



Newsletter numero 199 dell' 01.11.2016

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

- Farmaci anti-infiammatori non steroidei e rischio di insufficienza cardiaca in quattro paesi europei: uno studio nested case-control
- Generabilità limitata di trials di registrazione nell'epatite C: uno studio di coorte nazionale
- Inibitori di SGLT2: rapporto beneficio/rischio
- Rischio cardiovascolare in pazienti affetti da HIV in trattamento con regimi terapeutici contenenti atazanavir: uno studio di coorte retrospettivo
- Rischio di ictus, sanguinamento e morte in pazienti trattati con dabigatran successivamente ad inibitore della vitamina K dopo intervento di ablazione per fibrillazione atriale
- Prevalenza di potenziali casi di ipercolesterolemia familiare in 54.811 pazienti trattati nell'ambito della pratica clinica con statine

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Rilascio di alte dosi di antibiotico in polvere da un inalatore generico ed economico
- Stent a rilascio di farmaco o metallici per le coronaropatie: The Norwegian Coronary Stent Trial (NORSTENT)

Farmaci anti-infiammatori non steroidei e rischio di insufficienza cardiaca in quattro paesi europei: uno studio *nested case-control**A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Tra il 2000 e il 2003 è stato dimostrato che la somministrazione di coxib (inibitori COX2 selettivi) era associata con un rischio aumentato di eventi trombotici vascolari. Ma negli anni successivi è stato dimostrato che un rischio cardiovascolare più alto è associato anche all'uso di alcuni farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) tradizionali. In particolare, gli studi sul rapporto tra i FANS e l'insorgenza di insufficienza cardiaca sono numerosi. Una meta-analisi ha dimostrato che i coxib e alte dosi di FANS tradizionali (come diclofenac, ibuprofene e naprossene) raddoppiano il rischio di insufficienza cardiaca. Nonostante ciò, le informazioni relative ai singoli FANS e la relazione tra il rischio e la dose utilizzata non sono sufficienti tanto che la Commissione Europea ha finanziato un consorzio che studiasse queste questioni.

Scopo dello studio (effettuato dal consorzio denominato "Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project") è stato quello di valutare il rischio di ricovero con diagnosi di insufficienza cardiaca in soggetti che assumono o hanno assunto per mesi FANS. In particolare, è stato valutato questo rischio in soggetti che hanno assunto 23 FANS tradizionali (inclusi diclofenac, ibuprofene, indometacina, ketorolac, naprossene, nimesulide, piroxicam) e quattro coxib.

Lo studio è stato basato su cinque banche dati sanitarie presenti in Olanda, Italia, Germania e Gran Bretagna e che includevano più di 37 milioni di persone. Per quanto riguarda l'Italia i due database utilizzati riguardavano i residenti in Lombardia. I database differivano per il tipo di informazioni registrate e i sistemi di classificazione usati per le malattie, i trattamenti e gli effetti avversi. Dunque, innanzitutto i dati sono stati armonizzati attraverso la procedura sviluppata da altri progetti finanziati dall'Unione Europea. Poi i dati sono stati estratti localmente ed infine processati tramite il software "Jerboa" per ottenere un unico database omogeneo che è stato poi analizzato all'Università di Milano-Bicocca.

Sono stati inclusi nell'analisi tutti gli adulti (>18 anni) che avevano ricevuto almeno una prescrizione di FANS negli anni tra il 2000 e il 2010. La data di inclusione nello studio era quella della prima prescrizione. Non sono stati inclusi: i pazienti che non erano stati osservati almeno 1 anno prima dell'inclusione, avevano ricevuto uno o più FANS nell'anno precedente l'inclusione nello studio (in modo tale da escludere i pazienti che utilizzano frequentemente FANS), i pazienti con cancro (tranne i cancri della pelle non-melanoma), i pazienti ricoverati in ospedale durante l'anno precedente l'arruolamento con diagnosi di insufficienza cardiaca.

Ogni paziente arruolato nello studio ha avuto un certo numero di anni di follow-up, eventualmente conclusi al momento di ricovero in ospedale con la diagnosi di insufficienza cardiaca, o nel caso di uscita prematura dallo studio (per morte o emigrazione) o diagnosi di tumore.

Per ogni paziente arruolato nello studio (nuovo utilizzatore di FANS) sono stati arruolati fino a 100 soggetti simili per sesso, età e tempi di inclusione nello studio.

Outcome è stato il primo ricovero per insufficienza cardiaca osservato durante il follow-up.

Gli utilizzatori di FANS sono stati divisi in 3 gruppi, "current users" cioè pazienti che utilizzavano FANS al momento del ricovero o li avevano assunti nelle due settimane precedenti (1-15 giorni), "recent users" cioè pazienti che avevano assunto recentemente FANS (15-183 giorni prima del ricovero), "past users" cioè pazienti che avevano utilizzato FANS nel passato (gruppo di riferimento).

Nello studio sono stati osservati 92163 casi di insufficienza cardiaca (37,5 casi per 10000 persone/anno) che sono stati confrontati con circa 8 milioni di controlli. Dei 92163 casi di insufficienza cardiaca, il 45,2% era maschio e con una età media di 77 anni all'arruolamento.

Nel gruppo controllo sono stati osservati dati simili. Nei pazienti ricoverati con diagnosi di insufficienza cardiaca le co-morbidità erano più frequenti ed il trattamento con farmaci più frequente. Il 9,1% dei pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca e 2,5% dei controlli avevano in anamnesi diagnosi di insufficienza cardiaca formulata al di fuori dell'ospedale o in ospedale (in pazienti ricoverati per altri motivi) nell'anno precedente l'arruolamento.

Il 17,4% dei pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca erano "current users". I controlli accoppiati ai pazienti ricoverati sono risultati "current users" nel 14,4% dei casi. Dunque, i

"current users" hanno mostrato un rischio superiore del 20% rispetto ai "past users" (OR 1,19; 95% CI 1,17-1,22). Mentre i "recent users" non hanno mostrato un rischio aumentato rispetto ai "past users" (OR 1,00; 95% CI 0,99-1,02). Interessante è notare che gli effetti dei FANS sui "current users" non sono tutti uguali e solo 9 FANS hanno determinato un aumento di rischio statisticamente significativo. Si tratta di ketorolac (OR 1,83; 95% CI 1,66-2,02), etoricoxib (OR 1,51; 95% CI 1,41-1,62), indometacina (OR 1,51; 95% CI 1,33-1,71), rofecoxib (OR 1,36; 95% CI 1,28-1,44), piroxicam (OR 1,27; 95% CI 1,19-1,35), diclofenac (OR 1,19; 95% CI 1,15-1,24), nimesulide (OR 1,18; 95% CI 1,14-1,23), ibuprofene (OR 1,18; 95% CI 1,12-1,23), naprossene (OR 1,16; 95% CI 1,07-1,27). Sulindac e acemetacina hanno mostrato una $OR > 1,2$ ma, il loro scarso utilizzo ha determinato una oscillazione del CI troppo alta e, dunque, la CI inferiore è risultata essere inferiore a 1. Tra i FANS molto utilizzati non hanno mostrato un aumento di rischio ketoprofene (OR 1,03; 95% CI 0,96-1,11), meloxicam (OR 1,02; 95% CI 0,94-1,11) e celecoxib (OR 0,96; 95% CI 0,9-1,02).

Un effetto simile è stato osservato su maschi e femmine. L'aumento di rischio è stato osservato sia nei pazienti con precedente di insufficienza cardiaca sia in quelli in cui non era stata fatta questa diagnosi.

Su un numero inferiore di pazienti è stato possibile effettuare anche un'analisi di correlazione con la dose. A dosi molto alte (definite come almeno doppie rispetto alla dose giornaliera consigliata) etoricoxib, indometacina, rofecoxib, piroxicam e diclofenac hanno mostrato un rischio doppio di insufficienza cardiaca rispetto ai "past users". In particolare, è interessante notare che l'aumentato rischio di insufficienza cardiaca dovuto al diclofenac (OR 1,19 nella prima analisi) è esclusivamente a carico delle dosi molto alte. Solo indometacina e etoricoxib aumentano il rischio anche a posologie standard (definita nello studio dose media).

Gli autori commentano che l'effetto dei FANS e dei coxib è quello di inibire la COX1 e la COX2 e, dunque, in soggetti predisposti, aumentare le resistenze periferiche e ridurre la perfusione renale, il filtrato glomerulare e l'escrezione del sodio in modo dose-dipendente. Tutti questi effetti possono precipitare lo scompenso cardiaco. È però da osservare che l'aumentato rischio si è osservato sia nei pazienti già con diagnosi di insufficienza cardiaca che in quelli in cui non è stata mai fatta diagnosi.

Sorprendentemente, il celecoxib non appare aumentare il rischio di insufficienza cardiaca. È improbabile che questo dato sia dovuto ad una mancanza di potenza dello studio. Infatti, per un farmaco usato come il celecoxib lo studio ha una potenza dell'80% per identificare una OR di 1,08.

Le conclusioni dello studio sono compatibili con quelle delle meta-analisi e dei pochi studi osservazionali presenti in letteratura.

Un limite importante dello studio è che potrebbe non aver identificato tutti i pazienti trattati con FANS. Infatti alcuni FANS, come ad esempio l'ibuprofene, sono acquistabili senza ricetta. Dunque, è possibile che lo studio sottostimi gli effetti dei FANS dal momento che alcuni pazienti classificati come soggetti che non assumevano FANS potevano invece assumerli al momento del ricovero per insufficienza cardiaca. Altro limite dello studio è la bassa potenza, soprattutto per alcuni FANS, quando è stata valutata la relazione tra le diverse dosi di un FANS e l'incidenza di insufficienza cardiaca, anche perché solo alcuni database riportavano il dosaggio del farmaco prescritto. Altro potenziale limite dello studio è la possibilità che alcuni FANS siano utilizzati più frequentemente per alcune patologie e quindi siano usati in popolazioni diverse. Per evitare questo gli autori hanno aggiustato il campione per numerose caratteristiche demografiche, terapeutiche e cliniche. Questi ed altri accorgimenti portano a ritenere che questo bias non sia presente. D'altra parte non si può escludere la possibilità che differenze residue tra i gruppi possano essere responsabili delle differenze osservate tra i diversi FANS.

In conclusione, durante l'assunzione di FANS o Coxib, aumenta il rischio di insufficienza cardiaca. La grandezza dell'associazione varia tra i diversi FANS e in funzione della dose.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla comunità europea. Alcuni autori hanno ricevuto denaro da diverse industrie farmaceutiche, per prestazioni non correlate direttamente a questo manoscritto. Un autore è stato assunto da una industria farmaceutica mentre effettuava questo studio.

Parole chiave: FANS, scompenso cardiaco, Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium

Riferimenti bibliografici

Arfè A et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *British Medical J.* 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857

Generabilità limitata di trials di registrazione nell'epatite C: uno studio di coorte nazionale

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Diversi studi suggeriscono che in molti pazienti del *real world*, esclusi da *trials* di registrazione, i nuovi farmaci testati potrebbero avere una riduzione nell'efficacia o nella sicurezza. Gli antivirali ad azione diretta (DAA) sono stati approvati dalle autorità regolatrici per l'uso nella pratica clinica in seguito a studi di registrazione con strettissimi criteri di inclusione. La popolazione *real world*, ovviamente, contiene un insieme più vario di pazienti con epatite C cronica (CHC) che vengono trattati con DAA, compresi soggetti che sarebbero stati esclusi dai *trials* clinici.

