



## Newsletter numero 230 del 01.04.2018

**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

- Studiare nuovi antibiotici per le infezioni resistenti ai farmaci: i pazienti di oggi stanno pagando per futuri benefici non provati?
- Effetti dei farmaci gastroprotettori per la prevenzione e il trattamento dell'ulcera peptica e delle sue complicanze: una meta-analisi di studi randomizzati
- Efficacia e sicurezza dell'opicapone nel trattamento della malattia di Parkinson
- Utilizzo di statine e raggiungimento di livelli lipidemici a target in pazienti a rischio cardiovascolare elevato e molto-elevato: dati dalla medicina generale italiana. Insights from Italian general practice
- EFFICACIA E SICUREZZA DEL GINSENG AMERICANO IN PAZIENTI DIABETICI-Trial clinico in doppio cieco, randomizzato e di cross-over
- Quadruplicare la dose di glucocorticoidi inalatori per fermare l'esacerbazione dell'asma

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

- Studio clinico randomizzato che valuta le complicazioni e la rimozione dovuta a complicanza di dispositivi Power-Injectable o non-Power-Injectable totalmente impiantabili con accesso venoso su braccio tra pazienti affetti da cancro
- EndoBarrier®: un sicuro ed efficace trattamento per l'obesità ed il diabete di tipo 2?
- Accuratezza, accettabilità da parte dell'utilizzatore e valutazione della sicurezza del sistema di monitoraggio FreeStyle Libre Flash Glucose, quando usato da donne diabetiche in gravidanza

**Studiare nuovi antibiotici per le infezioni resistenti ai farmaci: i pazienti di oggi stanno pagando per futuri benefici non provati?**

A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara

Lo sviluppo di farmaci che possano migliorare l'efficacia delle terapie convenzionali per le infezioni gravi, potrebbe offrire benefici per i pazienti, combattendo la resistenza agli antibiotici che viene sviluppata nel tempo.

Molti dei nuovi antibiotici però non hanno dimostrato un'efficacia superiore negli studi clinici.

Una *review* che investigava i farmaci approvati dalla US Food and Drug Administration (FDA) dal 2009 al 2015 ha mostrato 8 nuovi antibiotici indicati per malattie gravi e pericolose per la vita, di cui 7 approvate solamente in base all'evidenza di efficacia non inferiore rispetto ai vecchi farmaci.

Le recenti indicazioni della FDA supportano i risultati di non inferiorità nei pazienti con trattamenti efficaci per presumere esiti superiori nei pazienti senza opzioni efficaci.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se vi siano farmaci ritenuti "non inferiori" oggi, ma che possano diventare "superiori" domani. Inoltre, si è voluto valutare se le ipotesi di non inferiorità esponano i pazienti con infezioni gravi curabili ad un aumentato rischio di danno, consentendo l'immissione sul mercato di antibiotici sperimentali meno efficaci.

Le controversie sullo sviluppo della resistenza agli antibiotici spesso si focalizzano sui biomarcatori dell'attività biologica *in vitro*, assumendo che questi riflettano gli esiti dei pazienti. La resistenza *multidrug* è spesso descritta come una diminuzione dell'attività biologica *in vitro* in seguito a trattamento con diverse classi di farmaci senza considerare le restanti terapie efficaci. Quando non esistono trattamenti efficaci, il bisogno clinico fa sì che un farmaco risulti più efficiente nel ridurre morbidità o mortalità rispetto agli standard di cura. Per i pazienti con infezioni gravi, gli standard etici richiedono l'uso di antibiotici già approvati come farmaci di controllo, siccome la randomizzazione a placebo esporrebbe i pazienti ad un aumentato rischio di malattia o morte.

Le linee guida negli USA ed in Europa hanno definito gli studi di non inferiorità come l'approccio principale per sviluppare evidenza per essere approvati.

Il razionale per formulare ipotesi di non inferiorità è ben noto: nuovi interventi possono riportare una superiorità bassa o nulla rispetto alle terapie esistenti, ma poiché non sono peggiori, possono essere interessanti perché meno tossici, meno invasivi, meno costosi, richiedono dosi inferiori e migliorano la qualità della vita. Tuttavia, questo razionale viene applicato raramente agli antibiotici da sperimentare. Il razionale piuttosto è che questi antibiotici avranno efficacia superiore in popolazioni diverse da quelle studiate, senza aspettative di non efficacia.

L'esperienza ha mostrato che gli studi di non inferiorità normalmente non si focalizzano sugli organismi resistenti ai farmaci. Solo uno dei 72 protocolli di studio ha fornito un razionale di accettabilità per le approvazioni degli antibiotici dal 1991 al 2011. Nessuno degli studi ha delineato ipotesi o riportato valutazioni di non efficacia. Piuttosto che esaminare ciò, gli investigatori utilizzano questi studi per facilitare l'immissione di nuovi antibiotici sul mercato e fornire incentivi alle compagnie farmaceutiche. Gli studi di non inferiorità non possono mostrare che due interventi siano esattamente uguali, e i risultati spesso non considerano tutto perché gli studi spesso sono troppo piccoli per mostrare inferiorità statistica.

L'idea che i farmaci non inferiori nei pazienti di oggi porteranno ad un'efficacia superiore nei pazienti di domani rimane controversa perché questa popolazione di pazienti non è stata studiata. Inoltre, ci sono molte ragioni per pensare che questa predizione non sia vera.

I futuri benefici attesi sono basati su biomarcatori dell'attività biologica *in vitro*, ma questa può non riflettere direttamente i benefici dei pazienti. Nuovi farmaci con buona attività *in vitro* hanno riportato una più alta mortalità o una ridotta efficacia rispetto ai farmaci vecchi, negli studi clinici. I fattori dei pazienti sono importanti. Quelli che presentano resistenza sono di solito più anziani, più gravi e con una maggiore incidenza di insufficienza renale rispetto agli altri.

Recentemente, gli antibiotici studiati nei pazienti suscettibili ad infezioni sono risultati meno efficaci nei pazienti con insufficienza renale.

I farmaci che possono essere meno efficaci negli studi di non inferiorità possono essere meno efficaci nei pazienti più gravi non studiati.

Infine, il disegno, l'analisi e l'interpretazione dei risultati di non inferiorità si applicano solo ai pazienti in cui l'intervento di controllo è efficace. I farmaci meno efficaci possono ancora indurre resistenza ad altri farmaci efficaci, peggiorando il problema della resistenza che dovevano migliorare.

Gli studi di non inferiorità considerano i pazienti con opzioni terapeutiche efficaci come surrogati per futuri pazienti senza opzioni efficaci. Il rapporto rischio-beneficio in queste due popolazioni dovrebbe essere molto differente, poiché i pazienti senza opzioni possono accettare meglio il rischio di danno rispetto agli altri. Dunque ciò fa nascere questioni etiche nella selezione di partecipanti alla ricerca per gli studi di non inferiorità. La dichiarazione di Helsinki richiede attenzione non solo negli studi placebo-controllati ma anche nell'espone i pazienti ad interventi meno efficaci rispetto agli standard di cura. Anche l'FDA ritiene sia importante considerare se un nuovo prodotto sia meno efficace delle terapie alternative disponibili, quando la minor efficacia può rappresentare un pericolo per il paziente.

Le ipotesi di non inferiorità sono etiche in alcune situazioni. Comunque non sono etiche per gli studi di trattamento per le infezioni acute e pericolose per la vita che hanno terapie efficaci.

Anche se gli antibiotici correnti sono stati approvati dopo gli studi di non inferiorità, il record di tre decenni di approvazioni di antibiotici, studi primari o di non inferiorità, è meno favorevole: di 61 antibiotici approvati tra il 1980 e il 2009, 26 sono stati ritirati nel 2013, o per le poche vendite o per problemi di sicurezza ed efficacia.

Recentemente, i centri Medicare e Medicaid Services, che hanno fornito assicurazione sulla vita a circa 100 milioni di americani, ha negato ciò alla dalbavancina, citando mancanza di evidenza clinica di miglioramento sostanziale nell'efficacia rispetto a farmaci più vecchi.

