglio molecolare non sono ancora stati identificati fattori predittivi di PFS/OS. *Marker* patologici come la nefrectomia, l'anemia, i livelli di calcio sierico, di lattato deidrogenasi, la KPS, le

metastasi, i livelli di neutrofili e piastrine hanno un importante significato prognostico. In questa analisi, il sorafenib presenta una superiorità significativa in termini di efficacia in alcuni sottogruppi come quello di pazienti con carcinoma non a cellule chiare e di pazienti con un valore di KPS >90. Tuttavia il numero della popolazione di questi sottogruppi risulta comunque piuttosto ridotto e pertanto gli autori suggeriscono l'importanza di ulteriori studi per meglio definire queste correlazioni. Inoltre, occorre considerare che, trattandosi di un'analisi retrospettiva, vi sono dei limiti che possono essere superati solo con la conduzione di studi clinici randomizzati su larga scala e con un tempo di osservazione più lungo. Gli autori concludono sottolineando che il sorafenib potrebbe diventare parte integrante del trattamento di prima linea nei pazienti con mRCC, in quanto possiede un profilo paragonabile a quello del sunitinib, ma con una efficacia maggiore in alcuni sottogruppi (pazienti con carcinoma non a cellule chiare e pazienti con KPS >90). Inoltre il sorafenib è un farmaco a bersaglio meglio tollerato e con un profilo di tossicità facilmente trattabile anche a dosi elevate. Rimane tuttavia da stabilire se i risultati di studi randomizzati e prospettici più ampi porteranno davvero ad un cambiamento sostanziale nel trattamento dei pazienti con mRCC.

**Riferimento bibliografico:** Sheng X, Chi Z, Cui C, Si L, Li S, Tang B, Mao L, Lian B, Wang X, Yan X, Guo J. Efficacy and safety of sorafenib versus sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: largest single-center retrospective analysis. *Oncotarget*. 2016 Feb 15.

**Parole chiave:** efficacia, carcinoma a cellule renali metastatico, analisi retrospettiva sorafenib, sunitinib.

**Conflitti di interesse:** gli autori dello studio dichiarano di non avere conflitti di interesse. Lo studio è stato condotto grazie al supporto economico di numerose associazioni universitarie e non.

### **La vaccinazione anti-influenzale riduce il rischio di demenza in pazienti con insufficienza renale cronica: studio di coorte basato sulla popolazione**

*A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra*

L'insufficienza renale cronica (IRC) è associata a un elevato rischio di malattia cardiovascolare, malattia renale allo stadio terminale (ESRD), infezioni, neoplasie e alta mortalità. Il Taiwan ha la più alta prevalenza di malattia renale all'ultimo stadio nel mondo. Un grande studio di coorte in Taiwan ha dimostrato un'elevata prevalenza di IRC (11,9%) negli adulti e una prevalenza ancora più alta (37,2%) nella popolazione anziana. Una moderata riduzione del tasso di filtrazione glomerulare (GFR), è associata a un accelerato declino cognitivo e a un aumento del rischio di demenza nella popolazione anziana. L'incidenza di demenza tra le persone taiwanesi di età  $\geq 65$  anni è aumentata dal 4,1% nel 1980 al 10,2% nel 2007, con un tasso di prevalenza di demenza dall'1,7% al 4,3% nelle persone anziane. In Taiwan l'alta prevalenza di ESRD potrebbe essere correlata con la demenza. I pazienti con ESRD sono considerati ad alto rischio per l'influenza e sono considerati prioritari nella vaccinazione.

Obiettivo di questo studio è stato stimare l'associazione tra l'influenza e la vaccinazione e il rischio di demenza in pazienti con IRC, per determinare se la vaccinazione influenzale possa ridurre il rischio di demenza in questo gruppo di pazienti.

Questo è uno studio di coorte ha compreso tutti i pazienti con diagnosi di IRC (secondo classificazione internazionale delle malattie, 9ª revisione, [ICD-9-CM]) nelle strutture sanitarie di Taiwan (n 32844) dal 1º gennaio 2000 al 31 dicembre 2007. Sono stati utilizzati i dati provenienti da database di ricerca del National Health Insurance (NHIRD) che sono stati criptati prima di essere inviati al National Institutes Health Research per la costruzione del database e sono stati ulteriormente criptati prima di essere rilasciati ai ricercatori. Lo studio di coorte finale conteneva 11943 pazienti con diagnosi di ESRD in Taiwan >di 8 anni periodo; 5745 (48%) soggetti erano stati vaccinati contro l'influenza e 6198 (52%) non lo erano. Sono stati esclusi tutti i pazienti senza una successiva visita ambulatoriale, visita al dipartimento di emergenza o ricovero ospedaliero per IRC entro 12 mesi dalla prima presentazione (n=9535), perché considerati non affetti da IRC. Sono stati anche esclusi 27276 pazienti che avevano