L'ipotesi di questo studio è che pazienti con epatite C cronica non includibili negli studi di registrazione degli antivirali ad azione diretta, ma che vengono ugualmente trattati con questi farmaci nella pratica clinica, posseggano caratteristiche che rappresentano un fattore di rischio per il fallimento della cura o per la tossicità.

Questo è uno studio nazionale, multicentrico, retrospettivo con coorti *real world* che ha valutato pazienti con CHC in olanda. Sono stati selezionati da *database* pazienti trattati tra il 2011 e il 2015 con telaprevir o boceprevir con peg-interferone o ribavirina come coorti d'esempio. Gli unici pazienti esclusi sono stati quelli con concomitante HIV o epatite B.

I criteri di inclusione degli studi di registrazione sono stati applicati alla popolazione *real world*. Le condizioni basali sono state registrate prima dell'inizio del trattamento. Il trattamento è stato considerato efficace se non veniva rilevato RNA del virus 12 o 24 settimane dopo il termine del trattamento (*sustained virological response*, SVR). I dati di sicurezza hanno incluso effetti avversi anche gravi.

Gli *outcomes* primari considerati sono stati i livelli SVR e gli effetti collaterali gravi comparati tra pazienti *real world* includibili o non negli studi di registrazione. Sono stati inoltre identificate le caratteristiche di inclusione nei *trial* in associazione agli *outcomes*.

Un totale di 489 pazienti sono stati identificati per questa analisi, e di questi 22 sono stati esclusi.

Un totale di 8 studi clinici sono stati svolti per telaprevir o boceprevir. Sulla base dei criteri di inclusione, il 47% dei pazienti *real world* trattati con questi due DAA sarebbe stato escluso dai *trials* di registrazione. I pazienti non includibili hanno riscontrato un numero di eventi avversi gravi statisticamente superiore rispetto ai pazienti includibili (27% vs. 11%, $p < 0.001$). Anche riguardo gli eventi avversi non gravi la differenza tra le due popolazioni è statisticamente significativa ($p = 0.0039$). Per quel che riguarda l'efficacia, il livello SVR era leggermente ma non statisticamente inferiore nel gruppo dei pazienti non includibili.

Un'analisi approfondita ha dimostrato che i criteri di esclusione maggiormente associati alla mancanza di SVR sono stati scompenso epatico, conta piastrinica, albumina, bilirubina e conta dei neutrofili. Analoghi criteri sono stati associati con un aumentato rischio di eventi avversi: scompenso epatico, conta piastrinica, albumina, bilirubina, emoglobina e presenza di patologie cardiache.

In conclusione, circa la metà dei pazienti *real world* con epatite C cronica trattati con antivirali ad azione diretta non sarebbe stato includibile negli studi clinici di registrazione. In questi pazienti la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti risulta ridotta, soprattutto se associata a criteri di esclusione quali scompenso epatico o co-morbidità.

Parole chiave: Epatite C, antivirali ad azione diretta, popolazione *real world*.

Conflitto di interessi: Lo studio è stato finanziariamente supportato da AbbVie B.V., che però non ha avuto un ruolo nel disegno dello studio, nel recupero ed analisi dei dati, nella pubblicazione e nella stesura del manoscritto.

Riferimenti bibliografici: Berden FA, de Knecht RJ, Blokzijl H, Kuiken SD, van Erpecum KJ, Willemse SB, den Hollander J, van Vonderen MG, Friederich P, van Hoek B, van Nieuwkerk CM, Drenth JP, Kievit W. *Limited Generalizability of Registration Trials in Hepatitis C: A Nationwide Cohort Study..* PLoS One. 2016 Sep 6;11(9):e0161821.

Inibitori di SGLT2: rapporto beneficio/rischio

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Gli inibitori dei trasportatori sodio-glucosio (SGLT2) sono i più recenti agenti ipoglicemizzanti sviluppati per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Hanno un meccanismo d'azione sul rene insulino-indipendente, poiché inibiscono il riassorbimento del glucosio filtrato, con conseguente aumento dell'escrezione urinaria di glucosio, parziale correzione di iperglicemia, e riduzione della glucotossicità. Numerosi studi randomizzati e controllati hanno valutato gli inibitori SGLT2 come monoterapia nei pazienti trattati con la dieta o come terapia aggiuntiva ai diversi agenti ipoglicemizzanti, in particolare metformina e insulina. Gli inibitori SGLT2 sono attualmente raccomandati come terapia di seconda o terza linea per la gestione dell'iperglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2. Al di là del controllo glicemico, gli inibitori SGLT2 offrono benefici potenziali di perdita di peso derivanti dalla maggiore glicosuria e dalla riduzione della pressione arteriosa associata con l'effetto osmotico / diuretico. I risultati dello studio EMPAREG OUTCOME hanno mostrato una notevole riduzione della mortalità cardiovascolare e della mortalità per qualsiasi causa con l'inibitore SGLT2 empagliflozin nei pazienti diabetici tipo 2 con malattia cardiovascolare. Inoltre, una recente analisi post-hoc di questo studio ha anche suggerito una possibile protezione renale nei pazienti con malattia renale cronica lieve o moderata.

Tuttavia, a causa dei loro meccanismi d'azione, i pazienti diabetici trattati con inibitori SGLT2 sono esposti ad un rischio maggiore di infezioni urinarie e genitali e ad eventi avversi legati alla maggiore glicosuria. Inoltre, recenti preoccupazioni sono state sollevate circa un aumento del rischio di episodi inaspettati di chetoacidosi euglicemica e fratture ossee.

Questa review ha analizzato il profilo beneficio/rischio degli inibitori SGLT2, basandosi su studi che hanno valutato 3 farmaci commercializzati in USA e in diversi paesi europei : canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin.

Analisi dei benefici

1. Effetti sui marker di rischio

a) Iperglicemia

Gli inibitori SGLT2 hanno dimostrato superiorità rispetto al placebo per quanto riguarda la riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) rispetto al basale in un'analisi aggregata di studi randomizzati e controllati a breve termine, sia in monoterapia (differenza media - 0,79%) sia in aggiunta ad altri agenti ipoglicemizzanti (differenza media - 0,61). Rispetto ai comparatori attivi, gli inibitori SGLT2 hanno mostrato una riduzione quasi simile della HbA1c: differenza media dello 0,05% nei pazienti naive e del -0,16% (da -0,32 a 0,00) come terapia aggiuntiva. In un'altra recente meta-analisi di 13 RCT per 1 a 2 anni, gli inibitori SGLT2, rispetto a un placebo, hanno ridotto significativamente l'HbA1c [differenza media ponderata a 1 anno - 0,491% (da -0,573 a -0,410); a 2 anni -0,503% (da -0,742 a -0,265) e glicemia a digiuno (differenza media ponderata ad 1 anno -0,809 mmol/l (da -0,858 a -0,761); a 2 anni -0,764 mmol/l (da -1,026 a -0,501)].

Rispetto ai farmaci antidiabetici orali, gli inibitori SGLT2 hanno mostrato un effetto ipoglicemizzante favorevole, anche se la differenza era generalmente modesta [differenza media ponderata in HbA1c: -0,121% (da -0,150 a 0,093) ad 1 anno e -0,127% (da 0,201 a

0,053) a 2 anni; differenza media ponderata nella glicemia a digiuno: -0,808 nmol/l (da -1,20 a 0,417) ad 1 anno e -0,589 nmol/l (da 0,817 a 0,361) a 2 anni],

Non ci sono studi che confrontino direttamente i 3 inibitori in esame; confronti indiretti suggeriscono che, ai loro dosaggi più elevati, canagliflozin 300 mg riduce i livelli di HbA1c dello 0,2%, rispetto a dapagliflozin 10 mg e empagliflozin 25 mg, e la glicemia a digiuno di 0,6 nmol/l e di 0,5 nmol/l, rispettivamente, rispetto a dapagliflozin e empagliflozin,

Questo miglioramento dell'iperglicemia non è, inoltre, associato ad un aumentato rischio di ipoglicemia: una metanalisi di 10 trial comprendenti 6701 pazienti l'ipoglicemia associata a canagliflozin era confrontabile con quella del placebo e della sitagliptina, mentre era molto più bassa rispetto a quella indotta da glimepiride (risk ratio: 0,15), la mototerapia con dapagliflozin non causa ipoglicemia, anche se un aumentato rischio è stato riportato quando esso viene associato con altri farmaci ipoglicemizzanti, In un'altra review, l'ipoglicemia è risultata più comune con dapagliflozin (11,8%) rispetto al placebo (7,0%), con uno squilibrio presente solo quando dapagliflozin è stato somministrato con sulfoniluree o insulina, Nonostante un miglioramento clinicamente rilevante del controllo glicemico, l'incidenza di ipoglicemia con empagliflozin (10 o 25 mg) è risultata simile al placebo in una meta-analisi di 10 RCT, Con tutti e 3 gli inibitori SGLT2, la maggior parte degli eventi ipoglicemici sono stati registrati in pazienti già trattati con sulfoniluree o insulina basale,

b) Aumento di peso/obesità

A causa della perdita calorica associata all' aumento dell'escrezione urinaria di glucosio, il trattamento con inibitori SGLT2 favorisce la perdita di peso nei pazienti con diabete di tipo 2 in sovrappeso/obesi, Un RCT a breve termine ha rivelato una riduzione di peso di -1,74 kg (da -2,03 a -1,45) con gli inibitori SGLT2 rispetto al placebo e di -1,80 kg (da -3,50 a 0,11) rispetto ad altri farmaci anti-iperglicemizzanti. Le differenze sono risultate maggiori negli RCT di 1-2 anni: [differenza media ponderata di -2,477 kg (da -2,568 a -2,385) ad 1 anno e -2,990 kg (da -3,642 a -2,337) a 2 anni rispetto al placebo; differenza media ponderata di -3,947 kg (da -5,712 a -2,183) ad 1 anno e -5,100 kg (da -5,773 a -4,427) a 2 anni rispetto ad altri antidiabetici orali, in particolare sulfoniluree e glitazoni). Diversi studi hanno indagato i cambiamenti nella composizione corporea e concluso che, dopo una perdita di peso iniziale conseguente alla perdita di liquidi per effetto diuretico, la maggior parte della perdita di peso può essere attribuita ad una riduzione della massa grassa come mostrato con canagliflozin e dapagliflozin durante un follow-up di 2 anni. Tuttavia, la perdita di peso osservata era costantemente molto inferiore a quella prevista dalla perdita di calorie attraverso glicosuria. Queste osservazioni suggeriscono che la glicosuria cronica provoca un aumento adattativo dell'apporto energetico che smorza la riduzione del peso.