L'"US 21st Century Cures Act", firmato a dicembre 2016, ha dato all'FDA il permesso di etichettare nuovi farmaci per i pazienti con opzioni limitate o nulle. Risulta però difficile vedere come questo avesse influenza sullo scetticismo sui prezzi, dato che i farmaci con dati promettenti possono fallire e non mostrare benefici per i pazienti nelle fasi più avanzate degli studi clinici.

Solo le ipotesi di superiorità possono determinare se nuovi antibiotici incontrino il bisogno medico dei pazienti con infezioni resistenti ai farmaci che non hanno al momento opzioni di trattamento. I centri per il controllo e la prevenzione della malattia stimano che 2 milioni di persone annualmente sono infettate con patogeni resistenti solo negli USA, portando a circa 23000 morti.

Molte persone muoiono per altre condizioni complicate da infezioni resistenti agli antibiotici. Questi numeri dovrebbero essere una fonte sufficiente di pazienti da studiare. Se queste popolazioni sono difficili da trovare ed arruolare, allora bisognerebbe aumentare l'investimento nelle infrastrutture degli studi clinici nei luoghi dove la resistenza è prevalente, attraverso la rete Multi-Drug Resistant Organism (MDRO), una collaborazione all'interno del Gruppo degli Istituti Nazionali della Resistenza Antibatterica sulla Salute (ARLG). Un altro approccio per aumentare i partecipanti è condurre lo studio in molti luoghi. Le strategie di pre-arruolamento, come il consenso informato precoce nei pazienti a rischio di infezioni resistenti, possono anche aiutare nell'arruolamento.

La superiorità di farmaci efficaci in studio può essere mostrata con pochi partecipanti arruolati nelle situazioni in cui vi siano patogeni resistenti poiché gli indici di morte sono superiori.

L'ARLG ha recentemente condotto uno studio osservazionale in circa 140 pazienti che ha riportato un'aumentata mortalità indotta da un nuovo antibiotico rispetto ad un vecchio; questo potrebbe essere confermato in piccoli studi randomizzati.

24 pazienti arruolati sarebbero necessari per uno studio ben condotto su un nuovo farmaco che diminuisca la mortalità con efficacia simile alla penicillina rispetto al placebo in studi clinici precoci: se 9 su 12 pazienti sopravvivono con il nuovo farmaco rispetto a 4 su 12 con lo standard di cura ( $P=0.03$ ).

Inoltre, non sono richiesti molti database di sicurezza quando il beneficio è una maggiore sopravvivenza in pazienti senza opzioni terapeutiche. Gli studi di superiorità non sono soggetti a restrizioni che riducono la fattibilità degli studi di non inferiorità.

L'esistenza di terapie efficaci non rimanda alle ipotesi di non inferiorità. Gli studi di superiorità possono utilizzare dei controlli attivi. Negli studi randomizzati in cieco, nuovi farmaci vengono aggiunti alla migliore terapia standard e confrontati con la terapia standard più placebo.

Questo disegno è utilizzato in oncologia, dove la resistenza ai farmaci è frequente. Interventi su nuovi meccanismi di azione come i modulatori della risposta immunitaria devono essere valutati negli studi di superiorità con gli antibiotici convenzionali. Gli studi di non inferiorità potrebbero di conseguenza ritardare uno studio appropriato e la valutazione di questi nuovi interventi.

Gli studi di non inferiorità rafforzano la mancanza di incentivi per sviluppare procedure diagnostiche appropriate poiché l'inaccurata diagnosi può minimizzare le differenze osservate tra gli interventi, rendendo migliori gli studi di non inferiorità. L'enfasi sull'identificazione di biomarcatori per gli studi di superiorità in oncologia ha aiutato a selezionare i pazienti che ne beneficiano, escludendo i pazienti ad alto rischio di tossicità.

Vi è un bisogno crescente di sviluppare nuovi trattamenti efficaci per le malattie infettive causate da batteri resistenti *multidrug*. Nuovi trattamenti dovrebbero mostrare benefici per i pazienti, non solo attività contro gli organismi, e l'obiettivo dello sviluppo di farmaci dovrebbe essere quello di aiutare sia i pazienti di oggi che quelli futuri. I regolatori dovrebbero quindi insistere su studi di superiorità ben disegnati, eseguiti e potenziati nei pazienti che non hanno opzioni terapeutiche efficaci ed in cui il rapporto rischio-beneficio è giustificabile.

**Parole chiave:** resistenza multidrug, studi di non inferiorità, antibiotici

**Conflitto di interessi:** Gli autori hanno letto e compreso il regolamento BMJ sulla dichiarazione di interessi e dichiarano i seguenti: ASK è un membro del programma di ricerca collaborativa nella legge dell'innovazione biomedica all'università di Copenhagen (che è supportata da fondi NNF17SA027784 dalla fondazione Novo Nordisk) ed è finanziato dalla fondazione Laura e John Arnold, con fondi aggiuntivi dal programma di Harvard nella scienza terapeutica e nella fondazione Engelberg. Lui ha ricevuto fondi dall'ufficio FDA dei farmaci generici e la divisione della comunicazione sanitaria (2013-6). SRE è un membro del gruppo della resistenza antibatterica finanziato dall'istituto nazionale di allergia e malattie infettive, istituti nazionali di sanità; è stato consulente per Roche, Pfizer, Takeda, Novartis, Merck, Achaogen, Cubist, GSK, Amgen, Boeringer-Ingelheim, Sunnovion, Taris, Alcon, Chelsea, Mannkind, QRx Pharma, Genentech, Auspex, Affymax e FzioMed; ha ricevuto onori dall'associazione americana di statistica, la società per gli studi clinici, l'FDA, la NIH, l'università di Osaka, il centro nazionale cerebrale e cardiovascolare del Giappone, l'associazione di informazione del farmaco, il gruppo di studio Huntington, il gruppo di studio del muscolo, il NJMS/Rutgers, l'università di Rhode Island, l'università di Boston, IMMPACT, PPRECISE, DeGruyter, l'ospedale generale del Massachusetts e la città di Hope. JHP è stato consulente per Abbvie, Cardeas, Cempra, Contrafect, Gilead, Johnson e Johnson, Lilly, MedImmune, Otsuka e Roche ed è un informatore di analisi per il BMJ. Tutti gli autori hanno contribuito ugualmente ai concetti, alla stesura ed alla revisione di questo manoscritto. Non è stato commissionato; peer review esterna.

#### Riferimenti bibliografici:

Powers JH, Evans SR, Kesselheim AS. Studying new antibiotics for multidrug resistant infections: are today's patients paying for unproved future benefits? Current approaches to testing new treatments for multidrug resistant bacterial diseases raise scientific and ethical issues for current and future patients, say John Powers and colleagues. *BMJ*, 2018; 360: k587.

### Effetti dei farmaci gastroprotettori per la prevenzione e il trattamento dell'ulcera peptica e delle sue complicanze: una meta-analisi di studi randomizzati

A cura del Dott. Fausto Chiazza

In tutto il mondo, l'ulcera peptica è causa di mortalità prematura, incidendo maggiormente sui paesi a basso e medio reddito. L'ulcera peptica comprende sia ulcere gastriche che duodenali e le sue complicanze possono includere sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, perforazione e, raramente, ostruzione dello sbocco gastrico. I farmaci gastroprotettori, definiti qui come inibitori della pompa protonica (PPI), analoghi delle prostaglandine e antagonisti del recettore dell'istamina H<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>RA), sono stati sviluppati per la protezione della mucosa, la guarigione dei danni alla mucosa e la stabilizzazione del sanguinamento gastrointestinale e sono prescritti per la prevenzione della malattia da ulcera peptica, per promuovere la guarigione e come trattamento per le complicanze emorragiche.

Lo scopo di questo studio è stato esaminare gli effetti di PPI, analoghi delle prostaglandine e H2RA in diverse circostanze cliniche mediante l'utilizzo di meta-analisi di dati da tutti i più rilevanti studi randomizzati su farmaci gastroprotettori. Qui vengono descritti i principali risultati di queste analisi.

