



**Newsletter numero 218 del 15.09.2017**

---

**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

- Danno epatico acuto indotto da antidepressivi: uno studio caso-controllo condotto su una popolazione di pazienti italiani in regime di ricovero
- Uso di antistaminici e rischio di sviluppare tachiaritmia ventricolare: uno studio caso-controllo nidificato in 5 paesi europei dal progetto ARITMO
- Efficacia dell'etanercept nei bambini con psoriasi a placche nella pratica reale: uno studio multicentrico retrospettivo della durata di un anno
- Effetti del dapagliflozin su controllo glicemico, peso corporeo e pressione arteriosa in pazienti con diabete di tipo 2 presi in cura presso unità specialistiche endocrinologiche in Canada: risultati di un'analisi di coorte retrospettiva
- Evidenze sull'utilizzo e la sicurezza degli inibitori della pompa protonica e degli antagonisti dei recettori H2 dell'istamina in pazienti pediatrici: uno studio osservazionale di coorte
- Trattamento dell'ictus endovascolare in pazienti con oltre 80 anni. Evidenze dalla pratica clinica

**Danno epatico acuto indotto da antidepressivi: uno studio caso-controllo condotto su una popolazione di pazienti italiani in regime di ricovero***A cura della Dott.ssa Maria Teresa Galiulo e del Dott. Marco Tuccori*

Gli studi clinici pre-marketing hanno mostrato come gli antidepressivi possano indurre un danno epatico acuto, sebbene questo evento sia considerato raro. Dal momento che la durata del follow-up negli studi clinici è breve, l'incidenza del danno epatico dovuto agli antidepressivi potrebbe essere sottostimata.

L'obiettivo di questo studio è di determinare il rischio di danno epatico acuto associato all'uso di antidepressivi attraverso un'analisi caso-controllo, condotta in una popolazione di pazienti in regime di ricovero.

Il danno epatico indotto dagli antidepressivi è raro, sebbene si manifesti con un certo grado di intensità. La stima dell'incidenza di un evento così raro negli studi clinici randomizzati è difficile a causa del breve periodo di follow-up e della selezione dei pazienti. Inoltre, le anomalie degli enzimi epatici (cl clinicamente rilevanti ai fini dell'identificazione di un danno epatico) sono generalmente asintomatiche e per questo motivo di difficile identificazione, specialmente durante gli stadi iniziali della patologia. Ad esclusione di case-report, cartelle cliniche o analisi su banche dati di segnalazione spontanea, non esistono evidenze che mostrino un rischio di danno epatico indotto dall'uso di antidepressivi.

E' stato condotto uno studio caso-controllo multicentrico nel periodo compreso tra Ottobre 2010 e Gennaio 2014 in nove ospedali Italiani: Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Campania nel contesto del progetto DILI-IT (Drug Induced Liver Injury in Italy). Sono stati definiti casi, i pazienti adulti ricoverati con una diagnosi primaria di danno epatico (casi di danno epatico acuto). In particolare, sono stati inclusi i pazienti che rientravano nei seguenti criteri di selezione: 1) incremento due volte maggiore rispetto al limite dei valori soglia (ULN) di attività sierica dell'alanina amino-transferasi (ALT) o dell'aspartato aminotransferasi (AST) in pazienti con o senza sintomi; 2) incremento dell'1.5 X ULN della fosfatasi alcalina (ALP) associata ad un aumento di ALT o AST e/o bilirubina totale in pazienti con o senza sintomi. Il tipo di danno epatico è stato definito utilizzando i criteri internazionali in: epatocellulare (quando si era verificato un incremento superiore al 2 X ULN nei livelli delle ALT o quando il rapporto (R) tra l'attività sierica di ALT/ALP era  $\geq 5$ ); colestatico (in caso di un aumento superiore a 2 X ULN di ALP o quando  $(R) \leq 2$ ); misto (in caso di un aumento superiore a 2 X ULN di ALT insieme ad un aumento dell'ALP o se  $2 < (R) < 5$ ). Ogni paziente con enzimi epatici anomali, con o senza sintomi, è stato identificato per mezzo di cartelle cliniche ospedaliere come possibile caso di interesse. Sono stati definiti controlli, i pazienti con qualsiasi altra condizione clinica acuta non associata al distretto epatico. Dieci controlli sono stati selezionati sulla base del sesso, età ( $\pm 5$  anni), ospedale e data indice e confrontati con il rispettivo caso corrispondente. Come data indice dell'evento è stata considerata la prima data in cui si è verificato il sintomo/segno o in assenza di quest'ultimo, la data in cui si è verificata un'alterazione dei test di funzionalità epatica immediatamente prima della diagnosi. I controlli sono stati pazienti adulti ricoverati per qualsiasi altro evento clinico acuto, ad esclusione di quelli a carico del fegato e con qualsiasi controindicazione all'uso degli antidepressivi. Sono stati esclusi sia nei casi che nei controlli pazienti con fattori di rischio per danno epatico. Inoltre non sono stati considerati nell'analisi tutti quei soggetti che non erano residenti nelle aree oggetto di studio, quelli che erano stati dimessi o che erano deceduti prima di essere intervistati o coloro che hanno rifiutato l'intervista o che erano incapaci di sostenerla (criteri di esclusione secondari). Tutti i casi e i controlli sono stati validati da epatologi esperti (External Advisory Board). L'esposizione agli antidepressivi nei 90 giorni precedenti la data indice è stata calcolata sia per i casi che per i controlli per mezzo di informazioni ottenute da questionari standardizzati (Case Report Form). I dati demografici, la storia medica e le patologie coesistenti (diabete mellito, dislipidemia, ipertensione), le terapie concomitanti, lo stile di vita e le abitudini alimentari, l'alcool, il tabacco e l'uso di caffè o l'utilizzo di prodotti a base di erbe, sono stati ottenuti tramite le CRF, insieme alle informazioni derivanti dalle cartelle cliniche. L'analisi statistica condotta ha tenuto conto di un odds ratio (OR) con intervalli di confidenza (IC) del 95%, calcolati come misura di stima del rischio per il danno epatico ed è stato aggiustato per potenziali fattori confondenti

come l'indice di massa corporea, l'uso di alcool, fumo, comorbidità epatiche o cardiache preesistenti e terapie concomitanti.