un'età < 60 anni (n=8557) e avevano una storia di ricovero o diagnosi ambulatoriale correlata al cancro prima della data di arruolamento (n=1605) o quelli vaccinati entro 6 mesi prima della data di arruolamento (n=1386). A Taiwan, la vaccinazione contro l'influenza è stata praticata gratuitamente e raccomandata per gli adulti ad alto rischio, di età  $\geq 50$  anni (vale a dire, soggetti con diabete di tipo 2, infezione cronica del fegato o cirrosi epatica, malattie cardiovascolari o malattie polmonari croniche) dal 1998 e per tutti gli adulti di età  $> 65$  anni a partire dal 2001. Lo stato di vaccinazione è stata identificata utilizzando il codice ICD-9-CM V048 e/o l'uso del vaccino. Ogni paziente è stato seguito fino a valutare il rischio di demenza o di fattori protettivi: età, sesso, comorbidità quali diabete, ipertensione, dislipidemia, malattie cerebrovascolari, parkinsonismo, epilessia, disturbi da uso di sostanze o alcolici, disturbi dell'umore, d'ansia, psicotici, e del sonno, livello di urbanizzazione, reddito mensile, uso di statina, metformina, aspirina, e inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I). L'endpoint è stata l'incidenza di demenza (codici ICD-9-CM 331.0, 290.4, e 290.0-290.3) nei pazienti vaccinati o non vaccinati con una successiva visita ambulatoriale, visita al dipartimento di emergenza, o ricovero ospedaliero per demenza entro 12 mesi, e i pazienti non vaccinati utilizzati come braccio di riferimento. È stata valutata l'incidenza cumulativa di demenza in pazienti con IRC vaccinati e non vaccinati e per esaminare l'effetto del numero totale delle vaccinazioni sull'incidenza cumulativa di demenza, i pazienti sono stati classificati in 4 gruppi in base allo stato di vaccinazione: non vaccinati e 1, da 2 a 3, e  $\geq 4$  vaccinazioni totali. La durata totale di follow-up è stata 17,234.8 35,899.1 persone-anno per i pazienti non vaccinati e vaccinati, rispettivamente. Rispetto ai pazienti vaccinati, quelli non vaccinati hanno mostrato una più alta prevalenza di comorbidità preesistenti tra cui il diabete ( $P < 0,001$ ), le malattie cerebrovascolari ( $P < 0,001$ ), l'ipertensione ( $P < 0,001$ ), la dislipidemia ( $P < 0,001$ ), e i disturbi da abuso di sostanze o alcool ( $P = 0,037$ ), d'ansia ( $P < 0,001$ ), e del sonno ( $P < 0,001$ ). Per contro, i pazienti vaccinati hanno mostrato una maggiore prevalenza di comorbidità quali parkinsonismo ( $P < 0,001$ ), disturbi dell'umore ( $P < 0,001$ ), e disturbi psicotici ( $P = 0,018$ ). Una percentuale inferiore di pazienti vaccinati aveva un reddito mensile  $> NT\$33,301$  ed era residente nelle aree urbane. Per quanto riguarda il rischio di demenza tra i non vaccinati e vaccinati, dopo gli aggiustamenti, l'analisi ha mostrato che gli HRs (hazard ratios) aggiustati per la demenza erano ridotti nei pazienti vaccinati rispetto ai non vaccinati (stagione influenzale, stagione non influenzale e tutte le stagioni: aHRs=0,68, 0,58 e 0,64;  $P < 0,0001$ ,  $P < 0,0001$ , e  $P < 0,0001$ , rispettivamente). L'analisi stratificata ha mostrato che gli aHRs erano significativamente diminuiti nei pazienti vaccinati, in particolare in pazienti di età  $\geq 70$  anni, a prescindere del sesso. Durante la stagione non influenzale, aHRs sono diminuiti indipendentemente dall'età o dal sesso, tranne che per il gruppo dai 60 ai 69 anni, la cui dimensione del campione era relativamente piccola rispetto a quella degli altri sottogruppi. Gli effetti della vaccinazione sono rimasti significativi nei sottogruppi delle varie covariate durante la stagione influenzale. La vaccinazione dose-dipendente ha ridotto il rischio di demenza in tutti i sottogruppi e nella maggior parte dei modelli con covariate aggiuntive. Tutti gli aHRs hanno indicato che la vaccinazione ha indotto una riduzione statisticamente significativa  $> 4$  volte del rischio di demenza in tutti i sottogruppi, indipendentemente dalla comorbidità o dall'uso di farmaci ( $P < 0,001$ ). L'effetto protettivo è stato più predominante nei pazienti di età  $\geq 70$  anni ( $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,29, 95% intervallo di confidenza [CI]: 0,23, 0,33) e in quelli con diabete ( $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,30, 95% CI:0,22, 0,41) e dislipidemia ( $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,31, 95% CI:0,23, 0,42). La vaccinazione a una frequenza di 2 o 3 volte ha conferito un effetto protettivo per i pazienti con ESRD. L'effetto protettivo è stato maggiore nei pazienti di età  $\geq 70$  anni (2-3 vaccinazioni: aHR=0,56, 95% CI:0,43, 0,72;  $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,27, 95% CI:0,21, 0,35) e in quelli con diabete (2-3 vaccinazioni: aHR=0,58, 95% CI:0,42, 0,80;  $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,25, 95% CI:0,17, 0,38), dislipidemia (2-3 vaccinazioni: aHR=0,53, 95% CI:0,37, 0,76;  $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,31, 95% CI:0,21, 0,45), ipertensione (2-3 vaccinazioni: aHR=0,58, 95% CI:0,46, 0,75;  $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,30, 95% CI:0,23, 0,39), e malattie cardiovascolari (2-3 vaccinazioni: aHR=0,59, 95% CI:0,42, 0,84;  $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,29, 95% CI:0,19, 0,44). Durante tutte le stagioni, il trend di riduzione della demenza riflette ancora la frequenza della vaccinazione. L'effetto protettivo è stato più predominante in pazienti di età  $\geq 70$  anni (2-3 vaccinazioni: aHR=0,69, 95% CI:0,59, 0,80;  $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,28, 0,28, 95% CI:0,23, 0,33) e in quelli con diabete (2-3 vaccinazioni: aHR=0,74, 95% CI: 0,61, 0,90;  $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,28, 95% CI: 0,22, 0,36), dislipidemia (2-3 vaccinazioni: aHR=0,66, 95% CI:0,54, 0,82;  $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,31, 95% CI:0,25,