Sono state utilizzate MEDLINE e Embase per ricercare studi condotti tra il 1 gennaio 1950 e il 31 dicembre 2015 incluso, senza restrizioni di lingua. Gli studi eleggibili erano studi clinici prospettici con randomizzazione adeguata.

Sono stati esclusi gli studi condotti esclusivamente tra i partecipanti con emorragia gastrointestinale superiore non-peptica, con meno di 2 settimane di trattamento, in un contesto di terapia intensiva, o se il trattamento è stato somministrato meno frequentemente di una volta al giorno. Sono stati inclusi gli studi che hanno assegnato in modo casuale i partecipanti ad almeno un farmaco gastroprotettore o se hanno incluso un confronto tra un gastroprotettore rispetto al placebo o un controllo aperto, o un gastroprotettore di una determinata classe rispetto a un gastroprotettore di un'altra classe.

Sono state svolte analisi *intention-to-treat* degli effetti dei farmaci gastroprotettori nel complesso, secondo la classe di gastroprotettore, e in base al singolo farmaco all'interno di una classe di gastroprotettori. Sono state incluse solo analisi con almeno un evento rilevante.

Sono stati trovati 24 671 titoli e abstract dai quali sono stati identificati 1212 studi randomizzati. I dati dei confronti di un gastroprotettore rispetto al controllo erano disponibili in 849 studi con un totale di 142 485 partecipanti. *Endpoint* rilevanti sono stati segnalati per il 55% degli studi di prevenzione, il 92% degli studi di guarigione e il 94% degli studi di trattamento del sanguinamento gastrointestinale superiore. I dati di confronto tra un gastroprotettore e un gastroprotettore di una classe diversa erano disponibili in 345 studi. *Endpoint* rilevanti sono stati segnalati per il 54% degli studi di prevenzione, il 92% degli studi di guarigione e il 94% degli studi di sanguinamento acuto. 11 studi hanno avuto un confronto sia di un gastroprotettore rispetto al controllo e di un gastroprotettore rispetto a un altro gastroprotettore. 29 studi non hanno riportato il numero di partecipanti randomizzati, e quindi non sono stati inclusi nelle analisi; questa esclusione si è verificata dopo le prime valutazioni di ammissibilità.

Negli studi di prevenzione, è stato rilevato che, complessivamente, rispetto al controllo, l'allocazione a un farmaco gastroprotettore ha comportato una sostanziale riduzione delle probabilità di un'ulcera endoscopica. I PPI sembrano essere più efficaci degli analoghi delle prostaglandine o degli H2RA.

Per gli studi di un gastroprotettore rispetto al controllo nella prevenzione dell'ulcera duodenale, i PPI sono risultati la classe di gastroprotettori più efficace, seguiti dagli H2RA e infine dagli analoghi delle prostaglandine. Per la prevenzione delle ulcere gastriche, tuttavia, gli analoghi delle prostaglandine sono risultati più efficaci, seguiti dai PPI e infine dagli H2RA.

Complessivamente, rispetto al controllo, l'allocazione a un farmaco gastroprotettivo ha comportato una sostanziale riduzione delle probabilità di un'ulcera sintomatica. Tuttavia, poiché vi erano solo circa un terzo di ulcere sintomatiche rispetto a quante sono le ulcere endoscopiche disponibili per l'analisi, l'efficacia relativa delle singole classi di gastroprotettori sulle ulcere sintomatiche è risultata meno chiara. Nel complesso, i PPI sono più efficaci di H2RA e degli analoghi delle prostaglandine.

Complessivamente, rispetto al controllo, l'allocazione a un gastroprotettore ha comportato una sostanziale riduzione delle probabilità di emorragia gastrointestinale superiore. Riduzioni proporzionali maggiori nel sanguinamento da ulcera sono state osservate per i PPI rispetto agli analoghi della prostaglandina o agli H2RA.

Negli studi di guarigione, è stato dimostrato che l'allocazione a un farmaco gastroprotettore ha più che triplicato le probabilità di guarigione dall'ulcera endoscopica in generale, rispetto al controllo. Sulla base di studi comparativi di un gastroprotettore con controllo, l'ordine di efficacia delle classi di gastroprotettori per la guarigione dell'ulcera duodenale e gastrica è stato: PPI come il più efficace, seguito da H2RA e infine analoghi delle prostaglandine.

Negli studi per il trattamento del sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore acuto, abbiamo riscontrato che, nel complesso, l'allocazione a un gastroprotettore ha ridotto le probabilità di ulteriori sanguinamenti, ma non ha avuto effetti significativi sulla mortalità per tutte le cause. I PPI sono risultati più efficaci degli H2RA nella prevenzione di ulteriori

sanguinamenti e la necessità di trasfusioni di sangue. Le limitate informazioni dirette disponibili dai confronti testa a testa hanno supportato questo suggerimento di superiorità dei PPI rispetto agli H2RA per ulteriori sanguinamenti e anche per interventi endoscopici, ma non per la necessità di trasfusioni. I benefici dei PPI erano maggiori nei trial in cui la causa del sanguinamento era definitivamente attribuita all'ulcera peptica.

In conclusione, questa meta-analisi di studi randomizzati riassume gli effetti dei trattamenti gastroprotettori su una serie di risultati in diverse impostazioni di trattamento. In generale, i PPI sembrano essere la classe di gastroprotettori più efficace per la gestione della malattia da ulcera peptica. I farmaci gastroprotettori, molti dei quali sono disponibili a basso costo in forma generica, rappresentano una potenziale strategia per ridurre l'onere globale della malattia da ulcera peptica e, indirettamente, potrebbero anche avere un effetto benefico sulle malattie cardiovascolari consentendo un uso più ampio di regimi antitrombotici più potenti in pazienti ad alto rischio.

**Parole chiave:** Gastroprotettori, ulcera peptica, meta-analisi

**Conflitto di interessi:** L'unità di servizio di sperimentazione clinica e unità di studi epidemiologici, in cui si trova il gruppo investigativo (CB, KD, JRE, HH, LH, CR, BS, ES, KW), ha una politica del personale che non accetta onorari o consulenti retribuiti. Tuttavia, CB, JRE e CR sono (o sono stati) coinvolti in studi clinici finanziati da Merck, Novartis, Pfizer, the Medicines Company e Boehringer Ingelheim. CH ha ricevuto sovvenzioni o onorari da Merck, Pfizer e AstraZeneca, e al momento non consiglia alcuna compagnia. MH è consulente o membro di un comitato consultivo per Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, EMD Serono, Flexion Therapeutics, Galapagos, IBSA Biotechniq SA, Iroko Pharmaceuticals, Novartis Pharma AG, Pfizer, Plexxikon, Regeneron, Samumed, Theralogix, TissueGene, TLC Biofarmaceutici e Zynherba. Ha presieduto i dati e le schede di monitoraggio della sicurezza sia per Novartis che per Roche. RH ha lavorato come consulente per AstraZeneca, Dr Reddy, Novartis, Nycomed, Pfizer, Schering-Plough, Steba Biotech (ex Negma-GILD) e Takeda. LL ha precedentemente consultato per Bayer e Takeda. AL è un consulente di Bayer. CP ha ricevuto consulenze e onorari da Amgen, AstraZeneca, Bayer e GlaxoSmithKline e borse di ricerca istituzionali da Bayer; è presidente del comitato consultivo scientifico della International Aspirin Foundation. NB non dichiara interessi in competizione.

#### Riferimenti bibliografici:

Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanasa A, Patrono C, Baigent C. *Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials.* Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Apr;3(4):231-241.

### Efficacia e sicurezza dell'opicapone nel trattamento della malattia di Parkinson

A cura del Prof. Domenico Motola

Gli inibitori della catecol-O-metiltransferasi (COMT) rappresentano una risorsa importante per bloccare il metabolismo periferico della levodopa. Attraverso l'inibizione della conversione della levodopa in 3-O-metildopa, gli inibitori COMT prolungano l'emivita plasmatica della levodopa e riducono le variazioni di picco dei livelli di levodopa plasmatica. Questo consente una disponibilità di dopamina più regolare al nucleo striato. A sua volta, questo porta a diminuire il tempo OFF, migliorando così la compromissione motoria. Pertanto, gli inibitori COMT sono raccomandati come trattamento per il fenomeno di fine dose nel morbo di Parkinson.