Tra i 179 casi totali di danno epatico acuto, 17 (9%) sono stati esposti ad antidepressivi e sono stati confrontati con 99 controlli (6% dei 1770). Tra i casi, le donne sono state il gruppo più numeroso (n=14.82%) con un'età media alla data indice di  $64.3 \pm 14.4$  anni. Tutti i casi in studio hanno presentato anomalie dei test epatici accompagnate da sintomi al momento del ricovero ospedaliero tra cui: fatica, nausea, astenia o urine scure. Tutti i casi sono stati esposti a terapie multiple che includevano la presenza di ulteriori farmaci epatotossici come: paracetamolo, FANS, antibiotici o statine. La durata del trattamento con antidepressivi è stata simile tra i pazienti oggetto di studio (>3 mesi). Tutti i casi hanno manifestato anomalie dei test di funzionalità epatica (accompagnati da segni/sintomi) al momento del ricovero tra cui: fatica, nausea, astenia o urine scure. Il citalopram è stato l'antidepressivo più frequentemente coinvolto nell'aumento dei livelli degli enzimi epatici, in particolar modo dell'alanina aminotransferasi. Tutti gli antidepressivi si sono dimostrati essere associati ad un aumento del rischio di danno epatico (OR aggiustato, ORadj 1.84; 95%CI 1.02-3.32). Tuttavia, un aumento non significativo del rischio di sviluppo di danno epatico è stato osservato per citalopram (ORadj 1.82; 95%CI 0.60-5.53). I risultati ottenuti a seguito delle analisi condotte sono stati aggiustati tenendo conto delle terapie concomitanti, così come si è tenuto conto di potenziali fattori di rischio come l'indice di massa corporea o l'utilizzo di statine, come variabili surrogate di obesità e iperlipidemia. Inoltre, sebbene siano state eliminate ulteriori possibili cause di danno epatico, fattori di confondimento residuo non possono essere del tutto esclusi dall'analisi. I risultati di questo studio sono in linea con quelli esistenti in cui si ipotizza un potenziale danno epatico a seguito dell'uso di antidepressivi, in particolar modo, degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs). Questo evento avverso sembra verificarsi nei primi 6 mesi di trattamento e potrebbe essere collegato a una reazione idiosincratca, sebbene anche fattori genetici (polimorfismo genetico del CYP450) potrebbero avere un ruolo nell'insorgenza del danno epatico.

Questo studio mostra come la probabilità che gli utilizzatori di antidepressivi sviluppino un danno epatico acuto è dell'84% maggiore rispetto ai non utilizzatori. E' stata stimata una probabilità simile (82%) in pazienti esposti al citalopram, anche se non significativa. Dal momento che non è possibile escludere l'influenza che i medicinali o le patologie concomitanti possono esercitare nell'insorgenza di danno epatico acuto, i risultati di questo studio dovrebbero essere interpretati con prudenza.

L'uso di antidepressivi risulta essere poco sicuro in termini di danno epatico, e il rischio di reazioni avverse epatiche legate all'uso di questi farmaci è probabilmente sottostimato. I clinici dovrebbero essere consapevoli del potenziale ruolo degli antidepressivi nello sviluppo di danno epatico, mentre i pazienti dovrebbero essere educati a riconoscere ed a riportare prontamente i sintomi legati alla tossicità epatica. Inoltre, si dovrebbe raccomandare di prendere in considerazione una possibile interruzione della terapia, qualora ci sia il sospetto di epatotossicità.

**Parole chiave:** antidepressivi, danno epatico acuto, studio caso-controllo

**Conflitto di interessi:** Carmen Ferrajolo, Cristina Scavone, Monia Donati, Oscar Bortolami, Giovanna Stoppa, Domenico Motola, Alfredo Vannacci, Alessandro Mugelli, Roberto Leone e Annalisa Capuano non dichiarano alcun conflitto di interesse che sia direttamente rilevante ai fini del contenuto del presente studio.

**Riferimenti bibliografici:** Ferrajolo C, Scavone C, Donati M, Bortolami O, Stoppa G, Motola D, Vannacci A, Mugelli A, Leone R, Capuano A; DILI-IT Study Group. Antidepressant-Induced Acute Liver Injury: A Case-Control Study in an Italian Inpatient Population. Drug Saf. 2017 Aug 2

**Uso di antistaminici e rischio di sviluppare tachiaritmia ventricolare: uno studio caso-controllo nidificato in 5 paesi europei dal progetto ARITMO***A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara*

Gli antistaminici (AHs) sono una classe di farmaci ampiamente utilizzati in Europa per la terapia anti-allergica, per la cura delle malattie che attivano il centro del vomito e per la sedazione. La cardiotossicità è un evento raro ma grave che spesso rappresenta una reazione avversa a questi farmaci. Tra questi, l'astemizolo e la terfenadina sono stati i primi a ricevere una restrizione nell'uso perché aumentavano il rischio di morte cardiovascolare e tachiaritmia associate ad un prolungato intervallo QT. Successivamente sono stati prodotti farmaci derivati dai primi, che erano in grado di ridurre il rischio cardiovascolare attraverso un'inibizione dell'interazione con i canali del potassio cardiaci. Comunque, i dati ad oggi disponibili non escludono che gli AHs possano aumentare il rischio pro-aritmico, in quanto sono stati condotti pochi studi e soltanto su alcuni farmaci. Inoltre possono esservi diversi fattori che aumentano l'attività pro-aritmica, tra cui le proprietà anti-muscariniche di alcuni AHs.

L'obiettivo dello studio, come parte del progetto europeo ARITMO, è stato quello di valutare il rischio di sviluppare tachiaritmia ventricolare in seguito all'utilizzo di antistaminici, basandosi su una rete europea di databases a larga scala basata sulla popolazione.

E' stato condotto uno studio caso-controllo nidificato in una coorte di nuovi utilizzatori di AHs per determinare il rischio relativo di tachiaritmia ventricolare (VA) per ogni agente studiato. I dati sono stati ottenuti da 7 diversi *databases* sanitari europei: AARHUS (Danimarca), GEPARD (Germania), HSD e ERD (Italia), PHARMO e IPCI (Olanda) e THIN (Regno Unito), per un totale di 27 milioni di individui.

I criteri di inclusione sono stati: almeno una prescrizione di AHs durante il periodo dello studio (1997-2010); almeno 12 mesi di continua registrazione prima di un'iniziale prescrizione di AHs; nuovi utilizzatori di AHs; assenza di diagnosi di tumore maligno (escluso tumore alla pelle che non fosse melanoma) nei 12 mesi prima dell'entrata nella coorte; età  $\leq 85$  al momento dell'entrata nello studio.

L'uscita dalla coorte è stata definita con la data corrispondente a: fine del periodo di studio; trasferimento fuori dal *database*/fine della registrazione/fine del periodo da membro/istituzionalizzazione; comparsa di specifici *outcomes* dello studio dopo l'entrata in coorte; diagnosi di tumore maligno; morte.

I casi di VA fatale e non fatale sono stati selezionati tramite algoritmi *database*-specifici. Solo la prima manifestazione di VA è stata considerata come *outcome* primario e definita come tasso di indice. Un campione random di 200 casi di VA è stato validato tramite revisione manuale indipendente di registrazioni mediche determinate da due assessori per *database* in cieco.