0,39), ipertensione (2-3 vaccinazioni: aHR=0,74, 95% CI:0,63, 0,86;  $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,34, 95% CI:0,29, 0,40), e le malattie cardiovascolari (2-3 vaccinazioni: aHR=0,77, 95% CI:0,62, 0,96;  $\geq 4$  vaccinazioni: aHR=0,29, 95% CI:0,33, 0,44). Lo studio presenta alcune limitazioni: studi osservazionali suggeriscono che livelli d'istruzione più elevati producono una riserva cognitiva che riduce l'impatto della neuro-degenerazione, tuttavia, in questo studio sono stati utilizzati età, sesso, comorbidità, livello di urbanizzazione e reddito mensile che non sono alternative validate ai fattori quali stile di vita e livello d'istruzione. Ulteriore limitazione è stata che le informazioni su diversi fattori confondenti quali indice di massa corporea, fumo, assunzione di alcool e uso di farmaci oltre quelli noti, non erano disponibili in NHIRD. Infine, questo è uno studio non prospettico randomizzato in cieco per cui non è stato possibile stabilire una relazione causa-effetto.

I dati di questo studio suggeriscono che la vaccinazione anti-influenzale eserciti un significativo effetto protettivo dose-risposta e sinergico nei confronti della demenza in pazienti con ESRD e con fattori di rischio per demenza, attraverso una riduzione dell'incidenza stessa di demenza.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** vaccinazione anti-influenzale, demenza, ESRD, studio di coorte.

**Riferimenti bibliografici:** Liu JC et al. Influenza Vaccination Reduces Dementia Risk in Chronic Kidney Disease Patients: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2868. doi: 10.1097/MD.0000000000002868.