Fino a oggi, erano disponibili per uso clinico solo due inibitori COMT come terapia aggiuntiva alla L-dopa nella gestione delle fluttuazioni motorie di fine dose. Il tolcapone è stato il primo inibitore del COMT ad essere disponibile. Sebbene sia comunemente accettato come un potente inibitore del COMT, è stato associato a casi rari ma gravi di danno epatico. Per questo motivo, la sua somministrazione richiede un monitoraggio continuo della funzionalità epatica ed è limitata ai pazienti che non hanno risposto o sono intolleranti ad altri inibitori COMT. L'entacapone non è associato ad epatotossicità e non richiede monitoraggio epatico, ma ha un'efficacia moderata. Per ovviare agli inconvenienti dei farmaci precedenti, è stato sviluppato

un nuovo inibitore COMT, l'opicapone (Ongentys®), autorizzato al commercio dall'EMA nel 2016 come terapia aggiuntiva alla levodopa in pazienti con complicanze motorie di fine dose.

L'obiettivo della presente rassegna è di valutare efficacia e sicurezza dell'opicapone nel trattamento della malattia di Parkinson.

### **Disegno dello studio**

Rassegna della letteratura. La revisione sistematica ha riguardato i dati disponibili di qualsiasi pubblicazione correlata alla sicurezza o alla tollerabilità dagli studi preclinici e clinici su opicapone (compresi gli studi di fase I, II e III). Tali dati comprendevano eventi avversi, elettrocardiogrammi (ECG), analisi del sangue (inclusi esami emocromocitometrici completi, valutazione della funzionalità epatica e renale) valutazioni neurologiche, e esami dermatologici eseguiti durante gli studi

### **Risultati**

L'opicapone è un nuovo inibitore COMT ad azione periferica a lunga durata d'azione. In due studi clinici di fase III pre-registrativi, l'OPC 50 mg ha dimostrato di essere superiore al placebo nella riduzione del tempo di OFF senza aumentare il tempo di ON con discinesie spiacevoli, nei pazienti con malattia di Parkinson con moderate fluttuazioni motorie di fine dose. Per quanto riguarda i dati di sicurezza preclinici, gli studi condotti su ratti e scimmie non hanno evidenziato rischi di epatotossicità indotta da opicapone. Per quanto concerne efficacia e sicurezza nelle fasi di sviluppo clinico, sono stati condotti 32 studi clinici con OPC (28 di fase I, 2 fasi II e 2 studi di fase III). Tuttavia, solo 12 studi sono stati pubblicati (8 fase I, 2 fase II e 2 studi di fase III) e hanno riguardato 1931 partecipanti (di cui 1444 pazienti con malattia di Parkinson). L'opicapone è risultato ben tollerato in fase I e i tassi di interruzione sono stati simili rispetto a placebo. Non sono emersi problemi di sicurezza, compresi incrementi di enzimi epatici, in nessuno individuo e nessuno di loro ha mostrato evidenza di malattia epatica. Stesso andamento è stato osservato negli studi di fase II. Lo studio clinico BIPARK I era uno studio di fase III, in doppio cieco, di superiorità vs placebo e di non inferiorità vs controllo attivo (entacapone), in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica e fluttuazioni motorie di fine dose. Un totale di 600 pazienti sono stati randomizzati a ricevere opicapone 5, 25, o 50 mg una volta al giorno, o placebo o entacapone somministrati con ciascuna dose di L-dopa, durante un periodo di valutazione di 14-15 settimane. La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi è stata bassa e sovrapponibile attraverso nei gruppi di trattamento. Gli eventi avversi più comuni sono stati discinesia, allucinazioni, vertigini e vomito. Nessun segno di danno epatico è emerso in questo studio. Inoltre, non sono emersi casi di aritmie né di ischemia miocardica. In sintesi, l'OPC non ha mostrato effetti clinicamente significativi sulla conduzione cardiaca e sulla ripolarizzazione. I pazienti che avevano completato la fase in doppio cieco dello studio BIPARK II sono stati seguiti per un anno in aperto. Gli eventi avversi più frequenti sono stati discinesia (21,5%), peggioramento della patologia (17,0%), diminuzione (9,1%) o aumento della CPK (7,4%), insonnia (5,7%) e ipotensione ortostatica (5,4%). Trentadue pazienti hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi. Gli eventi responsabili di sospensione sono stati gli effetti dopaminergici (discinesia, allucinazioni), ipotensione ortostatica e peggioramento della patologia. Nel corso dello studio si sono verificati 5 decessi, considerati non correlati al prodotto in studio. Gli autori hanno concluso che l'uso a lungo termine dell'opicapone è sicuro e ben tollerato. Un totale di 100 reazioni avverse sono state segnalate durante il periodo post-marketing. Le ADR più frequenti sono state i disturbi gastrointestinali, seguiti da disturbi psichiatrici e dai disturbi generali e al sito di somministrazione. Per l'efficacia clinica, gli studi di fase III completati, hanno dimostrato che la somministrazione di opicapone 50 mg al giorno determina una riduzione di tempo OFF di circa 2 ore, corrispondente a una differenza di 60 minuti rispetto al placebo. Questo suggerisce che il nuovo inibitore COMT potrebbe essere più efficace dell'entacapone, il quale è stato associato con una riduzione di tempo OFF di 41 minuti. Inoltre, sono stati osservati miglioramenti significativi nei punteggi *Clinician Global Impression of Change Patient Global Impression of Change*.

In conclusione, l'opicapone è un nuovo inibitore COMT a lunga azione attivo a livello periferico che prolunga e aumenta significativamente la biodisponibilità della levodopa. In tutti gli studi

clinici, entrambe le dosi di opicapone (25 e 50 mg una volta al giorno) hanno costantemente ridotto il tempo OFF e aumentato il tempo ON senza fastidiose discinesie. Questi benefici sono stati sostenuti oltre 1 anno in due studi di estensione in aperto. Rispetto a entacapone, l'OPC 50 mg sembra presentare una maggiore entità dell'effetto nella riduzione del tempo di OFF e produce un effetto migliore sulle scale di valutazione, suggerendo un potenziale beneficio clinico più elevato. L'analisi di tutti gli studi clinici con opicapone suggerisce che il farmaco possa essere sicuro e ben tollerato. Gli eventi avversi più comuni negli studi di fase III erano le discinesie, ma queste non hanno influenzato l'aderenza alla terapia.

**Parole chiave**

Opicapone, sicurezza, tollerabilità, inibitori COMT, malattia di Parkinson.

**Conflitti d'interesse**

Gli autori dichiarano numerosi conflitti di interesse.

**Riferimento bibliografico**

Ana Castro Caldas, Tiago Teodoro & Joaquim J Ferreira (2018) The launch of opicapone for Parkinson's disease: negatives versus positives, *Expert Opinion on Drug Safety*, 17:3, 331-337, DOI: 10.1080/14740338.2018.1433659

**Utilizzo di statine e raggiungimento di livelli lipidemici a target in pazienti a rischio cardiovascolare elevato e molto-elevato: dati dalla medicina generale italiana. Insights from Italian general practice**

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Ancora oggi, in Italia, le malattie cardiovascolari rappresentano una delle maggiori cause di morte (il 38% circa). Il tasso di mortalità per malattie cardiache coronariche in Italia, standardizzato per età e relativo all'anno 2012, è risultato di 148.0 per 100.000 per gli uomini e 82.7 per 100.000 per le donne. La riduzione del colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) attraverso la terapia con statine è risultata associata ad una riduzione della mortalità e al miglioramento degli esiti cardiovascolari (CV) sia in soggetti con diagnosi di malattia cardiovascolare (MCV) che in pazienti in prevenzione primaria. Tuttavia, nel nostro paese vi sono ancora molti pazienti dislipidemici, come suggerito dai risultati di uno studio osservazionale secondo cui il 55,6% della popolazione arruolata presenta elevati livelli di colesterolo. Eppure oggi disponiamo di diverse evidenze clinico-scientifiche che dimostrano l'efficacia delle statine nel ridurre i livelli di c-LDL e la loro tollerabilità. Nonostante tali evidenze, in Europa, Italia compresa, l'utilizzo delle statine rimane basso, se confrontato con altri paesi, nonostante le linee guida europee e italiane le suggeriscono come farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipercolesterolemia. In particolare, le linee guida nazionali italiane raccomandano il trattamento con statine in pazienti che hanno già una diagnosi di evento CV (inclusa l'arteriopatia periferica - AP), con c-LDL a target <70 mg/dl, e in soggetti con dislipidemie familiari, diabete mellito (DM), malattia renale cronica (MRC) o con un rischio cardiovascolare a 10-anni  $\geq 5\%$ , con un c-LDL a target <100 mg/dl. Nonostante la riconosciuta efficacia delle statine, il rischio CV in Italia rimane elevato.