Per ogni caso, sono stati selezionati fino a 100 controlli tramite campionamento dalla rispettiva coorte entro ogni *database*. I controlli sono stati assegnati ai casi in base a data di nascita, sesso, *database* e periodo. È stato disposto per i controlli lo stesso tasso di indice dei rispettivi casi.

La lunghezza del trattamento è stata valutata sulla base del numero di unità prescritte/dispensate e del regime di dosaggio. In particolare, la durata di ogni prescrizione/dispensazione è stata calcolata dividendo il numero totale di unità di prescrizione/dispensazione per il numero giornaliero di unità, quando disponibile nel *database*.

L'esposizione è stata classificata in base al farmaco utilizzato ed al periodo di esposizione relativa all'evento, ed è stata definita come: corrente, se la durata di prescrizione includeva la data di riferimento o finiva 30 giorni prima; recente, se la durata terminava tra 30 e 90 giorni prima; precedente, se il periodo di esposizione terminava tra 90 e 365 giorni prima della data di riferimento; non-utilizzo, se non vi era stata esposizione entro i 365 giorni prima.

Per stimare il rischio comparativo attraverso l'analisi caso-controllo, sono state considerati due diversi comparatori, ovvero il non-utilizzo di antistaminici e la concomitante assunzione di cetirizina.

Negli utilizzatori correnti di antistaminici, sono stati valutati anche gli effetti della durata di assunzione sul rischio di VA.

Sono stati definiti come potenziali fattori di rischio nello studio: farmaci con definito QT; farmaci che inducevano ipokaliemia; farmaci anti-aritmici. Sono stati identificati noti fattori di rischio per VA, che erano considerati a priori come confondenti. Per tutti gli altri potenziali confondenti, sono state condotte le analisi utilizzando il modello a regressione logistica condizionale.

Su 1000 individui tra i sei *database* considerati, una media di 35 persone assumeva antistaminici a livello sistemico nel periodo 1997-2010.

La cetirizina era il farmaco più frequentemente utilizzato considerando tutti i *databases*, seguita da loratadina e levocetirizina.

GEPARD e PHARMO hanno registrato anche una grande assunzione di alcuni farmaci di prima generazione; per esempio, rupatadina è stata ampiamente registrata nei *databases* italiani.

Nella coorte sono stati riportati 2507 casi di VA e 239,523 controlli. Tra i casi, 356 erano correntemente esposti agli antistaminici, con il più alto numero di casi osservato per cetirizina (81,3.2%), poi prometazina, fexofenadina e desloratadina. L'età media dei casi era 62.6 anni e la maggior parte erano maschi. Gli 11 confondenti a priori risultavano significativamente associati a VA, soprattutto cardiomiopatie ed insufficienza cardiaca.

Le assunzioni correnti di ciclizina in THIN (ORadj, 5.3; 95% CI, 3.7-7.6), dimetindene in GEPARD (ORadj, 3.9; CI, 1.1-14.7), ebastina in GEPARD (ORadj, 3.3; CI, 1.1-10.8) e in PHARMO (ORadj, 4.6; CI, 1.3-16.2) sono risultate associate ad un significativo aumento del rischio di VA rispetto al non-utilizzo di antistaminici.

Nell'analisi *pool*, solo l'assunzione corrente di ciclizina (ORadj, 5.3; CI 3.6-7.6) è risultata associata ad un aumento significativo nel rischio di VA, mentre l'assunzione di loratadina ha riportato un rischio decisamente minore che la non-assunzione (ORadj, 0.6; CI, 0.4-0.9).

Il rischio di VA con ciclizina era molto più basso nei pazienti con più lunga durata di assunzione rispetto a quelli con durata più breve. Lo stesso è stato osservato per gli altri farmaci, nonostante siano stati analizzati meno casi esposti.

I risultati di questo studio hanno mostrato che l'assunzione di ciclizina, dimetindene ed ebastina è associata ad un aumentato rischio di VA. Le differenze osservate tra gli antistaminici individuali possono essere attribuite a un differente profilo di legame al recettore.

**Parole chiave:** antistaminici, aritmia ventricolare, database

**Conflitto di interessi:** EP, IG, MdR, AK, MC, AO, SP, IB, SPU, FDP e GT hanno dichiarato di non ottenere un ulteriore supporto da alcuna organizzazione. TS lavora in dipartimenti che occasionalmente conducono studi finanziati da industrie farmaceutiche (Bayer, Celgene, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Novartis, Purdue Pharma, Sanofi-Aventis, Sanofi Pasteur MSD e STADA). GB ha ricevuto fondi per letture da Boehringer. MS sta conducendo un'unità di ricerca che sostiene contratti di ricerca non condizionali con alcune compagnie farmaceutiche (EliLilly, Pfizer, AstraZeneca), nessuna delle quali collegata allo studio.

#### Riferimenti bibliografici:

E, I. Diemberger I, De Ridder M, Koci A, Clo M, Oteri A, Pecchioli S, Bezemer I, Schink T, Pilgaard Ulrichsen S, Boriani G, Sturkenboom M.C.J., De Ponti F, Trifirò G. *Use of antihistamines and risk of ventricular tachyarrhythmia: a nested case-control study in five European countries from the ARITMO project.* Eur J Clin Pharmacol.2017; [Epub ahead of print].

### Efficacia dell'etanercept nei bambini con psoriasi a placche nella pratica reale: uno studio multicentrico retrospettivo della durata di un anno

A cura del Dott. Fausto Chiazza

La psoriasi è un disturbo infiammatorio che coinvolge il sistema immunitario e che affligge circa il 30% dei pazienti prima dell'età adulta. Le forme moderate o gravi della malattia possono non rispondere alla terapia topica e richiedono approcci più aggressivi, inclusi fototerapia e farmaci ad azione sistemica. I fattori anti-TNF e l'ustekinumab, sono stati recentemente dimostrati come terapie efficaci anche nella psoriasi infantile. L'etanercept è un dimero ricombinante del recettore solubile p75 del TNF umano che inibisce competitivamente il

legame del TNF-alfa endogeno al suo recettore di superficie cellulare. L'etanercept è stato il primo farmaco biologico approvato dall'EMA e dalla FDA per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave.

In questo studio multicentrico, è stata esaminata l'efficacia e la tollerabilità dell'etanercept in una coorte di bambini e adolescenti afferenti a diversi centri dermatologici italiani per la psoriasi cronica a placche.

Questo è stato uno studio multicentrico, retrospettivo e non comparativo ed è stato condotto su una coorte di pazienti al di sotto dei 17 anni con una diagnosi di psoriasi a placche cronica in terapia con etanercept somministrato per via sottocutanea tra il 2011 e il 2015. Per tutti i pazienti, il *follow-up* è terminato il 31 dicembre 2015, indipendentemente dal fatto che il trattamento sia stato continuato dopo questa data.