c) Aumento della pressione sanguigna

Alcuni dati suggeriscono che gli inibitori SGLT2 forniscono una significativa riduzione della pressione sanguigna, anche se non si conosce l'esatto meccanismo. Sulla base dei dati attuali, la riduzione della pressione arteriosa potrebbe essere solo in minima parte spiegato con la perdita di peso concomitante, in quanto circa il 60% delle riduzioni della pressione sistolica è risultato indipendente dalla perdita di peso in un'analisi di dati raccolti da quattro studi controllati di fase 3 con canagliflozin verso placebo. Un effetto diuretico / natriuretico è spesso proposta come un contributo importante, anche se l'azione diuretica/natriuretica degli inibitori SGLT2 è piuttosto debole. In alternativa, la riduzione della pressione può essere dovuta ad una combinazione tra perdita di peso, diuresi/natriuresi, rimodellamento del nefrone e la riduzione della rigidità arteriosa. Gli effetti dei tre inibitori SGLT2 canagliflozin, dapagliflozin, e empagliflozin sulla pressione sanguigna sono stati segnalati in una revisione sistematica ed in una meta-analisi: nel complesso, gli inibitori SGLT2 riducevano significativamente sia la pressione sistolica (differenza media ponderata di -4.0 mmHg, da -4.4 a -3.5) e diastolica (differenza media ponderata -1.6 mmHg; -1.9 a -1.3) rispetto al basale. Tuttavia, nella maggior parte degli studi, la pressione basale risultava ben controllata e l'analisi post-hoc su un ha mostrato che una maggiore riduzione della pressione arteriosa poteva essere ottenuta in pazienti con elevati livelli al basale (> 140/90 mm Hg).

d) Aumento dell'acido urico

L'iperuricemia è considerata come un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare e contribuisce anche alla progressione della malattia renale cronica. Gli inibitori SGLT2 diminuiscono i livelli di acido urico nel siero attraverso l'alterazione dell'attività di trasporto di acido urico nel tubulo renale dovuto ad un aumento della glicosuria. Dapagliflozin e canagliflozin diminuiscono l'acido urico sierico nei pazienti con diabete di tipo 2, compresi quelli con iperuricemia basale. Anche empagliflozin riduce in modo significativo le concentrazioni sieriche di acido urico, come mostrato nello studio EMPA-REG OUTCOME, anche se il suo possibile contributo alla riduzione complessiva della mortalità cardiovascolare rimane sconosciuto.

e) Lipidi

Nel complesso, gli effetti degli inibitori SGLT2 sul profilo lipidico appaiono piuttosto limitati e probabilmente non clinicamente rilevanti. Canagliflozin è stato associato ad un aumento medio dell'8% dei livelli plasmatici di LDL rispetto al placebo. Tuttavia, l'effetto potenzialmente negativo è probabilmente compensato da altri effetti benefici sui lipidi, come l'aumento delle HDL e la diminuzione dei trigliceridi. In EMPA-REG OUTCOME, tra i pazienti diabetici tipo 2 con malattia cardiovascolare principalmente trattata con agenti ipolipemizzanti (statine), i livelli di colesterolo LDL sono stati leggermente superiori con empagliflozin rispetto al placebo, ma questo effetto negativo è stato compensato da un aumento concomitante del colesterolo HDL. Recenti studi meccanicistici hanno mostrato che empagliflozin, favorendo l'utilizzo dei lipidi, aumenta moderatamente i livelli di colesterolo LDL riducendo il catabolismo delle LDL.

2. Effetti sugli outcome clinici

a) Eventi cardiovascolari maggiori

Una meta-analisi basata su 14 studi ($n \approx 6300$), sugli outcome cardiovascolari di dapagliflozin, ha prodotto un odds ratio (OR) di 0,73 (0,46-1,16) rispetto al trattamento di controllo (placebo o agente attivo). Allo stesso modo, l'uso di canagliflozin non è stato associato ad un aumentato rischio per outcome cardiovascolare composito rispetto al placebo o un comparatore attivo sulla base dei dati provenienti da 10 studi clinici che hanno incluso un totale di 10.474 pazienti (OR = 0,95; 0,71-1,26). Nello studio EMPA-REG OUTCOME, i pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare confermata, già trattati con adeguata terapia standard sono stati assegnati in modo casuale a ricevere 10 mg ($n=2345$) o 25 mg ($n=2342$) di empagliflozin o placebo ($n=2333$) una volta al giorno e seguiti per un periodo di osservazione mediano di 3,1 anni. L'outcome primario composito (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, o ictus non fatale) è stato osservato meno frequentemente nel gruppo trattato con empagliflozin rispetto al gruppo placebo (HR:0,86; $p=0.04$ per la superiorità). Tuttavia, differenze significative tra i gruppi sono state riportate nei tassi di infarto miocardico o ictus e la differenza nell'outcome cardiovascolare era dovuta principalmente dalla riduzione della mortalità cardiovascolare.

In una recente analisi di dati provenienti da 6 report di regomantazione (37525 partecipanti) e 57 studi pubblicati, incluso lo studio EMPA-REG OUTCOME (33385 partecipanti, 7 composti diversi), gli inibitori SGLT2 proteggevano contro il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (RR:0,84; $p = 0.006$). Non è stato osservato nessun effetto evidente per l'infarto miocardico non-fatale (RR:0,88; $p = 0,18$) o angina (RR:0,95; $p = 0.70$), mentre è stato osservato un effetto negativo per l'ictus non fatale (RR: 1,30; $p = 0,049$).

b) Insufficienza cardiaca

È stato osservato un impatto positivo di empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME (ospedalizzazione per insufficienza cardiaca -35%, $p=0,0017$) ed effetti consistenti nei pazienti con insufficienza cardiaca rispetto a quelli senza, e tra le categorie di farmaci per il trattamento di diabete di tipo 2 e l'insufficienza cardiaca. Empagliflozin determinava un miglioramento degli altri outcome tra cui l'ospedalizzazione o morte per insufficienza cardiaca [hazard ratio 0,61 (0,47-0,79); $p < 0,001$].

Vari fattori che esulano dal controllo del glucosio come la perdita di peso, la riduzione della pressione arteriosa, la deplezione di sodio, gli effetti emodinamici renali e sul fabbisogno

energetico del miocardio, e/o gli effetti neuro-ormonali, possono contribuire a questi effetti benefici degli inibitori SGLT2.

c) Outcome renali

A causa del meccanismo d'azione specifico, è richiesta cautela quando si utilizzano gli inibitori SGLT2 in pazienti con insufficienza renale, anche se è stata ipotizzata una possibile protezione contro la progressione della nefropatia diabetica. È stata osservata, inoltre, una leggera diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare durante le prime settimane di trattamento con inibitori SGLT2, ma ulteriori effetti benefici potrebbero aversi anche nel lungo termine. Infatti, i dati sperimentali suggeriscono un possibile protezione contro la progressione della nefropatia diabetica, anche se questo dato non è stato confermato sull'uomo. In uno studio di confronto tra canagliflozin e glimepiride di 104 settimane, è stata osservata una significativa riduzione della velocità di filtrazione glomerulare nei pazienti diabetici tipo 2 trattati con glimepiride mentre nei pazienti trattati con canagliflozin 100 e 300 mg la velocità di filtrazione glomerulare è rimasta pressoché stabile. Inoltre, una piccola riduzione della microalbuminuria è stata osservata i gruppi trattati con canagliflozin, in contrasto con un piccolo aumento nel braccio glimepiride. In EMPA-REG OUTCOME, dati recentemente disponibili sull'impatto di empagliflozin sugli outcome renali sono stati impressionanti: l'incidenza o il peggioramento della nefropatia (progressione a macroalbuminuria, raddoppio del livello di creatinina sierica, inizio della terapia renale sostitutiva, o morte per patologia renale) si sono verificati meno frequentemente nel gruppo empagliflozin rispetto al gruppo placebo (HR = 0,61. $P < 0,001$). Il raddoppio del livello di creatinina sierica si è ridotta del 44% ($p < 0,001$) e la terapia renale sostitutiva del 55% ($p = 0,04$). La progressione a macroalbuminuria è stata ridotta del 38% ($p < 0,001$). È stato ipotizzato che i benefici renali di empagliflozin possano in parte derivare da un cambiamento nel metabolismo energetico, vale a dire, un maggiore utilizzo dei corpi chetonici, che fornirebbe maggiore consumo di ossigeno ad alta efficienza energetica e una riduzione dello stress ipossico sul rene in presenza di diabete di tipo 2.

d) Mortalità cardiovascolare e per tutte le cause

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, ci sono stati tassi significativamente più bassi di morte per cause cardiovascolari (riduzione del rischio relativo (RRR) = -38%, $p < 0,0001$) e mortalità per qualsiasi causa (-32%, $p < 0,0001$) nei pazienti trattati con empagliflozin rispetto ai pazienti trattati con placebo. In particolare, la riduzione dei rischi di morte si sono verificati nelle prime fasi del processo, già entro i primi 6 mesi, e questi vantaggi sono perdurati nel corso dello studio. Solo 39 pazienti hanno avuto bisogno di essere trattati nel corso di un periodo di 3 anni con empagliflozin per evitare un decesso. Il meccanismo è poco chiaro in quanto sembra improbabile che il modesto miglioramento del controllo glicemico in combinazione con piccole riduzioni di peso corporeo, di pressione arteriosa, e del livello di acido urico possa contribuire alla protezione di empagliflozin nel giro di pochi mesi, mentre l'effetto diuretico è stato considerato come la spiegazione più plausibile (se non confrontato con altri diuretici). Più recentemente è stato ipotizzato che in condizioni di lieve e persistente iperchetonemia, come ad esempio quelle prevalenti durante il trattamento con gli inibitori SGLT2, il beta-idrossibutirrato sia preso dal cuore (e dal rene) ed ossidato a preferenza a glucosio e acidi grassi, che sono a bassa efficienza energetica nel contesto di diabete di tipo 2. Questo cambiamento nel metabolismo energetico verso una maggiore efficienza energetica data dai corpi chetonici migliora la trasduzione del consumo di ossigeno a livello mitocondriale, che alla fine potrebbe migliorare l'efficienza del miocardio.

In uno studio più ampio, che include anche EMPA-REG OUTCOME, gli inibitori SGLT2 proteggevano dal rischio di morte cardiovascolare (0,63; $p < 0,0001$) e da morte per altre cause (0,71; $p < 0,0001$), mentre altri studi risultano ancora in corso.

Valutazione del rischio

1. Infezioni urinarie e genitali

Aluni studi hanno dimostrato che la glicosuria indotta farmacologicamente con gli inibitori SGLT2 aumenta il rischio di sviluppare infezioni genitali e, in misura relativamente minore, lw

infezioni del tratto urinario. Tuttavia, non esiste una diretta relazione tra l'incidenza di tali infezioni con inibitori SGLT2 o con la quantità di glucosio urinario escreto.