Date tali premesse, obiettivo del presente studio è stato quello di verificare il reale utilizzo in Italia delle terapie antidislipidemiche nel 2015 alla luce delle raccomandazioni delle linee guida.

A tale scopo è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo su pazienti italiani a rischio CV elevato o molto elevato utilizzando il database IMS Health Real World che raccoglie, in forma anonima, le cartelle cliniche elettroniche di circa 750.000 assistiti relativi a circa 700 medici di medicina generale (MMG) italiani. I criteri di inclusione sono stati: determinazione del c-LDL effettuata nel 2015 (l'ultima determinazione effettuata nel 2015 rappresenta la data indice); età  $\geq 18$ ; almeno una condizione di rischio CV elevato/molto-elevato, come definito dalle linee guida ESC/EAS del 2011; permanenza di almeno 2 anni nel database prima della



data indice. Sono stati definiti 6 gruppi mutualmente esclusivi di rischio CV elevato/molto-elevato in base al seguente ordine gerarchico: 1) diagnosi clinica di ipercolesterolemia familiare (IF) (definita come  $\geq 4$  punti secondo il Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria\*), 2) recente storia di sindrome coronarica acuta (SCA) (infarto del miocardio o angina instabile che ha reso necessaria l'ospedalizzazione nei 12 mesi prima della data indice), 3) coronaropatia cronica (storia di infarto miocardico o angina stabile o instabile, rivascolarizzazione coronarica o altra diagnosi di coronaropatia), 4) stroke (incluso attacco ischemico transitorio), 5) arteriopatia periferica (malattia vascolare periferica da disturbo aterosclerotico non coronarico, aneurisma aortico addominale e stenosi carotidea), 6) DM (tutti i livelli di gravità, incluso sia il DM di tipo I che II). I gruppi sono stati identificati mediante la diagnosi effettuata dall'MMG codificata tramite la classificazione internazionale delle patologie – ICD, IX revisione. Recente SCA, malattia coronarica cardiaca cronica, stroke e arteriopatia periferica sono state considerate complessivamente come malattia cardiovascolare aterosclerotica (MCA); la diagnosi di solo DM è stata considerata come non-MCA; infine i pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote sono stati considerati separatamente. Il trattamento con qualsiasi terapia antidislipidemica è stato considerato in corso se dai dati emergeva una prescrizione effettuata 30 giorni prima della data indice. Pazienti con storia di terapia antidislipidemica sono stati definiti quando la prescrizione di tali farmaci fosse avvenuta prima dei 30 giorni precedenti la data indice. Pazienti non trattati sono stati, invece, definiti quando nei 2 anni precedenti la data indice non emergeva alcuna prescrizione. La terapia antidislipidemica è stata così categorizzata: statina o terapia antidislipidemica-non statina. La terapia antidislipidemica con statine è stata, poi, così categorizzata: terapia ad elevata potenza (atorvastatina 40 mg - 80 mg o rosuvastatina 20 mg - 40 mg). La terapia antidislipidemica-non statina includeva: ezetimibe, niacina, fibrati (gemfibrozil, fenofibrato, acido fenofibrico, ciprofibrato, and bezafibrato) e sequestranti degli acidi biliari (colestiramina, colesvelam e colestipolo). È stato inoltre verificato il raggiungimento dei valori target di colesterolo LDL ( $< 2.5$  mmol/l e  $< 1.8$  mmol/l) e non-HDL ( $< 2.6$  mmol/l e  $< 3.3$  mmol/l), così come raccomandato dalle linee guida ESC/EAS del 2011. La verifica della terapia farmacologica in corso è stata effettuata contestualmente al controllo dei livelli di colesterolo al fine di osservarne il reale effetto. Per questo studio sono state effettuate analisi descrittive. Le caratteristiche demografiche, cliniche, i dati relativi alla terapia farmacologica e i livelli di colesterolo sono stati descritti come percentuali e medie ( $\pm$  deviazione standard – DS). In totale, 66.158 pazienti sono risultati eleggibili, di cui 2.081 (3.1%) con diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote (IFE), 36.120 (54,6%) di malattia cardiovascolare aterosclerotica e 27.957 (42,3%) di diabete. Nell'ambito del macro gruppo "malattia cardiovascolare aterosclerotica", in 736 (1.1%) pazienti è stata diagnosticata una sindrome coronarica acuta recente, 19.622 (29.7%) soggetti presentavano una coronaropatia cronica, 9.721 (14.7%) stroke e arteriopatia periferica per 6.041 (9.1%). L'età media della popolazione è risultata di 70,7 anni e il 59,5% di sesso maschile. In totale, nel 53,3% dei soggetti risultava la prescrizione di una terapia farmacologica antidislipidemica, in particolare il 51,0% dei pazienti aveva una prescrizione di statine (il 7,7%, terapia con statina ad elevata potenza e il 43,3% ad potenza bassa-moderata). Le statine sono state prescritte nella maggior parte dei casi come monoterapia (il 96,7% terapia con statina ad elevata potenza e il 93,1% ad potenza bassa-moderata). Circa il 2,8% dei pazienti in terapia con statine ad alta potenza e il 6,5% di quelli con la stessa terapia, ma a potenza medio-bassa, assumevano contemporaneamente l'ezetimibe. In circa il 61,1% dei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica risultava una prescrizione di una terapia farmacologica antidislipidemica e, in particolare, per il 58,9% questa era a base di statine. In base alla diagnosi, il tasso di prescrizione più elevato di statine (incluse quelle ad elevata potenza) si è osservato nell'ambito di pazienti con diagnosi di sindrome coronarica acuta recente, seguiti da quelli con coronaropatia, stroke e coronaropatia periferica. Nell'ambito dei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica non trattati con statine, l'ezetimibe è risultato il farmaco più prescritto nei soggetti con sindrome coronarica acuta recente e poi a decrescere in quelli con coronaropatia, stroke e coronaropatia periferica. Nei pazienti con solo diabete, il 42,4% presentava una prescrizione di farmaci antidislipidemici di cui il 39,9% erano statine. Solo il 2,4% dei pazienti presentava prescrizioni di statine ad elevata potenza e solo il 24,2% trattati con farmaci antidislipidemici diversi dalle statine, risultavano in terapia con ezetimibe. Relativamente ai pazienti con diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote, il 64,7%