I pazienti sono stati identificati tramite banche dati o registri. Sono state raccolte le seguenti informazioni: il sesso, l'età all'insorgenza della psoriasi, le comorbidità pertinenti, tra cui l'artrite psoriasica, il diabete, l'obesità, la dislipidemia, recidiva da streptococco, la faringotonsillite ricorrente, patologie intestinali infiammatorie, trattamento con etanercept, punteggio basale del PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), durata del trattamento, eventi avversi che si sono verificati durante il trattamento, motivi di eventuale sospensione. Sono stati considerati ammissibili per questo studio solo pazienti a cui è stato somministrato etanercept per almeno 12 settimane e per i quali era possibile ricavare tutti i dati richiesti disponibili.

Per gli obiettivi del presente studio, sono stati esclusi i pazienti che avevano ricevuto un altro trattamento anti-psoriasi sistemico concomitante, inclusa la fototerapia, o altri farmaci immunosoppressivi come terapia per una patologia diversa dalla psoriasi.

Le terapie topiche concomitanti (con corticosteroidi, unguenti a base di vitamina D3, emollienti) sono stati autorizzati durante lo studio. La valutazione dell'efficacia è stata definita come la percentuale di pazienti con un miglioramento  $\geq 50\%$  e  $75\%$  nel PASI alle settimane 12, 24, 52.

La valutazione degli obiettivi del paziente è stata effettuata dagli stessi investigatori al basale e alla tre visite di controllo in tutto lo studio. La sicurezza è stata analizzata sulla base di rapporti di eventi avversi. Le cause della sospensione sono state classificate come inefficacia, eventi avversi, remissione o altri motivi.

Ventisette pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione. I pazienti iscritti, dodici maschi e undici femmine, erano di età compresa tra 1-16 anni (media di 8 anni) alla diagnosi di psoriasi. Le storie mediche comprendevano l'obesità in tre pazienti, il diabete mellito in due (e uno di loro era anche obeso), l'artrite psoriasica, la malattia celiaca, la trisomia 21, la faringotonsillite ricorrente da streptococco in un singolo paziente. Quindici pazienti non hanno mostrato malattie associate. Prima del trattamento con etanercept tutti i pazienti sono stati sottoposti a screening al fine di escludere la tubercolosi attiva o latente e l'epatite virale B e C. All'inizio del trattamento i pazienti avevano un'età media di 13 anni (range 6-17). Tutti i pazienti hanno ricevuto etanercept per psoriasi a placche da moderata a grave, recalcitrante al trattamento topico e/o ai raggi ultravioletti a banda ultravioletta B o ai trattamenti sistemici. Il punteggio PASI di base era di 17,4 ( $\pm 8,3$ ). Tutti i pazienti avevano ricevuto un trattamento topico prima di essere trattati con etanercept. Otto pazienti (34,7%) erano stati precedentemente trattati con raggi UVB. Quindici pazienti (65,2%) hanno ricevuto etanercept come trattamento secondario dopo ciclosporina (11 casi), acitretina (3 casi), raggi ultravioletti A (1 caso). Quattro pazienti (17,3%) hanno ricevuto l'etanercept come trattamento di terza linea dopo ciclosporina e monoterapia con metotrexato (3 casi), ciclosporina e monoterapia con acitretina (1 caso). Quattro pazienti (17,3%) sono stati trattati con etanercept come agente sistemico di prima linea. L'etanercept è sempre somministrato secondo la dose standard, una volta alla settimana a 0,8 mg per chilogrammo di peso corporeo fino ad una dose massima di 50 mg, come monoterapia.

Alla settimana 12, il 56,5% dei pazienti ha conseguito PASI 75, mentre 86,9% ha conseguito PASI 50. L'efficacia è stata valutata alla settimana 52. In particolare i pazienti con PASI 75 sono aumentati al 65,2% alla settimana 24 e sono diminuiti al 52,1% alla settimana 52. Dopo aver raggiunto una completa clearance o un buon miglioramento della loro psoriasi, cinque pazienti hanno interrotto il farmaco in studio dopo 24- 48 settimane. Al momento della raccolta dei dati, quindici pazienti (65,2%) erano ancora in trattamento.

Tre pazienti (13,0%) hanno interrotto il trattamento a causa della mancanza di efficacia alla settimana 12. Cinque pazienti hanno interrotto lo studio tra il secondo e il terzo follow-up a causa della remissione clinica. Nessun altro paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi o di altri motivi. Due pazienti hanno sperimentato reazioni al sito d'iniezione (8,69%). In entrambi i casi le reazioni erano lievi, tollerabili e non richiedevano interruzioni della terapia. Le reazioni sono state risolte con un trattamento continuato. Il dolore lieve del sito di iniezione è stato riportato da 8 pazienti (34,7%). Nessun paziente ha sviluppato anomalie durante il trattamento.

Questo studio conferma che l'etanercept è efficace e produce un miglioramento sostenibile nella psoriasi a placche da moderata a grave. L'analisi dei dati potrebbe essere di grande valore per lo sviluppo di linee guida e raccomandazioni per la psoriasi infantile.

**Parole chiave:** Etanercept, Psoriasi, Efficacia

**Conflitti d'interesse:** V. Di Lernia è stato consigliere di consiglio per AbbVie; P. Gisondi è stato consulente e / o relatore per AbbVie, Celgene, Janssen, Leo-pharma, Eli-Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer e UCB; G Girolomoni ha ricevuto commissioni personali da AbbVie, Almirall, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Hospira, Janssen, Leopharma, Eli-Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Novartis e Pfizer.

**Riferimenti bibliografici:** Di Lernia V, Guarneri C, Stingeni L, Gisondi P, Bonamonte D, Calzavara Pinton PG, Offidani A, Hansel K, Girolomoni G, Filoni A, Belloni Fortina A, Ficarelli E, Cannavò SP. Effectiveness of etanercept in children with plaque psoriasis in real practice: a one-year multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2017 Aug 18:1-3.

### **Effetti del dapagliflozin su controllo glicemico, peso corporeo e pressione arteriosa in pazienti con diabete di tipo 2 presi in cura presso unità specialistiche endocrinologiche in Canada: risultati di un'analisi di coorte retrospettiva**

*A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

In Canada, circa 1 adulto su 10 è affetto da diabete. I farmaci antidiabete sono essenziali al fine di prevenire le complicanze micro- e macro-vascolari associate a tale patologia. Nell'ambito della classe degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (Sodium-glucose cotransporter 2 - SGLT2i), il dapagliflozin ha mostrato nel corso degli studi clinici registrativi di migliorare significativamente il controllo glicemico, sia quando usato in monoterapia che in add-on a metformina, sulfoniluree, sitagliptin o insulina. Il dapagliflozin è stato, altresì, associato a riduzione del peso corporeo e dei valori di pressione arteriosa. Sebbene i trial clinici randomizzati rappresentino il gold standard al fine di determinare il profilo rischio/beneficio di un nuovo farmaco, è pur vero che l'effectiveness deve essere confermata da studi condotti in un contesto di real life, che ad oggi, per il dapagliflozin, sono piuttosto limitati.