---

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

---

#### **Differenze di genere negli outcome clinici a lungo termine in seguito ad intervento coronarico percutaneo nel periodo 1984-2008**

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

Le patologie cardiovascolari rappresentano la causa principale di decessi, in tutto il mondo, sia per gli uomini che per le donne. L'aterosclerosi coronarica è una delle condizioni che stanno alla base delle patologie delle arterie coronariche (CAD). Numerosi fattori partecipano alla patofisiologia dell'aterosclerosi, tra cui ipertensione, dislipidemia, diabete, fumo, infiammazione e fattori immunologici. Anche il sesso/genere è associato con la progressione dell'aterosclerosi ed influenza gli outcome clinici in pazienti affetti da CAD. In studi precedenti di analisi non aggiustate, è stato riportato un rischio maggiore per le donne negli outcome clinici in seguito a terapia di rivascolarizzazione coronarica rispetto agli uomini. Per quanto riguarda eventi cardiovascolari, sono comunque stati riportati risultati contrastanti riguardanti le differenze di genere dopo aggiustamento dei fattori confondenti. In particolare, si è osservato come le differenze dovute al genere siano diminuite, probabilmente grazie all'introduzione di dispositivi per gli interventi coronarici percutanei e il miglioramento delle terapie. Ad oggi, sono pochi gli studi diretti a confrontare gli outcome clinici a lungo termine in seguito ad interventi coronarici percutanei tra uomini e donne.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare le differenze dovute al genere negli outcome clinici a lungo termine in seguito ad intervento coronarico percutaneo nel periodo 1984-2008.

Quello qui presentato è stato uno studio monocentrico osservazione retrospettivo in cui sono stati analizzati pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo presso il *Juntendo University Hospital* di Tokyo (Giappone) tra gennaio 1984 e dicembre 2008.

L'endpoint primario era l'insieme di tutte le cause di decesso e sindrome coronarica acuta (ACS) ed è stato valutato a 5 anni dall'intervento. Le informazioni riguardanti gli outcome sono

state raccolte durante le visite mediche, attraverso interviste telefoniche ai pazienti o attraverso i medici.

Lo studio ha analizzato 3531 pazienti (605 donne e 2926 uomini) sottoposti ad intervento coronarico percutaneo tra gennaio 1984 e dicembre 2008. Per quanto riguarda le caratteristiche generali di base della popolazione, le donne presentavano una età maggiore rispetto agli uomini, nonché una maggior prevalenza di ipertensione e dislipidemia, mentre l'indice di massa corporea medio e la percentuale di fumatori sono risultati maggiori negli uomini. Nelle donne è risultata maggiore anche la somministrazione di statine, di ACE inibitori o bloccanti dei recettori dell'angiotensina; inoltre, nelle donne sono risultati più elevati i livelli di colesterolo LDL e totale, mentre inferiori quelli di emoglobina; la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) è risultata ridotta negli uomini.

Le patologie dei vasi sono risultate statisticamente differenti nei due gruppi. L'analisi quantitativa delle arterie coronariche dimostra che il diametro di riferimento e il diametro minimo del lume dopo intervento coronarico percutaneo è maggiore nel gruppo degli uomini.

Grazie alla curva di Kaplan-Meier, è stato osservato che il tasso di eventi non aggiustato per tutte le cause di decesso a 5 anni era a favore degli uomini. Nell'era dell'angioplastica POBA, il gruppo degli uomini presenta una tendenza verso un tasso di sopravvivenza libero da eventi maggiore rispetto al gruppo delle donne ( $p=0.06$ ); la differenza si è poi assottigliata nel corso dei tre periodi. In maniera simile, l'*hazard ratio* di tutte le cause di decesso e ACS nel gruppo delle pazienti donne è diminuito nel corso delle tre ere rispetto al gruppo maschile.

La prevalenza di decessi cardiovascolari (CVD) e non (NCVD) è risultata simile nei due gruppi analizzati.

L'analisi di regressione univariata di Cox ha dimostrato che gli uomini presentano una minor incidenza di decessi dovuti a tutte le cause a 5 anni e di ACS (HR 0.79; 95% CI 0.65-0.97,  $p=0.03$ ). Dopo il controllo delle variabili confondenti, non sono state osservate differenze di genere (HR 1.2, 95% CI; 0.92-1.59,  $p=0.2$ ).

L'analisi di regressione multivariata di Cox ha dimostrato che una maggiore età e patologie coronariche sono legate ad un aumento degli *outcome* clinici a lungo termine, mentre l'indice di massa corporea, i valori di emoglobina, eGFR e LVEF sono associati in maniera inversa con l'incidenza degli *outcome*.

Nell'analisi di regressione di Cox condotta separatamente sui due generi, la maggiore età, un minor indice di massa corporea, minori valori di emoglobina e eGFR, così come ridotti livelli di LVEF sono risultati associati con peggiori *outcome* clinici nel gruppo degli uomini, mentre nel gruppo delle donne, le stesse variabili, tranne eGFR erano associate all'incidenza degli *outcome* clinici.