risultava con una prescrizione di farmaci antidislipidemici di cui il 62,5% erano statine. Anche in questo caso, l'ezetimibe è risultato il farmaco più prescritto quando la terapia era diversa dalle statine. In media (DS) nella coorte in studio il livelli di colesterolo LDL sono risultati di 2,7 (1,0) mmol/l e il 16,0% e il 45,0% dei pazienti è risultato a target (c-LDL <1,8 mmol/l e <2,5 mmol/l). In media (DS) il colesterolo non-HDL è risultato di 3,4 (1,1) mmol/l con il 24,3% dei soggetti <2,6 mmol/l e il 52,2% <3,3 mmol/l. Come atteso il raggiungimento dei valori target è risultato maggiore nei soggetti in trattamento con statine ad elevata potenza (34.1% vs 23.0% per C-LDL <1,8 mmol/l e 69,9% vs 61,3% per C-LDL <2,5 mmol/l); allo stesso modo, i livelli medi di C-LDL e non-C-HDL sono risultati più bassi nei soggetti trattati con statine ad elevata potenza. In media i livelli di C-LDL e non-C-HDL sono stati rispettivamente di 2,9 mmol/l e 3,7 mmol/l per i pazienti trattati con farmaci antidislipidemici diversi dalle statine e 3,1 mmol/l e 3,7 mmol/l per quelli non trattati alla data indice. Tra tutte le condizioni patologiche della malattia cardiovascolare aterosclerotica, i livelli medi di C-LDL sono risultati più bassi in soggetti con recente sindrome coronarica acuta (2,1 mmol/l), seguita da coronaropatia (2,5 mmol/l), stroke (2,8 mmol/l) e coronaropatia periferica (2,9 mmol/l). Inoltre, i pazienti con diagnosi di recente sindrome coronarica acuta sono risultati quelli con la più elevata percentuale di raggiungimento del target lipidemico (42,7% per <1,8 mmol/l e 76,2% per <2,5 mmol/l), seguiti da quelli con coronaropatia (22,7% e 56,3%), stroke (12,7% e 40,8%) e coronaropatia periferica (11,1% e 36,0%). I livelli medi di C-non-HDL sono stati di 2.6 mmol/l in pazienti con diagnosi recente di sindrome coronarica acuta, 3.5 mmol/l nel gruppo "coronaropatia periferica". Anche in questo caso nei pazienti con diagnosi di recente sindrome coronarica acuta si è osservata la proporzione più elevata con livelli di colesterolo a target (55,1% per <2,6 mmol/l e 80.1% per <3,3 mmol/l, mentre quella più bassa in soggetti con coronaropatia. Il raggiungimento dei valori a target, ancora una volta, si è osservato quando la terapia era a base di statine ad elevata potenza. Nei soggetti affetti solo da diabete, in media i valori di C-LDL sono stati pari a 2,7 mmol/l con il 14% a target (il 14,0% C-LDL <1.8 mmol/l e 42,9% con C-LDL <2,5 mmol/l). I livelli medi di C-non-HDL sono stati di 3,4 mmol/l e il 21,3% dei pazienti erano a target. Nei soggetti con diagnosi di ipercolesterolemia familiare, i livelli medi di C-LDL sono risultati pari a 5,4 mmol/l con meno dell'1% dei pazienti a target. I livelli di C-non-HDL in media sono stati di 5,9 mmol/l e, anche in questo caso la proporzione di soggetti a target era bassa.

In conclusione, I dati di questo studio di grandi dimensioni mostrano ancora un utilizzo sub-ottimale di terapie antidislipidemiche in pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato. Da ciò è facile pensare che un utilizzo adeguato ed appropriato di statine, oltre ad altri farmaci con dimostrata efficacia nel ridurre i livelli di colesterolo, come ezetimibe o i più recenti inibitori della PCSK9 unitamente ad un programma volto ad implementare l'aderenza alla terapia potrebbe rappresentare una soluzione per il raggiungimento dei valori soglia di colesterolo raccomandati dalle linee guida e per la riduzione del rischio cardiovascolare con conseguenti ricadute positive sia dal punto di vista farmacoeconomico che, in generale, sanitario.

**Note:** \* Criteri per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote secondo il Dutch Lipid Clinic Network Score. Sono 9 semplici domande per fare diagnosi, anche non genetica di ipercolesterolemia familiare eterozigote.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di avere conflitti di interesse con Sanofi, Amgen, Mylan, AstraZeneca, MSD, a Pfizer, Daiichi-Sankyo, Genentech/F. Hoffman La Roche, GlaxoSmithKline, Merck, Regeneron Pharmaceuticals, Sigma Tau, Doc Generici, Aegerion

Parole chiave: malattia cardiovascolare, colesterolo LDL, colesterolo non-HDL, prevenzione, statina

**Riferimento bibliografico:** Arca M, Ansell D, Averna M, Fanelli F, Gorcyca K, Iorga ŞR, Maggioni AP, Paizis G, Tomic R, Catapano AL. Statin utilization and lipid goal attainment in high or very-high cardiovascular risk patients: Insights from Italian general practice. *Atherosclerosis*. 2018 Apr;271:120-127.

**EFFICACIA E SICUREZZA DEL GINSENG AMERICANO IN PAZIENTI DIABETICI-Trial clinico in doppio cieco, randomizzato e di cross-over**

A cura della Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL Farmacognosia e Fitoterapia)

Diversi studi clinici e pre-clinici suggeriscono gli effetti anti-iperglicemici del ginseng americano, che, insieme all'asiatico, è la più conosciuta specie di ginseng; tuttavia sono necessari studi a lungo termine e condotti in modo rigoroso per poter comprendere il suo reale valore terapeutico.

Pertanto, gli autori di questo trial clinico hanno arruolato 38 soggetti affetti da diabete di tipo II, già in trattamento farmacologico con ipoglicemizzanti orali, per valutare l'efficacia e la sicurezza di un selezionato estratto di ginseng americano come terapia di supporto.

Questi pazienti, divisi in due gruppi sono stati sottoposti al trattamento per 8 settimane con un estratto di ginseng (CNT 2000) contenente 9.67% di ginsenosidi totali (con un rapporto Rb1/Rg1=23.44 e un rapporto protopanaxodiolo/protopanaxotriolo=3.03) o con il placebo. Al termine del trattamento, dopo 4 settimane di wash-out, i gruppi sono stati invertiti. 24 pazienti hanno completato, dopo 20 settimane, il trial clinico.

L'endpoint principale dello studio è stata la determinazione dei valori di emoglobina glicata (HbA1c), e come obiettivi secondari sono stati misurati la glicemia a digiuno, i valori di insulina e i parametri lipidici, in più sono stati acquisiti i valori di pressione sistolica e diastolica, i livelli di generazione di ossido nitrico e infine la concentrazione di PAI-1.

Nell'ambito della valutazione della sicurezza, sono stati misurati i marker ALT e creatinina, come indicatori di tossicità epatica e renale.

Lo studio mette in evidenza una significativa riduzione dei livelli di HbA1c nel gruppo trattato con ginseng rispetto al placebo ( $-0.29 \pm 0.1\%$ ,  $p=0.041$ ). Sebbene tale riduzione non sia eclatante, risulta significativa e, sulla base della letteratura e delle linee guida stabilite dalla FDA, sufficiente ad assicurare una rilevanza clinica.

I livelli sierici di insulina non hanno mostrato significative variazioni, ma la glicemia a digiuno è diminuita in modo significativo ( $-0.71 \pm 0.34$  mmol/L,  $p=0.008$ ). Interessante anche i risultati ottenuti dalla valutazione del panel lipidico: LDL, colesterolo e trigliceridi sono risultati tutti ridotti nel gruppo in trattamento con ginseng rispetto al placebo. Infine i valori di pressione sistolica sono scesi di circa 6 mmHg ( $p<0.001$ ) al termine del trattamento con ginseng e al contempo sono cresciuti i valori indicativi della generazione endogena di NO ( $1.85 \pm 2.1$   $\mu$ mol/L,  $p=0.03$ ); suggerendo che l'aggiunta di estratto di ginseng alla convenzionale terapia farmacologica con ipoglicemizzanti orali potrebbe influenzare positivamente la funzionalità endoteliale, e quindi migliorare nel complesso il quadro cardiovascolare.

Infine i marker di tossicità epatica e renale sono risultati pressoché sovrapponibili a quelli ottenuti nel gruppo placebo, confermando la sicurezza del preparato.

In conclusione l'aggiunta di estratto di ginseng americano alla terapia convenzionale per il diabete di tipo II risulta efficace e sicura e degna di essere ulteriormente investigata su numeri più grandi e con preparazioni standardizzate.

**Parole chiave:** diabete di tipo II, ginseng americano, efficacia clinica.

**Fonte bibliografica:**

Vuksan V, Xu ZZ, Jovanovski E, Jenkins AL, Beljan-Zdravkovic U, Sevenpiper JL, Mark Stavro P, Zurbau A, Duvnjak L, Li MZC. Efficacy and safety of American ginseng (*Panaxquinquefolius* L.) extract on glycemic control and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, cross-over clinical trial. *Eur J Nutr.* 2018 Feb 24. doi: 10.1007/s00394-018-1642-0.