Al fine di valutare gli outcome correlati alla terapia con dapagliflozin in un contesto di real life in pazienti affetti da diabete di tipo 2 (T2D), è stata condotta un'analisi osservazionale retrospettiva utilizzando i dati del registro canadese LMC Patient Registry.

L'LMC Patient Registry è una banca dati di uno dei più grandi gruppi di endocrinologia a livello globale, il LMC Diabetes & Endocrinology. In Canada vi sono 9 cliniche LMC, per un totale di circa 29.000 pazienti diabetici trattati. Il registro contiene informazioni mediche relative a tutti i pazienti curati da clinici afferenti all'LMC, incluse informazioni sociodemografiche, anamnesi, prescrizioni ed analisi di laboratorio.

Lo studio ha incluso tutti i pazienti con diagnosi clinica di T2D da almeno 6 mesi ed almeno una prescrizione di dapagliflozin tra gennaio 2015 e gennaio 2016. La prima prescrizione di dapagliflozin è stata considerata la medication index date; i 4 mesi che hanno preceduto la medication index date sono stati, invece, identificati come preindex date (tempo al basale).

Dalla medication index date, il tempo di follow-up è variato dai 3 ai 6 mesi ( $\pm 6$  settimane). L'obiettivo primario dello studio è stata la valutazione del cambiamento dei valori di HbA1c, mentre sono rientrati tra gli obiettivi secondari la valutazione dei cambiamenti di: peso corporeo, pressione arteriosa, indice di massa corporea (BMI), glicemia a digiuno (FPG), velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), valori di sodio e potassio, alanina aminotransferasi (ALT), profilo lipidico e proporzione di pazienti con patologia renale diabetica. Sono stati, infine, valutati la proporzione di pazienti che ha raggiunto una perdita di peso corporeo  $\geq 5\%$ , l'incidenza di ipoglicemia grave e non, l'interruzione della terapia con dapagliflozin e predittori clinici dei cambiamenti in HbA1c, peso corporeo e pressione arteriosa.

Lo studio ha arruolato complessivamente 1.520 pazienti (età media:  $57,6 \pm 9,8$  anni; 40% di etnia caucasica). Tra il tempo basale e il follow-up, è stata riscontrata una diminuzione statisticamente significativa dei livelli di HbA1c del  $-0,9 \pm 1,3\%$  ( $9,8 \pm 14,2$  mmol/mol) ( $P < 0,01$ ). Nel corso del follow-up, il 27% dei pazienti ha raggiunto livelli di HbA1c di  $\leq 7,0\%$  rispetto al 7% dei pazienti al basale. Il peso corporeo è risultato significativamente inferiore al follow-up ( $-2,2 \pm 3,1$  kg;  $P < 0,01$ ) e il 18% dei pazienti ha raggiunto una significativa riduzione di peso  $\geq 5\%$  rispetto al peso corporeo al basale. Vi è stata, inoltre, una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica ( $-3,7 \pm 14,4$  mmHg) e diastolica ( $-1,3 \pm 9,2$  mmHg) ( $P < 0,01$ ). Rispetto al basale, è stato riscontrato un significativo miglioramento nei valori di BMI, FPG, colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, colesterolo HDL, colesterolo non-HDL, ALT e nella proporzione di pazienti con microalbuminuria ( $uACR \geq 2,0$  mg/mmol) ( $P < 0,01$ ). Vi è stata, infine, una minima riduzione di eGFR ( $0,5 \pm 9,1$  mL/min/ $1,73m^2$ ,  $P = 0,03$ ) e della creatinina ( $1,6 \pm 8,5$   $\mu$ mol/L,  $P < 0,01$ ).

Elevati livelli basali di HbA1c, breve durata del T2D, sesso maschile e perdita superiore di peso corporeo sono risultati i fattori predittivi associati ad una significativa riduzione di HbA1c nel corso del follow-up. La riduzione media, corretta per i fattori di confondimento, di HbA1c nei pazienti che assumevano dapagliflozin e metformina è risultata significativamente maggiore rispetto alla stessa media in pazienti che assumevano dapagliflozin, insulina e metformina ( $0,96\%$  vs  $-0,53\%$ ) ( $P < 0,01$ ). Altre tre variabili, alto peso corporeo al basale, lunga durata del T2D ( $P < 0,05$ ) e l'assenza di patologia renale cronica al basale, sono risultati fattori predittivi del cambiamento del peso corporeo nel corso del follow-up. L'aggiunta di dapagliflozin alla metformina è stata associata ad una riduzione significativamente maggiore del peso corporeo rispetto ai pazienti che assumevano dapagliflozin, insulina e metformina ( $-2,6$  kg vs  $-1,6$  kg) ( $P < 0,01$ ). Infine, elevati valori basali di pressione arteriosa sistolica, un notevole cambiamento di peso, l'assenza di una precedente terapia antipertensiva e l'assenza di anamnesi di ipertensione sono risultati associati ad una riduzione significativamente maggiore di pressione arteriosa sistolica nel corso del follow-up.

Al basale ed al follow-up, i pazienti assumevano, rispettivamente, una media di  $2,8 \pm 1,0$  e  $2,5 \pm 0,9$  farmaci antidiabete (metformina [93%], inibitori della dipeptidil peptidasi-4 [DPP-4i, 59%] e sulfaniluree [49%]) e di  $1,3 \pm 1,1$  e  $1,2 \pm 1,0$  farmaci antipertensivi (ACE inibitori [41%], antagonisti del recettore dell'angiotensina [28%]). Al basale ed al follow-up, l'87% dei pazienti assumeva una statina (rosuvastatina [56%] e atorvastatina [28%]), mentre il 9,5% assumeva farmaci ipolipemizzanti (ezetimibe [7%] e fibrati [2%]).

L'incidenza di ipoglicemia grave e non è risultata bassa; complessivamente 303 pazienti hanno sospeso la terapia con dapagliflozin entro i primi 6 mesi di studio.

I risultati di questa analisi retrospettiva confermano i dati degli studi clinici registrativi in relazione ai miglioramenti clinicamente significativi che si associano al dapagliflozin sugli outcome controllo glicemico, peso corporeo e pressione arteriosa. I pazienti trattati con dapagliflozin hanno, inoltre, presentato significative riduzioni del BMI, FPG, lipidi e ALT.