Gli autori evidenziano anche alcuni limiti dello studio, tra cui il fatto che lo studio sia stato condotto in un solo centro e le ridotte dimensioni della popolazione analizzata che rendono difficile una generalizzazione dei risultati. Inoltre, nonostante l'analisi di regressione multivariata di Cox, gli autori evidenziano come potrebbero esserci degli ulteriori fattori non determinati associati agli *outcome* clinici, così come è possibile che differenze di genere nel *background* dei pazienti possano influenzare i risultati di questo studio. In particolare, le dimensioni della popolazione per ciascun genere sono molto differenti, per cui una analisi *propensity-matched* rappresenterebbe uno strumento migliore per valutare le differenze di genere negli *outcome* clinici in studi come questo dove le dimensioni delle popolazioni sono sbilanciate e dove i pazienti presentano *background* personali differenti. Inoltre, gli autori riportano come non siano stati presi in considerazione i dati legati alle complicazioni che possono essere causate da differenze di genere; ad esempio, è stata riportata una maggiore incidenza di sanguinamenti nelle donne, per cui i dati relativi alle complicazioni dovranno essere raccolti in studi futuri.

In conclusione, non sono state osservate differenze di genere nelle cause di decesso a lungo termine e sindrome coronarica acuta nei pazienti in seguito ad intervento coronarico, nonostante il profilo a maggior rischio del gruppo femminile. È possibile che l'evolversi dei dispositivi per gli interventi coronarici percutanei e il miglioramento delle terapie controbilanci il *background* non favorevole del gruppo femminile di pazienti.

**Parole chiave:** differenze di genere, patologia coronarica, intervento coronarico percutaneo

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

**Riferimento bibliografico:**

Naito R et al., Gender difference in long-term clinical outcomes following percutaneous coronary intervention during 1984-2008, *Atherosclerosis*. 2015 Oct 24;247:105-110. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.088

**Adattare l'IDEAL framework alle raccomandazioni per la valutazione dei dispositivi medici: una indagine Delphi modificata**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'attuale sistema regolatorio per l'approvazione alla commercializzazione dei dispositivi medici manca di adeguati requisiti per l'evidenza di sicurezza ed efficacia dei dispositivi. Le Agenzie Regolatorie hanno adottato un approccio di valutazione che comprenda l'intero ciclo vitale del prodotto (*Total-Product-Life-Cycle*, TPLC, evaluation). Tuttavia, se per sviluppare e adottare un nuovo dispositivo medico il tipo di evidenze deve essere diversificato sulla base del grado di sviluppo, non esiste però un sistema standardizzato che faciliti la produzione di evidenze appropriate per ogni fase del ciclo vitale di un dispositivo. Per superare questi limiti potrebbe essere adottato come modello l'IDEAL (*Idea, Development, Exploration, Assessment, and Long-term follow up*) Framework il quale, sviluppato originariamente per nuove tecniche chirurgiche, descrive l'evoluzione di una innovazione chirurgica attraverso 5 livelli a partire dal primo uso nell'uomo e evidenziando l'appropriata valutazione metodologica per ogni fase della sua evoluzione.

Scopo di questo studio è applicare una indagine Delphi, metodologia standard per ottenere un consenso tra diversi gruppi di individui attraverso una serie sequenziale di questionari anonimi, opportunamente modificata per ottenere l'opinione di esperti del settore su come poter utilizzare l'IDEAL per valutare i dispositivi medici e quali variazioni sarebbe necessario apportare alla versione originale.

Sono stati invitati a partecipare all'indagine 34 esperti tra esponenti dell'industria dei dispositivi medici, professionisti del settore regolatore, clinici, finanziatori, ricercatori, metodologisti, statistici ed editori di riviste. Sono stati inclusi membri dell'IDEAL *Collaboration Steering Group* e partecipanti del meeting tra l'IDEAL e l'FDA svoltosi ad Aprile 2014 presso la *Cornell University*. Il primo questionario sottoposto via e-mail (Luglio-Novembre 2014) è stato strutturato a risposta sì, no, non so con l'aggiunta di uno spazio aggiuntivo a testo libero per eventuali annotazioni.

Le 9 domande aperte hanno riguardato: l'appropriatezza sull'applicazione dell'IDEAL alla valutazione dei dispositivi medici (1 domanda); il tipo di dispositivi che dovrebbero essere valutati attraverso l'IDEAL (1 domanda); tematiche dispositivo-specifiche per ogni fase dell'IDEAL (4 domande); ruolo dei registri nella valutazione dei dispositivi (1 domanda); problematiche legate a consenso, informazione e comunicazione con il paziente (1 domanda); inclusione dell'analisi costo-efficacia (1 domanda).