In una recente analisi di RCT di 1 a 2 anni, gli inibitori SGLT2 aumentavano il rischio di infezioni del tratto genitale (OR: 4.196;) e di infezioni del tratto urinario (OR: 1.477) rispetto al placebo; sono stati osservati risultati simili rispetto ad altri farmaci antidiabetici orali (OR: 5.715; e OR: 1.192; 0,990-1,434, rispettivamente). Nel complesso, il rischio di infezioni del tratto urinario e infezioni genitali è stato due volte più alto nelle donne che negli uomini. In un'analisi aggregata di 10 studi clinici che coinvolgevano 6701 pazienti con diabete di tipo 2, incidenze simili di infezioni del tratto urinario sono stati notati con canagliflozin rispetto al placebo o gruppi di controllo attivo. In un'altra meta-analisi, l'OR di infezioni del tratto urinario con canagliflozin era leggermente ma significativamente aumentato (OR: 1,43 vs placebo; OR: 1.69 contro comparatori attivi). Le infezioni sono state generalmente da lieve a moderata e clinicamente gestibili, con rara pielonefrite. In 12 RCT di 12 - 24 settimane, il trattamento del diabete di tipo 2 con dapagliflozin 5 o 10 mg è stato accompagnato da un lieve aumento del rischio di infezioni del tratto urinario (5,7 e 4,3%, rispettivamente, rispetto al 3,7% con placebo). In un'analisi aggregata di 10 RCT, il trattamento con empagliflozin 10 o 25 mg una volta al giorno non aumentava in modo significativo l'incidenza di infezioni del tratto urinario rispetto al placebo (OR: 1,20 e OR:1,03 per 10 e 25 mg, rispettivamente).

In 10 trial con 6701 pazienti, le infezioni del tratto genitale sono risultate 3-4 volte superiori nei soggetti trattati con canagliflozin rispetto al placebo e agli altri comparatori attivi. Una metanalisi ha riportato, lo stesso profilo di rischio per dapagliflozin (OR: 3,48, verso il placebo e OR: 4,81 verso i comparatori). In una metanalisi di RCT con più di 6000 partecipanti, anche empagliflozin ha mostrato un aumento del rischio di infezioni genitali da 3 a 5 volte rispetto al placebo e ad altri ipoglicemizzanti.

Globalmente, l'analisi sulla sicurezza dei 3 inibitori SGLT2 mostra un consistente aumento delle infezioni genitali (RR: 4,75 e RR: 2,88 da report regolamentatori o da report scientifici, rispettivamente). Tali eventi sono risultati da lievi a moderati, di facile trattamento clinico con comuni antimicotici e non hanno determinato l'interruzione della terapia.

2. Ipotensione/disidratazione/deplezione del volume

L'effetto diuretico osmotico degli inibitori SGLT2 può determinare alcuni eventi avversi causati dalla deplezione del volume nei soggetti più sensibili. In studi controllati da placebo, questi eventi si sono verificati più frequentemente con dapagliflozin rispetto al placebo (0,8 vs 0,4%). Inoltre, un numero simile di pazienti ha mostrato reazioni ortostatiche con dapagliflozin 10 mg e placebo in pazienti ipertesi (6,1% e 6,6%, rispettivamente) e non ipertesi (4,0% e 4,2%, rispettivamente).

Tuttavia, in un'altra review sistematica, è stato riportato un aumentato rischio di ipotensione con gli inibitori SGLT2 che con altri antidiabetici (OR: 2,68). Nello studio EMPA-REG OUTCOME, la proporzione di pazienti trattati con empagliflozin 10 e 25 mg con eventi avversi causati dalla deplezione del volume, in una popolazione di età media di 63 anni, con precedente malattia cardiovascolare e già trattata con antiipertensivi (tra cui diuretici), è risultata simile al placebo. I dati osservati nei trial clinici devono essere confermati da dati provenienti dalla vita reale: l'effetto diuretico può comportare disidratazione, ipotensione posturale e vertigine, soprattutto nei soggetti in età geriatrica.

3. Chetoacidosi

Sia la FDA che l'EMA avvisano sul fatto che gli inibitori SGLT2 possano dare chetoacidosi. La maggior parte degli eventi sono stati segnalati per i diabetici di tipo 1, mentre raramente si sono verificati nei diabetici di tipo 2.

I pazienti con chetoacidosi, ma con normale glicemia possono essere sottovalutati e di difficile management, in quanto ci sono diversi meccanismi da prendere in considerazione (dosaggio errato di insulina, escrezione renale dei corpi chetonici, clearance del glucosio non insulino-dipendente, restrizioni nell'apporto di carboidrati, deplezione di volume e iper-glucagonemia).

È stato osservato che i livelli di glucagone sono aumentati nei pazienti trattati con inibitori SGLT2, e questo può contribuire a un aumento della produzione epatica di glucosio, ma anche a cheratogenesi in condizioni di basse concentrazioni di insulina. Studi recenti mostrano come l'inibizione di SGLT2 mediante dapagliflozin, nelle cellule pancreatiche alfa, promuova la

secrezione di glucagone, anche se non è chiaro se questo effetto possa essere sufficiente a spiegare la predisposizione alla chetoacidosi in seguito a trattamento con inibitori SGLT2. Nello studio EMPA-REG OUTCOME l'incidenza di chetoacidosi è risultata molto bassa e simile tra i pazienti trattati con empagliflozin e placebo.

4. Fratture ossee

Alcuni dati recenti suggeriscono che gli inibitori SGLT2 possono alterare l'omeostasi del calcio e del fosfato, influenzando potenzialmente la massa ossea ed il rischio di fratture. Tuttavia i dati di alcuni RCT appaiono confortanti: dapagliflozin non ha effetti sulla formazione e sul riassorbimento osseo dopo 50 e 102 settimane di terapia, con una incidenza di fratture <1,6%. Altri studi forniscono simili risultati per empagliflozin.

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, l'incidenza di fratture ossee dopo 3 anni di follow-up è risultata simile tra placebo, empagliflozin 10 e 25 mg (3,9%; 3,9% e 3,7%, rispettivamente).

Alcuni dati sospetti sono emersi riguardo l'effetto di canagliflozin sul metabolismo osseo (warning FDA del 2015): lo studio CANVAS mostrava un aumento del rischio di fratture in seguito a trattamento con canagliflozin, che si verificava a 12 settimane dall'inizio della terapia soprattutto nelle porzioni distali degli arti superiori ed inferiori. I pazienti di questo studio erano anziani, con precedente storia clinica di malattia cardiovascolare, con velocità di filtrazione glomerulare basale bassa e un elevato uso di diuretici, pertanto non si può escludere che la fratture siano dovute a cadute.

In pazienti anziani con diabete di tipo 2, canagliflozin ha mostrato una riduzione, modesta ma significativa, della densità minerale ossea nel bacino (ma non in altre sedi) ed un incremento nella formazione e riassorbimento ossei, dovuto in parte alla perdita di peso.

5. Rischio di tumori

Sono stati riportati diversi casi di tumore al seno nelle donne e alla vescica nell'uomo nei primi trial su dapagliflozin, ma nessuno ha raggiunto la significatività statistica verso i comparatori. Nuovi dati clinici non suggeriscono una diretta correlazione tra gli eventi ed il trattamento, in quanto diverse valutazioni non hanno mostrato effetti cancerogeni degli inibitori SGLT2.

In conclusione, gli inibitori SGLT2 mostrano una provata efficacia in diversi trial clinici sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti. I benefici risultano maggiori dei rischi nel trattamento del diabete di tipo 2, specialmente nei pazienti con malattia cardiovascolare.

Parole chiave: inibitori SGLT2, diabete di tipo 2, profilo rischio/beneficio, review

Conflitto di interesse: l'autore ha ricevuto compensi da alcune case farmaceutiche

Riferimento bibliografico

Scheen, AJ. SGLT2 Inhibitors: Benefit/Risk Balance. *Curr Diab Rep* (2016) 16: 92

Rischio cardiovascolare in pazienti affetti da HIV in trattamento con regimi terapeutici contenenti atazanavir: uno studio di coorte retrospettivo

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

I pazienti affetti da HIV sono maggiormente esposti al rischio di patologie cardiovascolari (CV) rispetto agli individui sani e, oltretutto, l'esposizione ad alcuni farmaci antiretrovirali ne determina un aumento. Una recente revisione sistematica con metanalisi ha dimostrato come l'esposizione cumulativa agli inibitori delle proteasi (PI), in particolare indinavir e lopinavir, sia anche associata ad un aumentato rischio di infarto al miocardio. Tuttavia, non vi sono molti dati disponibili sui PI approvati recentemente. Oltretutto, un recente studio clinico randomizzato ha evidenziato che nei pazienti naive al trattamento con atazanavir (ATV) potenziato con ritonavir (ATV/r) la progressione dell'aterosclerosi a 3 anni è significativamente più lenta rispetto a quella osservata in pazienti trattati con darunavir potenziato con ritonavir

(DRV/r), suggerendo, pertanto, che non tutti i farmaci della classe dei PI condividono lo stesso profilo di rischio CV.

Alla luce di tali evidenze, lo scopo della presente analisi è stato quello di confrontare i tassi di incidenza di eventi cardiovascolari tra i pazienti affetti da HIV, naive al trattamento con antiretrovirali, che iniziano la terapia con atazanavir rispetto ai pazienti che iniziano una terapia antiretrovirale senza atazanavir. Il secondo obiettivo è stato quello di confrontare le stime di rischio tra i pazienti affetti da HIV e in trattamento iniziale con regimi terapeutici contenenti atazanavir rispetto a: (a) terapie senza un PI, (b) terapie contenenti altri PI, e (c) terapie contenenti darunavir (DRV).

Sono state utilizzate due banche dati amministrative americane di assicurazione sanitaria, Truven Health MarketScan® Commercial Claims and Encounters (Commercial) e Multi-State Medicaid (Medicaid), che raccolgono tutte le richieste mediche ambulatoriali e ospedaliere, richieste di prescrizioni farmaceutiche ambulatoriali, comprese le informazioni sui piani assicurativi sanitari, relativi ad un campione di popolazione di oltre 165 milioni di assicurati (138 milioni iscritti nel database Commercial e 29 milioni nel Medicaid) appartenenti a 15 diversi stati americani.

Sono stati selezionati per lo studio pazienti con almeno una richiesta di prescrizione nel periodo gennaio 2007-dicembre 2013 per: ATV, un altro inibitore delle proteasi, un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, un inibitore dell'integrasi, un inibitore della fusione o un antagonista CCR5. La data della prima prescrizione è stata considerata come data di inizio trattamento (data indice) e la terapia in corso a tale data è stata definita come terapia iniziale. I criteri di inclusione includevano: età compresa tra 18-64 anni alla data indice, registrazione in queste banche dati precedente almeno sei mesi la data indice, nessuna evidenza nei sei mesi precedenti di evento CV di interesse, quali infarto miocardico, ictus, intervento coronarico percutaneo (PCI) o inserimento di bypass coronarico (CABG), pazienti con almeno una diagnosi di infezione da HIV e senza alcuna prescrizione di farmaci antiretrovirali prima della data indice. Al fine di garantire che i pazienti fossero naive al trattamento, sono stati valutati tutti i dati disponibili dal 2004. Per l'analisi primaria i pazienti sono stati suddivisi in due coorti in base alle prescrizioni di antiretrovirali alla data indice: coorte in trattamento con ATV e coorte non in trattamento con ATV. Per le analisi secondarie, questi ultimi sono stati ulteriormente classificati in pazienti non trattati con un PI, pazienti in terapia con un altro PI e pazienti che iniziavano il trattamento a base di darunavir.