L'obiettivo principale nel trattamento del T2D è il raggiungimento di valori di HbA1c  $\leq 7,0\%$ . In questo studio la proporzione di pazienti che ha raggiunto tale target è aumentata dal 7% al basale al 27% al *follow-up*. Al contempo, la proporzione di pazienti con ridotto controllo glicemico ( $HbA1c > 9,0\%$ ) si è ridotta dal 31% al basale al 10% al *follow-up*. Le riduzioni osservate in termini di pressione arteriosa sistolica e diastolica sono simili a quelle riportate in diversi studi clinici, incluso uno studio di coorte condotto in UK. Al contrario, la significativa riduzione dei livelli di colesterolo LDL e colesterolo totale non è confermata da altri studi clinici, che riportano, invece, un aumento di tali parametri. Infine, recenti evidenze scientifiche

suggeriscono che la perdita di peso che si associa a dapagliflozin è da correlare alla riduzione della massa grassa, del tessuto adiposo viscerale e del tessuto adiposo sottocutaneo.

Se, da un lato, il principale punto di forza dello studio è rappresentato dalla fonte dati utilizzata, che fornisce informazioni cliniche dettagliate ed aggiornate sui pazienti affetti da diabete, dall'altro vi sono una serie di limiti, quali la mancata valutazione della *compliance* al trattamento e la sottostima del tasso di sospensione della terapia.

In conclusione, il presente studio fornisce ulteriori evidenze a supporto dell'efficacia del dapagliflozin nel miglioramento del controllo glicemico, del peso corporeo e della pressione arteriosa in pazienti con T2D in un contesto clinico di *real life*.

**Conflitti di interesse:** lo studio è stato finanziato da AstraZeneca. Gli autori R.A. ed N.G. dichiarano di aver ricevuto grants da aziende farmaceutiche; non vi sono conflitti di interesse per R.E.B.

**Riferimento bibliografico:** Brown RE, Gupta N, Aronson R. Effect of Dapagliflozin on Glycemic Control, Weight, and Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes Attending a Specialist Endocrinology Practice in Canada: A Retrospective Cohort Analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Aug 22.

### Evidenze sull'utilizzo e la sicurezza degli inibitori della pompa protonica e degli antagonisti dei recettori H2 dell'istamina in pazienti pediatrici: uno studio osservazionale di coorte

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Il reflusso gastroesofageo è un disturbo molto diffuso nella popolazione pediatrica, in particolar modo tra i neonati. Sebbene tale condizione nella maggior parte dei neonati sani di 12-14 mesi di età si risolve spontaneamente, alcuni bambini, invece, sviluppano la malattia da reflusso gastroesofageo sintomatico (MRGE). Tale condizione patologica risulta una problematica crescente tra i bambini, soprattutto nel primo anno di vita e durante l'adolescenza. Secondo uno studio inglese, l'incidenza della MRGE nei bambini risulta pari a 0,84 per 1000 anni/persona (in particolare 1,48 per 1000 anni/persona tra i bambini di 1 anno e 2,26 e 1,75 per 1000 anni/persona rispettivamente per le ragazze e i ragazzi di età compresa tra 16 e 17 anni). La diagnosi e la gestione della MRGE in pazienti pediatrici possono risultare complessi, in quanto, la sintomatologia con cui tale patologia si presenta in tali pazienti può variare notevolmente, non soltanto rispetto a quelli adulti, ma anche tra i diversi gruppi di età pediatrica, risultando, pertanto, spesso di difficile interpretazione. Se infatti i pazienti più piccoli (di età compresa tra 1-6 anni) tendono a manifestare tale patologia con rifiuto alimentare, rigurgito e dolore addominale, quelli di età compresa tra i 6 e 17 anni tendono a riportare rigurgito o vomito, tosse e dolore epigastrico o bruciore di stomaco. Con la crescita, i sintomi predominanti diventano, invece, bruciore di stomaco e reflusso, così come negli adulti. L'obiettivo del trattamento della MRGE nei bambini è quello di alleviare la sintomatologia, trattare l'esofagite e prevenire le possibili complicazioni. Sebbene alcuni approcci comportamentali e suggerimenti riferiti alla dieta e alla posizione possono risultare sufficienti per la gestione dei sintomi più lievi, in pazienti che, invece, mostrano sintomi più fastidiosi risulta spesso necessario il trattamento con farmaci in grado di ridurre l'acidità gastrica, quali gli antagonisti del recettore H2 dell'istamina (aH2) o gli inibitori di pompa protonica (IPP). Relativamente ai profili di sicurezza di tali trattamenti ben poco è noto in ambito pediatrico. Alcuni studi suggeriscono tra i possibili rischi la potenziale associazione tra IPP e un aumento del rischio di infezioni gastrointestinali o del tratto respiratorio. Tuttavia, le dimensioni limitate di tali studi riferiti a pazienti di età pediatrica suggeriscono la necessità di ulteriori trials ben strutturati e opportuni studi osservazionali.

Pertanto, obiettivo primario di questo studio di coorte è stato l'analisi delle caratteristiche dei pazienti pediatrici cui sono stati prescritti per la prima voltaesomeprazolo o un altro IPP o un aH2 in ambito di assistenza primaria. Ulteriore obiettivo è stato valutare la comparsa di diversi outcomes di sicurezza considerati clinicamente rilevanti nel corso di 18 mesi di follow-up.