Nella seconda fase (Gennaio-Marzo 2015), il link ad un questionario via web è stato inviato via email a tutti i partecipanti con inclusi i risultati della prima fase. Il secondo questionario, a 74 domande, è stato direzionato a dirimere le problematiche emerse nella prima fase. Per 68 domande le risposte sono state strutturate secondo la scala *Likert* con punteggio 1 per estremamente in disaccordo e 9 pienamente d'accordo; per le rimanenti 6 è stata prevista la modalità di risposta a scelta multipla. Le tematiche sono state raggruppate in 8 categorie: 7 domande inerenti l'applicabilità di IDEAL in generale; 3 domande riguardanti lo sviluppo preclinico dei dispositivi; 2 domande sulla fase 1; 8 domande sulla fase 2; 7 domande sulla fase 3; 14 domande sull'uso dei registri all'interno dell'approccio IDEAL; 24 domande su consenso e su *outcome*; 3 domande sulla valutazione costo-efficacia.

La terza fase dell'indagine (Aprile-Giugno 2015) è stata concentrata sulle aree di disaccordo ed è stata condotta attraverso un altro questionario via web previa informativa ai partecipanti dei

risultati della fase precedente. In quest'ultimo questionario sono state formulate 24 domande con risposte attraverso la scala *Likert* 1-9 e la possibilità in alcuni casi di inserire annotazioni a testo libero. Le domande hanno riguardato: lo sviluppo preclinico, fase 0 (1 domanda); fase 2 dell'IDEAL (5 domande); fase 3 dell'IDEAL (3 domande); registri (7 domande); consenso ed *outcome* (8 domande).

Alla prima parte dell'indagine la percentuale di risposta è stata del 59% (20/34). I partecipanti si sono autoidentificati come clinici o chirurghi (n=11), ricercatori, metodologi o statistici (n=7), editori di riviste (n=5), professionisti dell'industria (n=2) e finanziatori (n=1). Sei hanno dichiarato di svolgere 2 o più ruoli. In generale i partecipanti credono che l'IDEAL *Framework* debba essere incentrato sui dispositivi a più alto rischio. Solo il 21% dei partecipanti ritiene che non siano necessarie modifiche all'IDEAL *Framework*, mentre la maggioranza (79%) pensa che opportune modifiche debbano essere apportate all'originale IDEAL al fine di una adeguata valutazione dei dispositivi medici argomentando che bisogna valutare sia il dispositivo in se stesso che la procedura ad esso associata.

Alla seconda fase hanno risposto il 59% dei reclutati (20/34: clinici n=13; ricercatori, metodologi o statistici n=8; editori di riviste n=4; professionisti dell'industria n=1 e finanziatori n=1; 6 hanno dichiarato di svolgere 2 o più ruoli). Nel complesso è stato riscontrato consenso di punteggio *Likert* per 44/68 domande (65%). In particolare si è registrato il 43% (3/7 domande) di consenso per l'applicabilità generale; il 67% (2/3) sullo sviluppo preclinico; 100% (2/2) per la fase 1; 37.5% (3/8) per la fase 2; 71% (5/7) per la fase 3; 64% (9/14) per i registri; 71% (17/24) per il consenso e l'*outcome*; 67% (2/3) per la costo efficacia. Si sono continuate ad evidenziare controversie circa la necessità di un nuovo IDEAL *Framework* per la valutazione dei dispositivi, o se una estensione della versione originale sia adeguata.

All'ultima fase dell'indagine hanno risposto 21/34 (62%) degli intervistati. Di questi 13 erano clinici, 7 ricercatori, metodologi o statistici, 4 editori di riviste e 1 professionista regolatorio; 5 hanno dichiarato di svolgere più di uno di questi ruoli. In questa fase è stato raggiunto l'83% (20/24 domande) di consenso del punteggio *Likert*.

I risultati ottenuti hanno evidenziato l'accordo degli esperti sulla possibilità che, dopo opportune modifiche, l'IDEAL costituisca un modello per un sistema regolatorio basato sulla TPLC. Tra le modifiche necessarie l'inclusione di una fase 0 che fornisca una guida per gli studi preclinici; l'estensione dei registri a tutte le fasi e l'eventuale possibilità di omissione della fase 2 e 3 per nuovi dispositivi originati da uno precedente.