Il periodo di studio comprendeva un tempo basale di 6 mesi di identificazione delle caratteristiche del paziente, la data indice, ovvero la data di inizio della terapia antiretrovirale e un periodo di follow-up di durata variabile per singolo paziente, calcolato dalla data indice ad uno qualsiasi di questi eventi: comparsa di un evento CV, periodo di oltre 30 giorni senza la terapia iniziale, prescrizione di ATV nel gruppo non trattato con ATV, deregistrazione dalle banche dati o fine dei dati disponibili.

Gli outcome cardiovascolari comprendevano infarto del miocardio, ictus, coronarografia oppure intervento di inserimento di bypass, identificati tramite diagnosi o codici diagnostici (ICD-9). Inoltre, un evento CV composito includeva uno qualsiasi di questi eventi. Infarto del miocardio ed ictus sono stati valutati solo per i pazienti ospedalizzati tramite diagnosi di ammissione ospedaliera, mentre coronarografia e inserimento di bypass sono stati valutati sia in pazienti ospedalizzati che ambulatoriali.

Oltre alle caratteristiche demografiche, al basale sono stati valutati anche i fattori di rischio CV: punteggio CHADS2*, ipertensione, dislipidemia e malattie circolatorie. L'analisi di sensibilità è stata condotta su pazienti ad alto rischio CV, ovvero di età compresa tra 55-64 anni, diabetici, ipertesi, con dislipidemia, con storia clinica di patologie da esposizione al fumo e di malattie circolatorie.

Su una popolazione di 98.672 pazienti con almeno una prescrizione di antiretrovirale, sono stati selezionati 29.374 pazienti, 22.211 dal database Commercial e 7.163 da Medicaid. Circa l'11% dei pazienti selezionati in Commercial ha iniziato un trattamento a base di ATV, con numero significativamente inferiore di maschi rispetto alla coorte non trattata con ATV. Le percentuali di pazienti con malattia renale o epatite C erano significativamente più alte nella coorte in trattamento con ATV, mentre i punteggi CHADS2 erano simili tra le due coorti. La percentuale di pazienti che ha iniziato un trattamento contenente ATV selezionata da Medicaid

era più alta, circa il 21%. La proporzione di pazienti di razza bianca era significativamente più bassa nella coorte in trattamento con ATV. Rispetto ai pazienti che iniziavano terapie senza ATV, quelli trattati con ATV presentavano in percentuali maggiori una storia clinica di abuso di alcol e farmaci. Anche per i pazienti selezionati da questa banca dati, i punteggi CHADS2 erano simili tra le due coorti.

In entrambi i database, più della metà dei pazienti aveva iniziato un regime terapeutico senza un PI, tra i quali il 74% era in terapia con efavirenz.

Gli eventi cardiovascolari sono stati rari in entrambi i database. Nel primo, i tassi di incidenza per ogni evento CV erano inferiori a 2 su 1000 anni-persona in entrambe le coorti. Per l'outcome composito, i tassi di incidenza sono stati simili tra la coorte trattata con ATV (IR 3,01/1000 anni-persona, IC 95% CI 1,21-6,21) e quella non trattata (IR 3,26/1000 anni-persona, 2,53-4,13). I pazienti che iniziavano un trattamento con altri PI tendevano ad avere una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari (IR per l'evento composito 6,63/1000 anni-persona, 3,99-10,36). Pur restando rari, gli eventi cardiovascolari erano più comuni tra i pazienti selezionati da Medicaid rispetto a quelli provenienti da Commercial. I tassi di incidenza per gli eventi compositi tra i pazienti di Medicaid erano pari a 10,94/1000 anni-persona (IC 95% 5,66-19,12) per quelli in terapia con ATV e 9,92/1000 anni-persona (7,06-13,56) per quelli non trattati con ATV, per i quali l'incidenza variava da 9,85 a 10,87 a seconda del trattamento. Una volta raggruppati i pazienti di entrambi i database, le stime di rischio aggiustate per una serie di variabili tramite il metodo del propensity score matching, sono risultate non significative tra i due gruppi trattati con e senza ATV sia relativamente ai singoli eventi CV [Hazard ratio (HR) per IM 0,98 (0,33-2,89); HR per stroke 1,32 (0,61-2,87); HR per PCI 0,75 (0,23-2,45) e HR per inserimento di bypass 0,93 (0,22-4,05)] e sia a quello composito (HR 1,16, 0,67-1,99).

Inoltre limitando l'analisi al campione di pazienti ad alto rischio CV, non sono emerse differenze significative tra le stime di rischio dell'outcome composito tra i regimi terapeutici con e senza ATV (HR 1,16, 0,64-2,10), né tra i pazienti in trattamento con ATV e i vari sottogruppi in trattamento con altri antiretrovirali.

In conclusione, non sono emersi aumenti significativi del rischio cardiovascolare associato all'esposizione a regimi terapeutici a base di atazanavir rispetto a quelli senza. Inoltre, coerentemente alle precedenti evidenze, sono emersi risultati simili anche quando il rischio cardiovascolare è stato confrontato tra i pazienti in terapia con atazanavir e quelli trattati o non trattati con un altro inibitore delle proteasi o trattati con darunavir.

Conflitto di interesse: nessun conflitto di interesse da dichiarare.

Parole chiave: atazanavir, pazienti con HIV, rischio cardiovascolare, studio di coorte,

Note:

* CHADS2 score (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, previous Stroke/TIA (double score) è uno schema di classificazione del rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale valvolare utilizzato come fattore predittivo dell'insorgenza di tale complicazione. Prevede una stratificazione in 6 punti attraverso l'uso di 5 items, attribuendo ad ognuno di essi un punto ad eccezione della storia di ictus o TIA (Transient Ischemic Attack) cui vengono attribuiti 2 punti.

Riferimento bibliografico

Rosenblatt L, et al. Risk of cardiovascular events among patients with HIV treated with atazanavir containing regimens: a retrospective cohort study. BMC Infectious Diseases (2016) 16:492.

Rischio di ictus, sanguinamento e morte in pazienti trattati con dabigatran successivamente ad inibitore della vitamina K dopo intervento di ablazione per fibrillazione atriale

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Secondo le linee guida attuali, i pazienti sottoposti ad un intervento di ablazione per fibrillazione atriale dovrebbero ricevere una terapia anticoagulante sistemica nel range

terapeutico per un minimo di 3 settimane prima della procedura di ablazione ed un minimo di 2 mesi dopo l'ablazione. Le linee guida danesi raccomandano gli antagonisti della vitamina K (AVK) come terapia anticoagulante per l'ablazione di fibrillazione atriale. Indipendentemente dal risultato dell'ablazione, i pazienti con indicazione per la terapia anticoagulante sono invitati a continuare la loro terapia come se la fibrillazione atriale sia ancora presente. In Danimarca, il dabigatran è disponibile dal 2011 come alternativa agli AVK nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. L'utilizzo di dabigatran è meno problematico per i pazienti ed i medici dal momento che non sono necessari il monitoraggio della coagulazione ed aggiustamenti delle dosi successive. Inoltre, non richiede restrizioni alimentari e le interazioni con farmaci concomitanti sono meno rilevanti rispetto agli AVK. Queste caratteristiche rendono il trattamento con dabigatran preferito dai pazienti sottoposti ad intervento di ablazione. Le linee guida internazionali raccomandano uno switch farmacologico da AVK a dabigatran quando il valore di INR è uguale o inferiore a 2. Queste raccomandazioni derivano dalle osservazioni ottenute negli studi di fase III, in cui circa la metà dei pazienti sono stati trattati con AVK. Tuttavia, il passaggio da AVK a dabigatran potrebbe associarsi ad un rischio sia di tromboembolia che di sanguinamento. La sicurezza di passare da un AVK alla terapia con dabigatran in pazienti post-ablazione non è mai stato indagato e dati di sicurezza su questa indicazione terapeutica sono urgenti.

L'obiettivo di questo studio era di esaminare se il cambiamento di terapia anticoagulante da inibitore della vitamina K a dabigatran aumentava il rischio di ictus, sanguinamento e morte in pazienti trattati con ablazione per fibrillazione atriale.

In Danimarca, tutti i residenti ed immigrati sono dotati di un numero di registrazione civile permanente ed unico che consente a livello individuale il collegamento tra i vari registri amministrativi. Il Danish National Patient Register contiene informazioni su tutti gli ospedali e le visite effettuate in Danimarca dal 1978. Ogni ricovero in ospedale è codificato alla dimissione con un codice primario ed eventuali codici di diagnosi secondarie secondo la classificazione internazionale delle malattie (ICD-8 fino al 1994 e ICD-10 in seguito). Tutte le procedure ospedaliere sono state registrate dal 1996 e codificate secondo la Nordic Classification of Surgical Procedures (NCSP) dal Nordic Medico-Statistical Committee. Il Danish Registry of Medicinal Product Statistics conserva la documentazione su tutte le prescrizioni di farmaci dispensati dalle farmacie danesi dal 1995. Ogni erogazione di farmaco viene registrata secondo la classificazione internazionale di farmaci chimica anatomica terapeutica (ATC), così come la data di vendita, la quantità erogata, la dose e la formulazione. Nello studio descritto sono stati identificati tutti i pazienti danesi con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti ad ablazione tra il 22 agosto 2011 ed il 31 dicembre 2015. Al fine di evitare di misurare erroneamente le complicazioni post procedurali, i pazienti sono stati inclusi 30 giorni dopo la data d'ablazione, definita come la data di arruolamento. Sono stati esclusi tutti i pazienti che hanno ricevuto un'ulteriore ablazione, morti o che non erano in trattamento con AVK al giorno d'inclusione. Tutti i pazienti sono stati assegnati al gruppo VKA per coloro che sono rimasti in trattamento AVK o al gruppo dabigatran per coloro che hanno effettuato uno switch farmacologico da AVK a dabigatran nel periodo di follow-up. I pazienti nel gruppo trattato con dabigatran sono stati identificati come utenti precedenti se trattati con dabigatran entro sei mesi prima della data di ablazione, mentre il resto dei pazienti sono stati identificati come pazienti de novo. Le comorbidità sono state identificate utilizzando i codici ICD per ictus, insufficienza cardiaca, cancro, sindromi coronariche acute, cardiopatia ischemica, malattia polmonare ostruttiva cronica, insufficienza renale cronica, malattie del fegato, abuso di alcool, sanguinamento, e malattie vascolari. L'ipertensione è stata definita dall'uso di almeno due classi di farmaci antiipertensivi ed il diabete è stato definito dal l'uso di farmaci antidiabetici. Gli score CHADS2, CHA2DS2-Vasc e HAS-BLED sono stati calcolati dalle comorbidità e dall'uso di farmaci. I codici NCSP sono stati usati per identificare precedenti bypass coronarici ed interventi di angioplastica. Sono stati considerati come endpoint dello studio il numero di ricoveri ospedalieri per ictus ischemico, ictus emorragico, sanguinamento, e tutte le cause di mortalità. Questi sono stati studiati sia come singoli eventi, che come un composito di tutti i singoli endpoint. I dati categorici sono stati presentati come percentuali, e la differenza statistica è stata testata utilizzando il Chi-squared ed il Fisher's exact test. Le variabili continue sono state presentate come media e deviazione standard per i dati distribuiti seconda la