**Quadruplicare la dose di glucocorticoidi inalatori per fermare l'esacerbazione dell'asma**

A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori

L'asma è una malattia cronica che colpisce circa 13 milioni di persone in tutto il mondo. In particolare, l'esacerbazione acuta dell'asma è un fenomeno potenzialmente fatale e rappresenta un'ingente porzione dei totali costi relativi all'asma. Nonostante alcuni piani terapeutici finalizzati a gestire la patologia in maniera autonoma (self-management plan) abbiano dimostrato di poterne migliorare il controllo, un semplice raddoppiamento della dose di glucocorticoidi inalatori non è risultato efficace nel prevenire esacerbazioni acute della patologia.

In letteratura sono riportati pareri discordanti relativamente agli effetti che potrebbero derivare dall'aumento della dose di glucocorticoidi inalatori per il controllo degli episodi di esacerbazione asmatica. Il presente trial clinico ha l'obiettivo di testare l'ipotesi che un self-management plan che includa un temporaneo incremento della dose di glucocorticoidi inalatori di un fattore 4 quando l'asma inizia a degenerare, confrontato con un piano che non comprenda questa fase terapeutica, potrebbe ridurre l'uso di glucocorticoidi o di visite sanitarie non previste.

A questo scopo, è stato condotto un trial randomizzato in aperto multicentrico che ha coinvolto pazienti con età maggiore di 16 anni. La popolazione era composta da individui con diagnosi di asma che stavano ricevendo una dose di glucocorticoidi inalatori (con o senza terapia aggiuntiva) e che avevano avuto nei precedenti 12 mesi almeno un'esacerbazione che li aveva condotti al trattamento con glucocorticoidi sistemici. Per un periodo di 12 mesi sono stati messi a confronto due self-management plan che differivano per la fase di controllo della degenerazione dell'asma. In un caso erano previsti l'aumento del trattamento con broncodilatatori e la quadruplicazione della dose di glucocorticoidi inalatori, nell'altro solo l'aumento del trattamento con broncodilatatori. L'outcome primario è stato individuato nel tempo al quale si è verificato il primo episodio di esacerbazione asmatica severa, definito come trattamento con glucocorticoidi sistemici o come visita sanitaria non programmata per l'asma. Le visite programmate sono avvenute a 6 e 12 mesi dopo la randomizzazione. Gli outcome secondari includevano: il numero di pazienti che avevano avuto una severa esacerbazione asmatica; l'aria sotto la curva per il monitoraggio del picco di flusso espiratorio, valutato 2 settimane dopo l'assunzione della dose (quadruplicata o non) di glucocorticoidi inalatori; la dose cumulativa di glucocorticoidi assunti, sia per via inalatoria sia sistematicamente, durante i 12 mesi di osservazione.

Un totale di 1922 individui sono stati sottoposti a randomizzazione, di cui 1871 sono stati inclusi nell'analisi primaria. I partecipanti che hanno avuto un'esacerbazione asmatica severa durante i 12 mesi a seguito della randomizzazione sono stati 420 (45%) nel gruppo di pazienti che hanno assunto una dose quadruplicata di glucocorticoidi inalatori, e 484 (52%) nel gruppo a confronto, mostrando un hazard ratio aggiustato di 0,81 (0,71 to 0,92;  $P = 0,002$ ). L'area sotto la curva del picco di flusso espiratorio è risultata 1166 litri/minuto/giorno nel gruppo di pazienti con dose quadruplicata di glucocorticoidi e 1130 litri/minuto/giorno/ nel gruppo a confronto (media della differenza aggiustata, 38 litri/minuto/giorno; CI 95% 13-62; 529 partecipanti). Relativamente ai pazienti che si sono sottoposti alla visita di follow-up a 12 mesi, la media stimata della dose cumulativa di glucocorticoidi assunti durante i 12 mesi dopo la randomizzazione è stata 385 mg per il gruppo con glucocorticoidi inalatori a dose quadruplicata (679 partecipanti), e 328 per il gruppo di comparazione (700 partecipanti); rispettivamente, la dose totale assunta di glucocorticoidi sistemici è stata 121 mg e 151 mg.

Durante i 14 giorni a seguito dell'assunzione di glucocorticoidi mirata al controllo delle esacerbazioni dell'asma, il più comune evento avverso grave è stato l'ospedalizzazione per asma (3 casi nel gruppo di pazienti con dose elevata di glucocorticoidi, e 18 nel gruppo con la dose minore). Nonostante questo dato, la frequenza di eventi avversi, relazionata in misura maggiore agli effetti locali associati ai glucocorticoidi inalatori, si è dimostrata maggiore nel gruppo di individui che ne assumevano la dose più elevata.

Il fatto che circa il 50% dei pazienti inclusi nel trial abbia avuto durante i 12 mesi un'esacerbazione asmatica che li abbia condotti al trattamento con glucocorticoidi orali o ad una visita fuori programma, conferma che i criteri di inclusione abbiano identificato dei pazienti ad alto rischio di manifestare esacerbazione asmatica. Inoltre, mette evidenza la natura pragmatica di questo studio, perché la frequenza di esacerbazione si è rivelata molto più alta di quella riportata in altri trial in cui la selezione dei pazienti, l'alto grado di follow-up care e

l'elevata aderenza alla terapia hanno contribuito a ridurre nella frequenza di esacerbazioni di base.

Il presente trial dimostra, comunque, che un self-management plan personalizzato, che includa una temporanea quadruplicazione della dose di glucocorticoidi inalatori quando il controllo dell'asma inizia a degenerare, determina una diminuzione delle esacerbazioni asmatiche severe rispetto ai piani terapeutici che non presumono un tale incremento della dose.

**Parole chiave:** trial, asma, glucocorticoidi inalatori, quadruplicazione, esacerbazione.

**Conflitto d'interessi:** non sono riportati conflitti di interessi.

#### **Riferimenti bibliografici:**

McKeever T, Mortimer K, Wilson A, Walker S, Brightling C, Skeggs A, Pavord I, Price D, Duley L, Thomas M, Bradshaw L, Higgins B, Haydock R, Mitchell E, Devereux G, Harrison T. Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations. *N Engl J Med.* 2018 Mar 8;378(10):902-910. doi: 10.1056/NEJMoa1714257.

---

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

---

#### **Studio clinico randomizzato che valuta le complicazioni e la rimozione dovuta a complicità di dispositivi Power-Injectable o non-Power-Injectable totalmente impiantabili con accesso venoso su braccio tra pazienti affetti da cancro**

*A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere*

Negli ultimi anni è diventato particolarmente diffuso l'utilizzo degli accessi venosi centrali quali via di somministrazione di farmaci iniettabili. I cateteri venosi centrali trovano largo impiego in tutti quei pazienti che abbiano bisogno di sottoporsi a terapie infusionali massive o a lungo termine come la chemioterapia. I totally implanted venous access device (TIVAD) sono costituiti da lunghi cavi inseriti nella vena del braccio del paziente e in grado di giungere fino alle zone vicine al cuore. Numerosi sono i vantaggi dei TIVAD quali facilità di posizionamento, accessibilità, possibilità di rilasciare diverse tipologie di soluzioni (a scopo terapeutico e/o diagnostico), minore probabilità di infezioni rispetto ai cateteri normali. I TIVAD sono costituiti da punti di accesso definiti "porte" e, una volta impiantati, garantiscono l'accesso rapido di farmaci iniettabili.

L'espandersi del loro impiego ha portato le case produttrici a perfezionare i dispositivi in termini di materiali, resistenza, biocompatibilità e facilità di posizionamento. Nonostante ciò, numerose sono le complicanze come rischi di trombosi o stenosi venose, spostamento del catetere dalla vena ed extravasazione con conseguente fallimento della terapia e disturbi fisici per il paziente, erosione o rottura della porta, ad esempio in seguito a danno dei tessuti superficiali, rottura meccanica del catetere stesso.