Gli autori sottolineano come il processo Delphi sia stato condotto con successo riportando una partecipazione accettabile in ognuna delle 3 fasi in cui è stato articolato. Tuttavia, viene sottolineato come i professionisti dell'industria dei dispositivi siano risultati numericamente sotto rappresentati, e questo potrebbe aver influenzato il consenso raggiunto su alcuni punti. Dal punto di vista industriale c'è un apparente rischio che una variazione regolatoria risultante da un IDEAL-D *Framework* possa pesare e causare restrizioni all'industria. Gli autori altresì ritengono che il concetto di adottare l'IDEAL per valutare i dispositivi sia oggi ad uno stato preliminare e che come tale non sia ancora abbastanza maturo per essere presentato al paziente.

Come punto di forza viene sottolineato il riconoscimento di un consenso sistematico e la natura del gruppo di esperti.

In conclusione, la necessità di una struttura per sviluppare meglio le evidenze cliniche di supporto alla regolamentazione dei dispositivi medici è chiaramente una esigenza internazionale; gli autori sottolineano che lo studio propone suggerimenti razionali su come questo debba essere fatto sulla base di una analisi sistematica del consenso di esperti. Pertanto gli autori si auspicano che i risultati ottenuti siano presi in considerazione come punto di partenza.

**Parole chiave:** dispositivi medici, IDEAL *Framework*, indagine Delphi



**Conflitto d'interesse:** nessuno.

**Riferimento bibliografico:**

Pennel C.P. et al., Adapting the IDEAL framework and recommendations for medical device evaluation: A modified Delphi survey. *International Journal of Surgery*. 2016 Feb 11; 28:141-148. doi: 10.1016/j.ijvs.2016.01.082.

**Miglioramento degli esiti clinici: confronto di valvole cardiache transcateretere autoespandibili di seconda generazione versus quelle di prima generazione**

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

La letteratura scientifica ha recentemente evidenziato i benefici clinici ottenuti in seguito ad impianto di protesi aortica transcateretere (TAVI) in pazienti con stenosi aortica grave con l'impiego di valvole cardiache transcateretere (THV), autoespandibili con inserimento per via transfemorale (TF). Tuttavia, tali dispositivi possono determinare delle complicanze quali il rigurgito perivalvolare conseguente a impianto di protesi in sede aortica (paravalvular leakage - PVL) o la successiva necessità di impianto di pace-maker permanente.

La bioprotesi aortica Acurate Neo® (Symetis SA, Ecublens, Switzerland) è una THV autoespandibile con struttura in nitinolo, dotata di una valvola pericardica di origine porcina in posizione sovranulare, che viene inserita per via transfemorale mediante il dispositivo Acurate Neo/TF Delivery System dotato di una guida di diametro 18-F. I primi risultati clinici ottenuti con il dispositivo Acurate Neo® ("TF 89") per l'apposizione del marchio CE, avvenuto a settembre 2014, suggeriscono un miglioramento degli esiti rispetto alle THV autoespandibili di prima generazione in riferimento ad tasso di insorgenza di PVL  $\geq$  moderato, di impianto di PM post-procedura e di mortalità acuta a 30 giorni dall'intervento.

Il presente studio ha avuto lo scopo di valutare, mediante un'analisi per casi appaiati, gli esiti in acuto a 30 giorni dall'intervento di TF-TAVI, condotto confrontando un dispositivo THV di seconda generazione a base di nitinolo rispetto ad uno di prima generazione, al fine di superare le complicanze dei dispositivi attualmente in uso.

Nel periodo dal 2012 al 2015, presso il Department of Cardiovascular Surgery, University Heart Center (Amburgo, Germania) sono stati consecutivamente sottoposti a TF-TAVI, per il trattamento di stenosi aortica calcificata sintomatica severa, 69 pazienti consecutivi (gruppo di studio; 65,2% pazienti di sesso femminile, età media  $81,4 \pm 6,1$  anni, logEuroSCORE I  $19,9 \pm 14,2\%$ ) sui quali è stato impiantato il nuovo dispositivo THV Symetis Acurate Neo TF®. Per confronto è stato estratto un gruppo di controllo da un database dedicato, disponibile presso il centro stesso, contenente un totale di 1216 pazienti, costituito da 69 pazienti, sottoposti a TF-TAVI, utilizzando il dispositivo di prima generazione THV CoreValve® ed appaiati al gruppo di studio in base ai valori di 16 parametri: età, genere, log EuroSCORE I, STS Score, cancro, ipertensione arteriosa, diabete mellito, precedente stereotomia, coronaropatia, arteriopatia periferica, broncopneumopatia cronica ostruttiva > Gold II, precedente infarto miocardico, classe funzionale NYHA (New York Heart Association), creatinina basale, ritmo sinusale/fibrillazione atriale, frazione di eiezione del ventricolo sinistro. I dati sono stati analizzati in maniera retrospettiva secondo le definizioni aggiornate dal Valve Academic Research Consortium (VARC-2).