gaussiana, e come mediana con range interquartile per i dati distribuiti in modo non gaussiano. La differenza statistica è stata testata utilizzando lo Student t-test ed il Wilcoxon rank-sum test. I tassi di incidenza di tutti gli endpoint sono stati calcolati come numero di eventi per 1000 anni-persona in entrambi i gruppi ed il relativo rischio è stato calcolato come rapporto tra tasso di incidenza (IRR, Incidence Rate Ratio) con il 95% intervallo di confidenza (IC 95%). Un'analisi multivariata di Poisson ha aggiustato i risultati per i valori di CHA2DS2-VASc e HAS-BLED. Ulteriori sottogruppi sono stati considerati in base alla durata di trattamento, alla dose o alla presenza di precedente terapia con dabigatran. La gestione dei dati e le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software R. In Danimarca, gli studi retrospettivi di registro non richiedono l'approvazione da parte dei comitati etici. La Danish Data Protection Agency ha approvato questo studio (rif. N: 2007-58-0015/GEH-2014- 016 I-Suite N: 02734) ed i dati sono stati resi disponibili in un formato anonimo. I dati dei registri utilizzati sono stati precedentemente convalidati. Dei 4806 pazienti trattati con ablazioni nel periodo di arruolamento, 4.236 (88%) erano in trattamento con AVK 30 giorni dopo la data di ablazione e sono stati inclusi nello studio di coorte. Soltanto 470 pazienti (11%) sono passati a dabigatran nel periodo di follow-up lasciando la maggioranza (n = 3.766, 89%) dei pazienti nel braccio di trattamento con AVK. I pazienti nel gruppo trattato con dabigatran erano più anziani, più spesso maschi, e avevano elevati punteggi di CHA2DS2-VASc e HAS-BLED. Il follow-up mediano è stato di 310 giorni (range interquartile 178-420 giorni). I tassi di incidenza di ictus ischemico per 1000 anni-persona sono stati simili tra i due gruppi: 11.2 (2,81-44,9) nel gruppo trattato con dabigatran rispetto a 10.3 (7.79- 13,7) nel gruppo trattato con VKA. Gli eventi di ictus emorragico sono stati molto rari con nessun evento segnalato con dabigatran, ed un tasso di incidenza per 1000 anni-persona di 3,65 nel gruppo trattato con VKA. Il tasso d'incidenza di sanguinamento e morte erano quasi due volte più alti nel gruppo con dabigatran rispetto al gruppo con VKA. Aggiustati i valori nell'analisi multivariata per fattori di rischio inclusi nel CHA2DS2-VASc e HAS-BLED, il rischio di sanguinamento è stato di 1,64 (0,72-3,75) e di morte di 1.41 (0.66- 3.00) nel gruppo trattato con dabigatran rispetto al gruppo trattato con VKA. I tassi di incidenza di un evento composito erano quasi due volte più elevati nel gruppo trattato con dabigatran, ma nessuna differenza significativa è stata trovata tra i due gruppi con un IRR (95% CI) di 1,35 (0,80-2,29). Nel sottogruppo di analisi includente pazienti seguiti per un massimo di un anno di follow-up i risultati sono risultati sostanzialmente gli stessi. Solo pochissimi pazienti (n = 57) hanno iniziato con la dose di 110mg bid di dabigatran, ma è stato trovato un significativo aumento del rischio di sanguinamento in questo sottogruppo con un IRR (95% CI) di 4,49 (1,40-14,5). Non è stato invece riscontrato alcun rischio di eventi aumentati nel sottogruppo trattato con la dose di 150 mg bid di dabigatran. L'incidenza più elevata di eventi avversi nei pazienti trattati con dabigatran 110 mg bid è stata verosimilmente dovuta alla maggiore età e presenza di più comorbidità in questo sottogruppo. L'amiodarone aumenta i livelli plasmatici di dabigatran ed AVK ed il suo utilizzo andrebbe valutato attentamente in pazienti ad alto rischio di sanguinamento. L'amiodarone è stato più utilizzato nel gruppo trattato con dabigatran rispetto al gruppo trattato con VKA (926 pazienti (24.6%) contro 143 pazienti (30,4%), p = 0,007).

Il cambiamento di terapia da inibitori di vitamina K a dabigatran dopo l'ablazione è risultato associato ad un rischio doppio di sanguinamento rispetto al proseguimento del trattamento con inibitori della vitamina K. Dopo aggiustamento delle analisi per le multivariate non è stato però notato un effetto dose risposta, rendendo quindi il cambiamento terapeutico non un fattore di rischio significativo per il sanguinamento.

Anche un precedente studio di Sørensen et al. (2013) ha investigato la presenza di eventi tromboembolici e rischio di sanguinamento nei pazienti con fibrillazione atriale trattati con AVK e passati a dabigatran. Similmente è stato notato un aumentato rischio di sanguinamento solo nel gruppo trattato con dabigatran 110 mg bid e non nel gruppo trattato con dabigatran 150 mg bid. Questo potrebbe indicare che il passaggio da VKA a dabigatran in sé non era un fattore di rischio per sanguinamento, poiché lo switch terapeutico sarebbe un fattore di rischio uguale in entrambi i gruppi. L'aumento del rischio potrebbe quindi essere dovuta ad altri fattori di rischio predominanti nel gruppo trattato con la dose di 110mg bid (ad esempio l'età maggiore di 80 anni e la presenza di insufficienza renale). Risulta improbabile che una dose più bassa di dabigatran aumenti il rischio di sanguinamento rispetto alla dose elevata dal momento che

questo implicherebbe l'assenza di correlazione dose-risposta. Ciononostante, in quello studio il rischio di ictus era aumentato dal cambiamento di terapia da VKA a dabigatran. Larsen et al. (2014) in uno studio simile, ma riguardante il trattamento della fibrillazione atriale non esclusivamente in una coorte post ablazione, non hanno trovato nessun rischio di sanguinamento per lo switch terapeutico a dabigatran 150 mg bid, HR (95% CI) di 0,80 (0,62-1,03) e 110 mg bid, HR (IC 95%) di 1,12 (0,90-1,41). Brodo et al. (2015) hanno studiato il rischio di sanguinamento in uno studio caso-controllo valutante pazienti trasferiti da un trattamento con VKA ad anticoagulanti orali non-antagonisti della vitamina K (NOAC), senza riscontrare differenze significative nel rischio di sanguinamento nei pazienti passati da AVK a NOAC (HR 0.78, 95% CI 0,54-1,09). Una limitazione importante di questo studio è inerente alla sua natura osservazionale, dove i fattori confondenti e altri fattori di rischio possono avere influenzato i risultati. Il punto di forza di questo studio è la completezza dei dati provenienti da una coorte non selezionata a livello nazionale di pazienti sottoposti ad ablazione.

Parole chiave:

Anticoagulanti, Sanguinamento, Ictus, Sicurezza, Switch Farmacologico

Conflitto di interessi:

Nessuno degli autori ha dichiarato la presenza di eventuale conflitto di interessi direttamente connesso al presente studio. Boehringer Ingelheim ha sponsorizzato lo studio, senza però avere un ruolo nel suo design, nel raccoglimento ed analisi dei dati e nella preparazione del manoscritto.

Riferimenti bibliografici:

Risk of Ischemic Stroke, Hemorrhagic Stroke, Bleeding, and Death in Patients Switching from Vitamin K Antagonist to Dabigatran after an Ablation.

Pallisgaard JL, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Lee CJ-Y, Sindet-Pedersen C, Staerk L, et al. (2016) PLoS ONE 11(8): e0161768. doi:10.1371/ journal.pone.0161768

Prevalenza di potenziali casi di ipercolesterolemia familiare in 54.811 pazienti trattati nell'ambito della pratica clinica con statine

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

L'ipercolesterolemia familiare (IF), patologia caratterizzata da elevati livelli di colesterolo-LDL (C-LDL) secondari a mutazioni genetiche ereditate a carico di geni codificanti proteine coinvolte nel catabolismo delle lipoproteine a bassa densità (LDL), espone i pazienti ad elevati rischi cardiovascolari e risulta essere ampiamente sottodiagnosticata. Sebbene solo la genotipizzazione può confermare la diagnosi di IF, è ormai ampiamente accettato l'utilizzo di criteri diagnostici, elaborati da vari gruppi di esperti, che permettono, con diverso grado di probabilità, la diagnosi di IF sulla base di un punteggio ottenuto dal paziente, in relazione ad alcuni parametri caratteristici. Tra quelli più noti ed utilizzati a livello internazionale, le ultime linee guida per la diagnosi di IF raccomandano il criterio diagnostico elaborato dal *Dutch Lipid Clinic Network* olandese. I dati di prevalenza di IF emersi finora da registri globali, indagini, studi osservazionali o altre analisi sono attualmente limitati.

In tale contesto, dunque, l'obiettivo di questo studio è stato valutare la percentuale di pazienti con possibile o probabile diagnosi di IF secondo il criterio diagnostico olandese, in una popolazione >50.000 pazienti arruolati nell'ambito di un precedente studio, Dislipidemia International Study (DYSIS).

A tale scopo, è stata condotta un'analisi di popolazione del campione selezionato per lo studio epidemiologico, multicentrico e internazionale DYSIS. Il primo paziente è stato arruolato nel 2008 e l'ultimo nel 2013. Per ciascun centro sono stati arruolati consecutivamente 6-10 pazienti ambulatoriali in trattamento con statine, ottenendo una popolazione in studio totale di 60.768 soggetti. Lo studio ha incluso anche pazienti trattati con statine in combinazione con ezetimibe, niacina, fibrati e resine sequestranti gli acidi biliari. I pazienti sono stati inclusi nello studio in base ai seguenti criteri di inclusione: età ≥ 45 anni, terapia con statine da 6-12 mesi, sia in monoterapia che in combinazione, almeno un profilo lipidico disponibile in corso di

trattamento con statine e relativo ad un periodo ≥ 3 mesi. I livelli di C-LDL sono stati verificati in base a ciascuna procedura standard relativa ad ogni singolo paese. Ad ogni visita sono stati raccolti i livelli sierici lipidici sulla base dei più recenti esami emocromocitometrici disponibili, parametri antropometrici e la storia clinica includendo anche eventuali malattie cardiovascolari premature. I dati per ogni singolo paziente sono stati inseriti in un unico database centrale, gestito dall'Institut für Herzinfarktforschung, a Ludwigshafen, in Germania.