A tal fine sono stati utilizzati dati presenti in The Health Improvement Network (THIN), database di assistenza primaria, validato per la ricerca farmacoepidemiologica, che contiene informazioni relative a 3,9 milioni di pazienti (circa il 6% della popolazione britannica) e che risulta rappresentativo della complessiva popolazione in termini di età, sesso e posizione geografica. Tale database contiene informazioni inserite da medici di assistenza primaria relative a dati demografici dei pazienti, diagnosi e prescrizioni mediche con relative indicazioni terapeutiche, rinvii a specialisti, ricoveri ospedalieri e risultati di test laboratorio. In tale studio sono stati inclusi i bambini e gli adolescenti di età 0–18 anni ai quali, tra il 1° ottobre 2009 e il 30 settembre 2012, è stato prescritto per la prima volta un farmaco per ridurre l'acidità gastrica, inseriti nel THIN database e presi in cura da un medico di assistenza primaria da almeno un anno. Questi ultimi criteri di inclusione, potenzialmente restrittivi per i bambini di età < 1 anno, sono stati applicabili considerando che più del 90% dei bambini sono inseriti nel database THIN entro il primo mese dalla nascita e che tale percentuale aumenta fino al 98% entro i 2 mesi di vita. I pazienti inclusi nello studio sono stati, pertanto, categorizzati in tre coorti in base al trattamento loro prescritto (index drug): esomeprazolo (n=24), un altro IPP (quali lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo; n=8148) o un aH2 (ad esempio cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina; n=7984). La data della prima prescrizione medica per uno di questi farmaci è stata considerata come index date. Inoltre, i bambini sono stati ulteriormente categorizzati come "naive" o "non-naive", rispettivamente, in base all'assenza o alla presenza di precedenti prescrizioni mediche per altri farmaci inibenti l'acidità gastrica. Al fine di determinare l'incidenza dei diversi outcome di sicurezza considerati in tale studio come clinicamente rilevanti, quali trombocitopenia, angioedema, polmonite, gastroenterite, ridotta crescita, convulsioni, disabilità dell'apprendimento e dello sviluppo e nefrite acuta interstiziale, le coorti sono state seguite per un periodo di follow-up fino a 18 mesi dopo il periodo di arruolamento nello studio. Per ogni paziente sono stati registrati età, sesso e indice di massa corporea all'index date, così come le dosi iniziali del farmaco prescritto, la durata prevista del trattamento (definita come numero di giorni di fornitura della prescrizione medica più ulteriori 15 giorni; se alla fine di tale periodo non è stata emessa un'ulteriore prescrizione, il farmaco è stato considerato sospeso), l'indicazione terapeutica per cui il farmaco è stato prescritto (quale bruciore di stomaco MRGE-correlato, ulcera peptica, sintomi correlati al tratto gastrointestinale superiore, gastroprotezione per l'uso concomitante di farmaci anti-infiammatori non steroidei [FANS], o sconosciuto), nonché le eventuali comorbidità presenti. È stato, inoltre, determinato il numero di prescrizioni per l'index drug e quelle successive per differenti farmaci acido-soppressori nel primo anno successivo all'ingresso nello studio. Inoltre, per assicurare che uno stesso bambino non fosse presente in più coorti, è stato considerato solo il primo ingresso in una delle 3 coorti. Per ogni outcome di sicurezza validato è stata stimata l'incidenza in ogni coorte di studio, anche rispetto all'utilizzo più o meno recente di un farmaco acido-inibente. Dai risultati di tale studio è emerso che la maggior parte dei pazienti inseriti nelle coorti di trattamento con altri IPP (n=7620; 93,5%) e aH2 (n=7784; 98,5%) sono stati categorizzati come naive al trattamento acido-inibente, mentre più della metà dei pazienti trattati con esomeprazolo sono risultati non-naive (n=13; 54,2%). Inoltre, le coorti di trattamento con IPP (esomeprazolo e altri IPP) erano costituite soprattutto da pazienti di sesso femminile e di età maggiore rispetto a quelli della coorte trattata con aH2. Le comorbidità registrate più frequentemente in pazienti delle coorti trattate con IPP (esomeprazolo e altri IPP) sono state precedenti malattie infettive o parassitarie (n= 23; 95,8% e n=7174; 88,0% rispettivamente), malattie gastrointestinali (n=19; 79,2% e n=5575; 68,4%) e respiratorie (n=18; 75,0% e n=6294; 77,2%). Tali comorbidità allo stesso modo sono state quelle più ampiamente riportate tra i pazienti trattati con aH2 (malattie infettive o parassitarie, n=5070 (64,1%); condizioni gastrointestinali, n=4734 (59,9%); condizioni respiratorie, n=3916 (49,5%)). Oltre la metà dei pazienti in ciascuna delle tre coorti nell'anno successivo l'inizio dello studio hanno ricevuto solo una prescrizione medica per il loro index drug (esomeprazolo, n = 13 [54,2%]; altri IPP, n = 4797 [58,9%]; aH2, n = 4778 [60,4%]). Nella coorte altri IPP, omeprazolo (79,4%) è stato il farmaco più frequentemente prescritto, seguito da lansoprazolo (20,3%); invece la ranitidina è risultato l'aH2 più comunemente prescritto (99,2%) nella relativa coorte di riferimento. In circa la metà dei pazienti, la durata del trattamento nelle coorti di esomeprazolo e di altri IPP è stata di 16–30 giorni, mentre in quella aH2 è stata <16 giorni. Trattamenti di lunga durata (oltre 3 mesi) sono stati registrati nel 12,5% (n = 3) dei pazienti della coorte di esomeprazolo e nel 9,6% (n = 783) della coorte altri IPP, mentre tale percentuale è risultata inferiore tra i

pazienti della coorte aH2 (n = 353; 4,5%). Le indicazioni principali per i pazienti trattati con esomeprazolo, così come per quelli trattati con altri IPP, sono stati sintomi gastrointestinali, quali dolore addominale, dispepsia, nausea, vomito, flatulenza, disfagia, iperacidità, dolore toracico o rigurgito (rispettivamente n = 12; 50,0% e n=3851;47,3%), seguiti da bruciore di stomaco MRGE-correlato (rispettivamente n=9; 37,5% e n=1757; 21,6%). Invece, le indicazioni principali per i pazienti della coorte aH2 sono state bruciore di stomaco MRGE-correlato (n=3320; 42,0%) seguita da altri sintomi gastrointestinali (n = 2585; 32,7%). Rispetto ai trattamenti concomitanti, gli antiacidi sono stati maggiormente utilizzati dai pazienti trattati con aH2 (n=2444; 30,9%) rispetto a quelli trattati con altri-IPP (n = 822; 10,1%) e con esomeprazolo (n=2; 8,3%). Invece, i procinetici sono stati i farmaci concomitanti più utilizzati tra i pazienti trattati con esomeprazolo (n=4; 16,7%) rispetto a quelli trattati con altri IPP e con aH2 (rispettivamente 2,8% [n = 232] e 2,2% [n = 175]). Infine, durante il periodo di follow-up, complessivamente sono stati registrati 285 outcome di sicurezza predefiniti e di questi il più frequente è stato la gastroenterite (n = 98; 34,4%), seguita da convulsioni/crisi convulsive (n = 77; 27,0%) e polmonite (n=53; 18,6%); in particolare, questi eventi avversi sono stati riportati nella coorte dei soggetti trattati con altri IPP. Infine, nella coorte in trattamento con aH2 è stato riscontrato un maggior numero di outcome di sicurezza rispetto al gruppo altri-IPP (n=193 vs 92); in particolare sono stati riportati 62 casi di gastroenteriti (32,1%), 56 convulsioni/crisi convulsive (29,0%), 37 di ritardo della crescita (19,2%) e 32 casi di polmonite (16,6%).

I risultati dello studio hanno evidenziato che esomeprazolo, seppur noto che negli adulti fornisca un controllo più efficace dell'acidità gastrica rispetto agli altri IPP e che nei bambini tale farmaco si è mostrato efficace e ben tollerato, sorprendentemente a quanto atteso, è risultato meno frequentemente prescritto per la prima volta in pazienti pediatrici rispetto ad altri IPP e aH2. Sebbene ciò abbia limitato le analisi che potevano essere condotte sulla coorte esomeprazolo, i dati di tale studio hanno evidenziato un maggior numero di outcome di sicurezza durante il periodo di follow-up fra i pazienti trattati con aH2 rispetto a quelli trattati con IPP.