Entrambi i gruppi, studio e controllo, non hanno mostrato differenze significative in riferimento alle caratteristiche prese in esame, ad eccezione del genere (65,2% femmine vs 44,9% maschi). La percentuale di successo nell'impianto del dispositivo è risultata pari al 95,6% (66/69) e all'89,9% (62/69), rispettivamente, nel gruppo di studio e nel gruppo controllo ( $P=0,20$ ). Il tasso di mortalità a 30 giorni per tutte le cause è stato paragonabile, (5,8% (4/69) vs 10,14% (7/69),  $P=0,36$ , rispettivamente, nel gruppo di studio e nel gruppo controllo) e così anche l'insorgenza di infarto disabilitante (2,9% (2/69) vs 5,8% (4/69),  $P=0,41$ ). Il gradiente transvascolare massimo/medio risultante e l'effettiva area dell'orifizio

(EOA) sono risultate pari a  $13,8 \pm 5,5$  vs  $18,1 \pm 8,1$  mmHg ( $P=0,001$ )/ $7,0 \pm 2,8$  vs  $8,8 \pm 4,0$  mmHg ( $P=0,006$ ) e  $1,9 \pm 0,3$  vs  $1,8 \pm 0,2$  cm<sup>2</sup> ( $P=0,015$ ), rispettivamente, nel gruppo di studio e nel gruppo controllo. La PVL  $\geq$  grado II è stata osservata nel 2,9% (2/69) e nel 15,94% (11/69) ( $P=0,013$ ) dei pazienti, e la necessità di impianto di PM post-procedura si è verificata nel 8,7% (6/69) vs 44,9% (31/69) ( $P=0,001$ ) dei pazienti, rispettivamente, nel gruppo di studio e nel gruppo controllo.

La tecnica della TF-TAVI sembra essere efficace e sicura con l'utilizzo del nuovo dispositivo THV a base di nitinolo. La superiorità di quest'ultimo rispetto alla generazione attuale di THV autoespandibili è stata dimostrata in riferimento al gradiente pressorio post-intervento e alla EOA, alla severità del residuo di PVL, al tasso di impianto di PM post-procedura, alla frequenza di sanguinamenti maggiori e alle complicanze al sito di accesso. Al contrario, la procedura d'impianto dei due dispositivi e i dati di mortalità a 30 giorni dall'intervento non hanno evidenziato differenze significative tra i due gruppi.

Tuttavia, il presente studio presenta i limiti caratteristici dell'analisi retrospettiva: si tratta di una valutazione condotta in un singolo centro, su un numero limitato di pazienti che non sono stati randomizzati in riferimento al gruppo di trattamento.

In conclusione, l'esperienza condotta su un numero limitato di pazienti sottoposti a TF-TAVI con il nuovo modello di THV autoespandibile, sembra assicurare uno standard di qualità buono in termini di riduzione dei sanguinamenti post-procedurali, tasso d'impianto di PM e PVL residuo, confermando nella pratica clinica i risultati ottenuti dai trial condotti ai fini dell'ottenimento del marchio CE. In riferimento al gradiente pressorio post-intervento, così come per gli importanti esiti clinici, il Symetis Acurate Neo TF® si è dimostrato superiore rispetto a quello di prima generazione, tanto da diventare il dispositivo THV di scelta nei pazienti sottoposti a TF-TAVI nel centro clinico dove è stata eseguita la sperimentazione clinica. Tuttavia, al fine di confermare i risultati di questo lavoro, si rendono necessari ulteriori studi clinici che coinvolgano coorti di pazienti più ampie.

**Conflitto di interesse:** Alcuni autori dichiarano di essere consulente e/o di aver ricevuti finanziamenti da Medtronic e/o Symetis SA.

**Parole chiave:** protesi aortica transcateretere, stenosi aortica, valvole cardiache transcateretere autoespandibili

#### Riferimento bibliografico

Schaefer A et al. Improving outcomes: case-matched comparison of novel second-generation versus first-generation self-expandable transcatheter heart valves. Eur J Cardiothorac Surg 2016, doi:10.1093/ejcts/ezw021.

## 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. Andrea Ballerini (Università di Milano)  
Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova)  
Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa)  
Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova)  
Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova)  
Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli)  
Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)  
Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma)  
Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)  
Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)  
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@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---