Per ogni paziente sono stati registrati i livelli sierici lipidici eseguiti dopo almeno 3 mesi di trattamento con statine, registrando inoltre il regime ipolipemizzante utilizzato dal singolo paziente (tipo di statina, il dosaggio e le altre terapie ipolipemizzanti utilizzate in combinazione con le statine). La valutazione del tasso dei pazienti con possibile IF è stata effettuata utilizzando il *metodo avanzato per l'identificazione dei pazienti con ipercolesterolemia ereditaria* come raccomandato dalle recenti linee guida per la gestione delle dislipidemie dell'European Society of Cardiology *Society/European Atherosclerosis (ESC/EAS)*. A tale indagine è stato applicato un approccio graduale. Come primo step, sono stati identificati i pazienti che, nonostante in trattamento farmacologico con statine, presentassero livelli elevati di C-LDL. Nel caso in cui i valori basali di C-LDL, precedenti al trattamento farmacologico, non fossero disponibili, è stata stimata una riduzione approssimativa del 30% di tali valori successivamente al trattamento. Pertanto, per pazienti con da valori di C-LDL $> 3,6$ mmol/L (140 mg/dL), il valore basale corrispondente è stato stimato pari a $> 5,2$ mmol/L (200 mg/dL). Secondo le linee guida europee, valori ematici di colesterolo $> 5,2$ mmol/L (200 mg / dL) rappresentano un criterio diagnostico per l'IF. Come secondo step, per tutti i pazienti inclusi nel DYSIS è stato applicato il metodo di diagnosi olandese a condizione che fossero disponibili i dati relativi all'età, sesso, valori di C-LDL e insorgenza di malattia precoce coronarica (CAD) (considerata tale se sviluppata prima dei 55 anni in pazienti di sesso maschile e prima dei 60 anni per le donne). Solo per il 9,8% dell'intera popolazione di pazienti arruolati nel DYSIS non è risultata disponibile una o più delle informazioni prima elencate e, pertanto, il metodo olandese è stato applicato solo a 54.811 pazienti (90,2%). I parametri valutati sono stati i livelli di C-LDL, la presenza di parenti di primo grado con CAD e l'insorgenza di CAD prematura e malattia extra-coronarica vascolare nei pazienti stessi. I dati relativi ad eventuali valori elevati di C-LDL riscontrati nei familiari di primo grado del paziente e la valutazione fisica riferita a xantomi e arcus cornealis, parametri generalmente inclusi nella valutazione attraverso il metodo olandese, non sono stati raccolti per lo studio DYSIS e pertanto non disponibili per tale analisi di popolazione. Per l'analisi descrittiva sono stati utilizzati, il test del chi-quadro e il Kruskal-Wallis test. I valori sono stati espressi in termini di mediane, scarto interquartile (IQR) o percentuali. La prevalenza di potenziale IF è stata classificata per età, utilizzando il test Cochran Armitage. Per l'identificazione dei pazienti eventualmente affetti da IF, i valori di C-LDL sono stati trasformati da variabile continua in variabile categorica. Inoltre, l'età è stata ulteriormente valutata ad intervalli di dieci anni. L'equivalenza tra le statine è stata valutata utilizzando l'equazione dell'efficacia di tali molecole nel ridurre i livelli plasmatici di colesterolo LDL considerando la riduzione percentuale media che i vari dosaggi dei differenti farmaci sono in grado di determinare pubblicata dalla Food and Drug Administration (FDA), secondo cui una dose di 20 mg di atorvastatina viene considerata equivalente a 80 mg di pravastatina, 5 mg di rosuvastatina e 40 mg di simvastatina, mentre 10 mg atorvastatina sono considerate equivalenti a 40 mg di pravastatina e 20 mg di simvastatina. Valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi, inoltre per i calcoli è stato utilizzato il software SAS versione 9.3. Secondo il criterio diagnostico elaborato dal *Dutch Lipid Clinic Network*, l'IF è considerata possibile nei pazienti che raggiungono un punteggio compreso tra 3-5 e probabile quelli con un punteggio 6-8. Pertanto, successivamente alla correzione dei dati per l'effetto del trattamento farmacologico con le statine, è emerso che l'83,8% dei 54.811 pazienti inclusi in tale analisi ha raggiunto un punteggio di 0-2, mentre il 15% (range 5,5-27,8%) e l'1,1% (range 0,0-5,4%) dei pazienti sono stati classificati, rispettivamente, con possibile e probabile diagnosi di IF. L'età media della popolazione è risultata pari a 65 anni ed il 45,4% di sesso femminile. Nel gruppo dei pazienti con probabile IF sono stati riscontrati valori di Body Mass Index (BMI), C-LDL, colesterolo totale e trigliceridi più elevati rispetto a quelli dei pazienti con diagnosi di IF possibile o nulla. Inoltre, in tale gruppo, è stata riscontrata una maggiore insorgenza di patologie ischemiche cardiovascolari rispetto alla popolazione totale, quali in particolare la cardiopatia ischemica (60,1% vs 38,8%), le patologie arteriose periferiche (17,3% vs 13,6%) e l'insufficienza cardiaca congestizia (14,9% vs 7,8%;

$p < 0,0001$). I dosaggi di statine maggiormente utilizzati sono stati in riferimento all'atorvastatina, 10mg/die nel 41,2% e 20 mg nel 37,7% (5 mg nel 11,1%, 40 mg nel 8,3% e 80 mg nel 1,8%) dei casi; inoltre, una piccola percentuale di pazienti (11,9%) è risultata in trattamento con terapia combinata (6,6% con ezetimibe; 4,3% con fibrati; 0,7% con niacina; 0,3% con resine sequestranti gli acidi biliari). L'utilizzo della terapia combinata non ha mostrato differenze tra i gruppi di IF possibile, probabile e nulla. È emerso inoltre che, in alcuni pazienti, il controllo dei livelli di C-LDL non fosse adeguato nonostante il trattamento farmacologico con le statine; infatti, nel 16,1% ($n=8832$), nel 8,2% ($n=4500$), 2,5% ($n=1.366$) e nell' 0,8% ($n=427$) sono stati rispettivamente riscontrati livelli C-LDL $>3,6$ mmol/L (140 mg/dL), >4.1 mmol/L (160 mg/dL), $> 4,9$ mmol/L (190 mg/dL) e > 5.7 mmol/L (220 mg/dL). La maggiore prevalenza ($>25\%$) di IF è stata riscontrata nei paesi Baltici (Estonia, Lettonia e Lituania, 27,6%), in Portogallo (26,0%) e Spagna (28,0%). Mentre le prevalenze più basse ($<10\%$) sono emerse in Belgio (8,7%), Canada (4,7%), Danimarca (6,3%), Emirati Arabi (5,2%), Israele (6,3%), Irlanda (9,0%), Olanda (8,8%), Arabia Saudita (5,8%), Svizzera (6,6%) e Regno Unito (5,1%). I livelli più alti di diagnosi probabile sono stati riscontrati in Egitto (5,9%), nei paesi Baltici (4,9%), in Russia (3,2%) e la Slovenia (3,4%), mentre quelli più bassi in Israele (0,0%), Canada (0,2%) e Svezia (0,3%). L'analisi rispetto all'età dei pazienti, classificati in gruppi ad intervalli di 10 anni, ha messo in evidenza una più elevata prevalenza di IF possibile o probabile nel gruppo più giovane 45-54 anni ($n=9488$) e rispettivamente pari a 27,5% e 2,9%, per poi ridursi al 15,5% e 1,2% nel gruppo 55-64 anni ($n=18.058$), al 10,8% e 0,5% nel gruppo 65-74 anni ($n=17.796$) ed infine al 9,3% e 0,4% nel gruppo ≥ 75 anni ($n=18058$). Tale distribuzione risulta essere altamente significativa ($p < 0,0001$). La maggiore distribuzione di IF probabile nei gruppi più giovani è stata confermata anche dalla stratificazione dei pazienti per prevenzione primaria e secondaria (in relazione all'insorgenza di patologie cardiache ischemiche) e per l'insorgenza del diabete.

I risultati dello studio hanno evidenziato che in una popolazione di 54.811 soggetti i tassi di IF possibile e probabile risultano inaspettatamente alti, così come i livelli di C-LDL nonostante il trattamento con statine. La prevalenza più elevata è emersa in Egitto, Paesi Baltici, Russia e Slovenia e tra i pazienti più giovani. Il trattamento di tali potenziali pazienti con una terapia equivalente in termini di efficacia ad una dose media ≤ 20 mg di atorvastatina è risultato inadeguato nella maggior parte dei casi.

In conclusione, tali dati suggeriscono di intensificare la terapia con dosaggi più elevati e/o con un maggior utilizzo della terapia combinata al fine di ridurre l'impatto cardiovascolare in tali pazienti.

Conflitto di interesse: AL Catapano, L. Tokgozoglu, A. Gitt, M. Horack, J. Ferrieres, M. Farnier, P.P. Toth dichiarano di aver ricevuto grants, compensi o riconoscimenti di altro tipo da diverse industrie farmaceutiche. Infine, B. Ambegaonkar, P. Brudi, D. Lautsch and J. Tomassini dichiarano di essere impiegati presso Merck, Sharp & Dohme.

Supporto economico

Lo studio ha ricevuto fondi da Merck & Co., Inc., NJ, Kenilworth, NJ, USA

Riferimento bibliografico: A.L. Catapano, D.Lautsch, L. Tokgozoglu, J. Ferrieres , M. Horack, M. Farnier, P.P. Toth, P. Brudi , J.E. Tomassini, B. Ambegaonkar, A.K. Gitt. Prevalence of potential familial hypercholesterolemia (FH) in 54,811 statin-treated patients in clinical practice. *Atherosclerosis* 252 (2016)1-8.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Rilascio di alte dosi di antibiotico in polvere da un inalatore generico ed economico*A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

Nell'ultimo ventennio il rilascio di farmaco a livello polmonare ha ricevuto grande interesse come alternativa promettente per il trattamento di diverse patologie croniche polmonari, quali l'asma, la fibrosi cistica (FC), la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). I nebulizzatori sono stati i dispositivi primari per la terapia inalatoria dal momento che possono rilasciare alti dosaggi di farmaci ma di solito per il loro impiego richiedono tempo e maneggevolezza, sono costosi e comportano la perdita di grandi quantità di farmaco durante l'uso.

Gli aerosol predosati in bombolette pressurizzate (pMDI) sono invece compatti, facilmente trasportabili ed ottimali per il rilascio di piccole quantità di farmaco (dose massima 5 mg) con elevata velocità di erogazione. Il principale inconveniente legato all'uso degli MDI è la richiesta di una ottima coordinazione fra l'erogazione dell'aerosol e l'atto inspiratorio, che devono avvenire contemporaneamente. Per tale motivo gli aerosol dosati sono utilizzati con difficoltà sia dai bambini che dagli anziani. I dispositivi utilizzati per erogare polveri (DPI) presentano caratteristiche innovative, che ne rendono l'utilizzo più facile e sicuro. Presentano il vantaggio del loro uso in pazienti non coordinati (mano-respiro); non contengono propellenti, riproducibilità della dose erogata, contatore delle dosi e si differenziano in monodose e multidose. Nel caso dei DPI multidose, come ad esempio il Bronchitol® della Pharmaxis, viene richiesto al paziente di caricare ed inalare fino a 10 capsule separate, contenenti ognuna 10 mg di mannitolo per raggiungere un dosaggio sufficiente per modificare le proprietà viscoelastiche del muco, aumentare l'idratazione dello strato di liquido periciliare e facilitare una maggiore rimozione del muco.

La pratica di caricare capsule multiple per il rilascio di alte dosi di antibiotico richiede tempo e maneggevolezza determinando così una riduzione dell'aderenza del paziente al trattamento inalatorio.