I limiti di tale studio sono correlati alle informazioni che non risultano presenti nel THIN database, in particolare l'utilizzo dei farmaci over-the-counter (OTC) e l'aderenza del paziente al trattamento. Inoltre, sarebbe stato utile valutare i dosaggi utilizzati nei bambini correlati al loro peso, tuttavia nel THIN le informazioni relative al peso dei bambini sono limitate. Nel complesso, la scarsa disponibilità di studi pediatrici in tale area terapeutica dimostra che vi è ancora un chiaro bisogno di ulteriori ricerche per poter meglio comprendere l'efficacia e la sicurezza degli IPP nei pazienti pediatrici.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di aver ricevuto fondi o onorari da parte di aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** farmaci inibenti l'acidità gastrica, reflusso gastroesofageo, bambini, sicurezza del farmaco, farmacoepidemiologia, The Health Improvement Network (THIN).

**Riferimento bibliografico:** A. Ruigómez, S. Johansson, P. Nagy & L. A. García Rodríguez (2017): Utilization and safety of proton-pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in children and adolescents: an observational cohort study, Current Medical Research and Opinion.

## **Trattamento dell'ictus endovascolare in pazienti con oltre 80 anni. Evidenze dalla pratica clinica**

*A cura del Prof. Domenico Motola*

Studi precedenti suggeriscono che gli esiti clinici dopo ictus ischemico tendano ad essere peggiori nei pazienti anziani. I benefici della trombolisi endovenosa è stato confermato in questa fascia d'età dallo studio clinico Third International Stroke Trial che appunto dimostrò l'associazione tra trombolisi e miglioramento degli esiti clinici. Molti di questi studi tuttavia

utilizzavano vecchie tecniche di riperfusione. L'avvento di nuove metodiche come la trombectomia con stent (*stent retriever-based thrombectomy*, SRT) ha rivoluzionato il trattamento acuto dell'occlusione di vasi di grosso calibro (*Large vessel occlusion*, LVO), consentendo una più efficace ricanalizzazione e riperfusione tissutale. Tuttavia le evidenze riguardanti l'efficacia della SRT negli anziani sono ancora controverse.

L'obiettivo del presente studio è di analizzare l'efficacia e la sicurezza del trattamento endovascolare negli ottuagenari e confrontare i dati con quelli di una coorte di pazienti più giovani.

### **Disegno dello studio**

È stato eseguito uno studio osservazionale prospettico di tutti i pazienti consecutivi affetti da ictus ischemico con LVO trattati con SRT tra il mese di gennaio 2015 e settembre 2016. I pazienti erano eleggibili per trombolisi endovenosa concomitante secondo i criteri delle linee guida della *European Stroke organisation*, senza ritardo circa l'inizio della trombectomia meccanica. Non era previsto limite superiore di età per l'arruolamento. Ciascun paziente veniva sottoposto ad angiografia TAC per documentare la LVO. Sono stati quindi raccolti dati al basale, sul tipo di procedura, dati di esito e di sicurezza. Questi includevano i dati demografici, la presentazione clinica (mediante la *National Institutes of health Stroke Scale*, NIHSS), disabilità pre-ictus (mediante la *modified Rankin scale*, mRs) intervallo di tempo tra inizio dei sintomi e avvio dei trattamenti, ricanalizzazione, mortalità e disabilità al follow-up ecc.

### **End-point**

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi (età inferiore-uguale a 80 anni e superiore di 80 anni) e sono stati previsti due esiti a 90 giorni, *excellent outcome* (mRs di 0-1) e *good outcome* (mRs, 0-2). Per valutare l'impatto dell'età sugli esiti è stato calcolato l'odds ratio.

### **Risultati**

Sono stati arruolati 141 pazienti, di cui 35 pazienti (24,8%) con oltre 80 anni. L'età media era di 84 e 65 anni, rispettivamente nei due gruppi. Le caratteristiche di base, compresi i punteggi NIHSS, non differivano tra i due gruppi. In totale, il 43,4% dei pazienti con età ≤ a 80 anni e il 25,7% dei pazienti con oltre 80 anni hanno raggiunto un *excellent outcome* a 3 mesi di follow-up. Per quanto riguarda il *good outcome*, questo è stato raggiunto dal 60% dei pazienti del gruppo dei più anziani e dal 65,1% dei più giovani. L'OR per l'esito eccellente è stato pari a 0,452 ( $p = 0,067$ ) mentre per l'esito buono è stato pari a 0,804 ( $p = 0,587$ ).

### **Discussione**

Nel periodo di osservazione del presente studio, circa il 25% dei pazienti trattati aveva più di 80 anni. Con il progressivo invecchiamento della popolazione, è prevedibile che nel giro di pochi anni questa percentuale aumenti considerevolmente. I dati del presente studio indicano che il 60% dei pazienti con oltre 80 anni ha raggiunto un *good outcome* al follow-up e il 25,7% di questi un *excellent outcome*. I dati indicano quindi che se l'obiettivo della SRT è l'esito eccellente, questo è meno probabile nei pazienti più anziani rispetto all'esito buono. Ciò consente di affermare che l'età rappresenta un fattore prognostico sugli esiti di per sé, anche se i benefici della trombectomia anche negli ottuagenari sono ormai consolidati. Il tasso di mortalità a 3 mesi della presente coorte è stato pari al 14,3%, inferiore a dati di letteratura variabili dal 47 al 54%. Ciò potrebbe essere ascrivibile a una più selettiva scelta dei pazienti. Il tasso di rivascolarizzazione dello studio è pari ai dati di letteratura in entrambi i gruppi di età. Anche dal punto di vista della sicurezza i dati dello studio indicano, al pari di altri già pubblicati, che non sono stati osservati differenze significative nei tassi di emorragia intracranica tra i due gruppi di pazienti.

In conclusione, pur con alcuni limiti dichiarati, il presente studio dimostra che il 60% dei pazienti con oltre 80 anni torna a uno stato di indipendenza funzionale dopo 3 mesi dalla SRT. L'età è un fattore prognostico ma i pazienti ottuagenari non devono essere esclusi dalla SRT solo in base all'età. Oltre all'efficacia e alla sicurezza bisogna valutare anche il rapporto costo-efficacia di questo tipo di intervento.

**Parole chiave**

Ictus, trombectomia, età, esito.

**Conflitti d'interesse**

Non presente una dichiarazione sul conflitto di interessi.

**Riferimento bibliografico**

Sofia Figueiredo, Andreia Carvalho, Marta Rodrigues, André Cunha, Ludovina Paredes, Henrique Costa, Pedro Barros, Tiago Gregório, Manuel Ribeiro, Sérgio Castro, and Miguel Veloso. Endovascular Stroke Treatment of Patients Over 80 Years Old: Cumulative Evidence from the "Real World". Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2017 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.020>.

---

**SIF FARMACI IN EVIDENZA**

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

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Benedetta Ferrara Dott.ssa Maria Teresa Galiulo (Università di Pisa) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Cristina Scavone Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

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

---

## RICEZIONE NEWSLETTER

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

---

---