Per superare questa limitazione è stato condotto il presente studio al fine di valutare quattro possibili modifiche del DPI Aerolizer® in grado di caricare capsule di grandezza 0 per il rilascio di alte dosi di antibiotico in polvere.

Lo studio è stato svolto presso l'Università di Sydney (Australia) in collaborazione con il Dipartimento R&D and Industrialization della ditta Plastiape SpA (Osnago, Italia). Sono stati costruiti 4 prototipi di DPI: 1) con una puntina centrale di 1.2 mm per trattenere la compressa e con finestra di erogazione dell'aria completamente aperta; 2) con 4 puntine di 0,6 mm in ogni lato della camera alloggiatrice la compressa e con finestra di erogazione dell'aria completamente aperta; 3) con una puntina centrale di 1.2 mm a trattenere la compressa e con 1/3 di apertura della finestra di erogazione dell'aria; 4) con 4 puntine di 0,6 mm in ogni lato della camera alloggiatrice la compressa e con 1/3 di apertura della finestra di erogazione dell'aria. La valutazione delle proprietà di dispersione della polvere è stata svolta con un tasso di flusso pari a 60 L/min ed un volume d'aria di 4 L utilizzando un separatore ad urto multistadio liquido (Multi-stage Liquid Impinger, MSLI). La simulazione delle inspirazioni multiple effettuate dal paziente è stata eseguita scuotendo il DPI più volte fino alla completa dispersione della capsula nell'aria. In base ai risultati ottenuti il DPI è stato modificato per alloggiare una capsula di dimensioni pari a 00, così da aumentare il dosaggio di caricamento. Tre tipologie di formulazioni ad alto dosaggio sono state impiegate per determinare le prestazioni di questi prototipi: a) solfato di colistina (o polimixina E), antibiotico impiegato per il trattamento dell'infezione da Pseudomonas in pazienti con FC; b) rifapentina, antibiotico della classe delle rifamicine prescritto per via orale per la cura della tubercolosi polmonare; c) tobramicina, un antibiotico aminoglicoside usato per il trattamento delle infezioni polmonari in pazienti con FC. Le tre diverse polveri sono state preparate con l'essiccamento spray-drying e caratterizzate dal punto di vista chimico-fisico prima della valutazione del DPI.

La caratterizzazione chimico-fisica delle tre polveri ha evidenziato per colistina e tobramicina una struttura particellare amorfa quasi sferica con superficie corrugata di diametro pari a 0,3-4,0 µm, mentre per la rifapentina una struttura cristallina allungata con forma a spillo di dimensione pari a 10 x 2 x 2 µm (lunghezza x larghezza x altezza).

Tutti e quattro i prototipi di DPI sono stati valutati con caricamento di capsule di 50 mg (colistina), 30 mg (rifapentina) e 100 mg (tobramicina) per mezzo di un MSLI con flusso pari a 60 L/min. Il prototipo n. 3 di DPI ha dimostrato una performance migliore rispetto agli altri nel disperdere le polveri di colistina e di rifapentina, con una frazione di particelle fini (FPF, espressa in percentuale di peso di particelle di farmaco con un diametro < 5 µm nell'aerosol) intorno al 62-68%. Visto questo risultato, è stato quindi disegnato un altro prototipo con uguale configurazione a quest'ultimo ma in grado di accomodare compresse di diametro pari a 00 così da aumentare il dosaggio degli antibiotici colistina e rifapentina. Le prestazioni di questo DPI sono state valutate con capsule contenenti un carico massimale di dose di 100 mg in presenza di diversi flussi respiratori e volumi d'aria, tipici dei pazienti con FC. Questo DPI è risultato presentare delle caratteristiche ottimali a 45 L/min con un volume d'aria di 1,5-2,0 L per la colistina e a 60 L/min con un volume d'aria di 2 L per la rifapentina.

In conclusione, lo studio ha dimostrato che è possibile modificare il DPI Aerolizer® per alloggiare formulazioni di compresse di grandezza 00 al fine di fornire alti dosaggi di farmaci per il trattamento per via inalatoria delle infezioni polmonari.

Parole chiave: inalatori, generici, Aerolizer

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Parumasivam T, et al. The Delivery of High-Dose Dry Powder Antibiotics by a Low-Cost Generic Inhaler. *AAPS J.* 2016 DOI:10.1208/s12248-016-9988-9.

Stent a rilascio di farmaco o metallici per le coronaropatie: The Norwegian Coronary Stent Trial (NORSTENT)

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Nonostante le più nuove generazioni di *stent* a rilascio di farmaco hanno dimostrato un rendimento migliore dei predecessori di prima generazione, le evidenze a favore dei più nuovi *stent* rispetto agli *stent* metallici nudi contemporanei non sembrano così forti derivando da studi di limitata generalizzazione e potenza statistica. Inoltre, le meta-analisi si basano su confronti indiretti non includendo studi che abbiano confrontato direttamente le due tipologie di *stent* di pari generazione.

Scopo dello studio NORSTENT, multicentrico (8 centri norvegesi), randomizzato è stato valutare il rapporto rischio/beneficio a lungo termine dell'uso di *stent* ad eluizione di farmaco rispetto a quello metallico nudo di pari generazione.

Tra il 15 Settembre 2008 e il 14 Febbraio 2011 sono stati arruolati 9013 pazienti tra l'intera popolazione norvegese che ha richiesto un intervento coronarico percutaneo (20663 pazienti). Criteri di inclusione sono stati: età ≥ 18 anni con angina stabile o sindrome coronaria acuta, lesione nella arteria coronarica nativa o nell'innesto coronarico (entrambi trattabili con impianto di *stent* ad eluizione di farmaco o con *stent* metallico nudo), in possesso del numero identificativo nazionale norvegese ed in grado di comunicare in lingua norvegese. Sono stati esclusi pazienti che avessero precedentemente ricevuto uno *stent*, con una lesione alla biforcazione che richiedesse il trattamento con tecnica a due-*stent*, che presentassero ulteriori condizioni cliniche gravi con una aspettativa di vita inferiore ai 5 anni, già arruolati in altri studi, che presentassero intollerabili effetti collaterali a qualsiasi dei farmaci usati durante la procedura o con controindicazione alla terapia antiaggregante a lungo termine o che richiedessero warfarin.

La randomizzazione 1:1 a *stent* ad eluizione di farmaco [nel 96 % dei casi a rilascio di everolimus (82.9 %) o di zotarolimus (13.1 %)] o metallico è stata effettuata in blocchi da 8 a 20 pazienti con stratificazione in accordo al centro. A tutti i pazienti è stata prescritta aspirina 75 mg a tempo indefinito e clopidogrel 75 mg per i 9 mesi successivi la procedura. Farmaci di

prevenzione secondaria sono stati prescritti sulla base delle linee guida vigenti. Casi di restnosi sono stati trattati con palloncino, stent ad eluizione di farmaco o una combinazione di questi.

Follow-up clinici sono stati effettuati sulla base della pratica clinica routinaria e non è stata effettuata nessuna angiografia coronarica di routine. La qualità di vita del paziente è stata valutata tramite questionario, il Seattle Angina Questionnaire, sul 10% della coorte (941 pazienti) al basale ed ai mesi 6, 12, 24, 36, 48 e 60.

Outcome primario è stato un composito di morte per tutte le cause e spontaneo infarto del miocardio non fatale dopo circa 5 anni di follow-up.

Outcome secondari hanno incluso la rivascolarizzazione ripetuta, la trombosi dello stent e la qualità di vita.

I due gruppi di studio sono risultati ben bilanciati per la maggior parte delle caratteristiche cliniche, sebbene è stata registrata una disuguaglianza per lunghezza totale dello stent, tipo della lesione e proporzione della lesione nell'impianto di bypass aorto-coronarico. Nel gruppo stent metallico tutti i pazienti hanno ricevuto un dispositivo con piattaforma ultrasottile.

Il tempo di follow-up mediano è stato di 59 mesi (1 giorno - 76 mesi) e nessun paziente è stato perso al follow-up per morte, anche se in 5 casi il completamento del follow-up è risultato incerto.

A 6 anni, l'incidenza dell'outcome primario è stata del 16.6 % nel gruppo stent a eluizione di farmaco e del 17.1 % in quello stent metallico (hazard ratio 0.98; 95 % CI 0.88-1.09; $p = 0.66$). Non ci sono state differenze significative nelle componenti dell'outcome primario (infarto spontaneo del miocardio 11.4 % e 12.5 % nei due gruppi rispettivamente; hazard ratio 0.91; 95 % CI 0.80-1.03; $p = 0.14$). L'infarto del miocardio periprocedurale ha avuto un'incidenza del 3.4 % e del 3.8 % nel gruppo stent a eluizione di farmaco e in quello stent metallico rispettivamente (hazard ratio 0.83; 95 % CI 0.66-1.04; $p = 0.10$). L'incidenza a 6 anni della rivascolarizzazione ripetuta è stata del 16.5 % nel gruppo stent a eluizione di farmaco e del 19.8 % in quello stent metallico (hazard ratio 0.76; 95 % CI 0.69-0.85; $p < 0.001$); l'incidenza della trombosi è stata rispettivamente dello 0.8 % e del 1.2 % nei due gruppi ($p = 0.0498$).

La percentuale di risposta al questionario sulla qualità di vita è stata del 91 % a 6 mesi, 88 % a 1 anno, 84 % a 2 anni, 82 % a 3 anni, 80 % a 4 anni e 78 % a 5 anni. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi.

Gli autori evidenziano che lo studio ha valutato l'efficacia degli stent ad eluizione di farmaco versus quelli metallici nudi di generazione contemporanea in un ampio gruppo di pazienti che ha incluso più del 72% degli eleggibili. Altro punto di forza dello studio è stato la sua conduzione in un contesto di pratica clinica reale che supporta la generalizzazione dei risultati. Gli autori dichiarano anche che lo studio è stato soggetto a diverse limitazioni: il disegno in aperto, nonostante la valutazione in cieco degli outcome; il 95% dei pazienti nel gruppo stent ad eluizione di farmaco ha ricevuto stent a rilascio di everolimus o zotarolimus nonostante il reclutamento sia stato effettuato tra il 2008 ed il 2011; il Seattle Angina Questionnaire potrebbe non avere la sensibilità adeguata a valutare il rendimento dello stent; l'outcome primario non ha incluso l'infarto miocardico peri-procedurale, che però, coerentemente con la letteratura, è risultato di minore significato prognostico dell'infarto del miocardio spontaneo.

Gli autori concludono che a 6 anni non ci sono differenze significative tra stent a eluizione di farmaco e stent metallici in termini di incidenza di morte da tutte le cause ed infarto spontaneo non fatale. Non sono state rilevate differenze anche in termini di rendimento dello stent, ma l'incidenza di rivascolarizzazione ripetuta è risultata minore nel gruppo stent a eluizione di farmaco.

Parole chiave: stent a eluizione di farmaco, stent metallici, coronaropatia

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Bønaa KH et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2016; 375(13):1242-52.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli),
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Iliaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

Contatti: webmaster@sifweb.org

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza

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