I cateteri venosi sono definiti centrali quando la punta è posizionata in prossimità della giunzione tra la vena cava superiore e l'atrio destro (come i PICC - peripherally inserted central catheters), o periferici, ossia quando la punta non raggiunge la giunzione atrio-cavale (come l'agocannula o il Midline). Nella categoria dei cateteri centrali rientrano anche quelli power-injectable, i quali sono resistenti alle alte pressioni tollerando un flusso anche di 300ml/min. Inoltre i cateteri PI sono più larghi dei cateteri NPI.

Approfondire le conoscenze riguardo i dispositivi power-injectable impiantati nel braccio dei pazienti aiuterebbe ulteriormente i medici a valutare i rapporti rischio/beneficio. In questo contesto si inserisce questo lavoro con lo scopo di esaminare la frequenza e la natura delle complicanze relative ai tipi di porta usati, soprattutto quelle derivanti dallo spostamento di quest'ultima.

A tale scopo, gli autori hanno eseguito uno studio clinico randomizzato su pazienti in cura chemioterapica paragonando la Smart Port CT Mini Power-Injectable (power-injectable -PI-) prodotta dall'azienda Angiodynamics di New York e la Vital-Port Mini Titanium (non power-injectable -NPI-) dell'azienda Cook Medical situata nello stato dell'Indiana.

Lo studio in esame è stato svolto in Canada per una durata di 24 mesi, tra il 1 Luglio 2013 ed il 30 Giugno 2015, ed ha coinvolto 211 pazienti dei quali 109 hanno ricevuto il dispositivo PI e 102 quello NPI (inizialmente i pazienti erano 383, ma di questi 172 hanno rinunciato).

Criterio di inclusione era la necessità di un TIVAD per chemioterapia antitumorale. Sono stati esclusi pazienti con precedente reazione avversa all'accesso venoso o al catetere venoso, in gravidanza, con accesso venoso insufficiente per il posizionamento dell'accesso nel braccio, necessità di un accesso toracico, età < 18 anni. I pazienti avevano tutte le caratteristiche simili in termini di età (una media di  $58.7 \pm 13.0$  anni), tipologia di impianto su braccio e vaso sanguigno interessato, tipologia di malattia (cancro: le donne sono state il doppio rispetto agli uomini e un terzo dei carcinomi è stato quello mammario, quello colonrettale ha rappresentato il 37.9%, altri tipi il 26.1%). L'impianto ed il monitoraggio successivo ha coinvolto infermieri specializzati. Il primo momento di controllo è stato a 7-9 giorni dall'impianto per procedere a 3 e 12 mesi con raggi X e ultrasuoni con tecnologia Doppler. Inoltre i pazienti sono stati incoraggiati a segnalare qualsiasi tipo di disturbo, anche grazie ad un piccolo compenso economico da poter spendere in negozi locali.

Dopo 7 giorni dall'impianto dei cateteri PI e NPI, grazie ad una serie di interviste telefoniche, non sono state riscontrate rilevanti complicanze.

Dopo un anno di monitoraggio, dai due gruppi di pazienti non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di complicanze, considerando che un numero molto esiguo di pazienti ha lasciato la sperimentazione per diversi motivi pur non presentando effetti negativi.

L'*end-point* primario di questo studio si è focalizzato sull'eventualità di rimuovere il dispositivo a causa di complicanze strettamente dovute ad esso. In seconda istanza, gli autori si sono proposti di valutare tali complicanze che non necessariamente hanno richiesto la rimozione dello stesso. Per assolvere a tali *end-point*, gli autori hanno riportato un diagramma a flusso con un *follow-up* dettagliato dei casi di eventi negativi osservati. In particolare:

- tra i 109 pazienti con dispositivo PI, la porta è stata rimossa per conclusione della terapia a 1 paziente dopo 3 mesi dall'impianto, a 17 pazienti dopo 12 mesi e a 10 fino a 24 mesi. A causa di complicanze dipendenti dal dispositivo, invece, la porta è stata rimossa ad 1 paziente a 3 mesi, a 5 fino a 12 mesi e nessun paziente ha riportato eventi negativi in un monitoraggio successivo fino a 24 mesi.
- tra i 102 pazienti con dispositivo NPI, la porta è stata rimossa per conclusione della terapia dopo 3 mesi dall'impianto a 3 pazienti, a 11 pazienti dopo 12 mesi e a 6 fino a 24 mesi. A causa di complicanze, invece, la porta è stata rimossa a 3 pazienti a 3 mesi, a 4 fino a 12 mesi e nessun paziente ha riportato eventi negativi nei successivi 12 mesi per un totale di 24.
- 8 pazienti sono stati estromessi dallo studio.
- 55 pazienti sono deceduti durante lo studio a causa della patologia.

Una visione sommaria dei risultati ottenuti da questo lavoro clinico ha rilevato che le probabilità di sopravvivenza dei pazienti con dispositivi PI sono minori rispetto ai cateteri NPI soprattutto se si considerano eventi trombotici. Tuttavia non è stato possibile creare una curva statisticamente significativa in grado di confermare tali differenze. Gli autori hanno affermato che questo tipo di variazione nella risposta ai PI piuttosto che ai NPI era auspicabile in base a quanto noto per le strette relazioni tra incidenza di trombosi venose e i PICC. Essi stessi hanno descritto i diversi limiti intrinseci che il loro studio possiede. Tra questi, hanno citato l'esclusione dallo studio di pazienti pediatrici a causa dell'impossibilità di impiantare i PI, inoltre lo spettro clinico appare fortemente limitato alle patologie tumorali unicamente prese in esame alle quali sono associate complicanze di base che possono aver alterato le analisi di monitoraggio della funzionalità dei dispositivi impiantati. È utile precisare che eventi trombotici venosi silenziosi sono difficili da rilevare con tecnologia Doppler a livello di collo, addome, zona ascellare e braccia. Nonostante l'accurata analisi statistica ed il numero alto di pazienti reclutati, le variabili fisio-patologiche sono tante e difficili da abbattere (ad esempio alcuni

pazienti non hanno potuto fare a meno di continuare ad assumere farmaci anticoagulanti). Oltre ai PI e NPI, altre differenze tra i TIVAD andrebbero analizzate. In generale, i cateteri PI sono maggiormente soggetti a rotture, extravasazione e danneggiamento della porta.

Lo studio di Burbridge et al, non riesce a fornire dati con impatto statistico sull'utilizzo di cateteri PI rispetto a quelli NPI. Ciò nonostante, fondandosi sulla necessità clinica di impianti pseudopermanenti per terapie prolungate quali quelle chemioterapiche, non pone in cattiva luce il dispositivo PI Smart Port CT Mini. Questo, infatti, può essere comunque considerato un valido impianto in grado di supportare pressione di iniezione con nessuna evidente complicanza o spostamento dal vaso ematico. Nel lavoro è precisato come la formazione di personale infermieristico appropriato possa fare la differenza in questo complesso contesto di terapie ospedaliere prolungate. L'impiego di tali dispositivi riesce comunque a garantire non solo una minore pressione psicologica al paziente ma anche facilità di accesso di farmaci e/o strumenti diagnostici endovena. Gli autori accertano che il rischio di occlusioni trombotiche è fortemente minimizzato grazie alle tecnologie innovative sfruttate per la creazione di tali dispositivi, facendo sì che questi possano rappresentare una valida alternativa a metodiche tanto invasive quanto ripetute nel tempo. Va sempre considerata, però, una buona gestione dei cateteri sia PI che NPI poiché le porte, ossia i punti di accesso in prossimità degli strati cutanei, vanno monitorati per controllare eventuali extravasazioni. Tuttavia i problemi di igiene sono potenzialmente abbattuti per il fatto che, a differenza dei normali cateteri periferici, quelli centrali sono completamente sottocute. Approfondire gli studi sugli inconvenienti quali sepsi, rotture meccaniche, endocarditi, infezioni pneumotoraciche, reazioni infiammatorie localizzate o generalizzate consente una buona gestione di tali sistemi in ambienti ospedalieri portando il bilancio verso gli aspetti positivi precedentemente descritti.

**Parole chiave:** dispositivi power-injectable, cateteri venosi, cateteri totalmente impiantabili .

**Conflitto d'interesse:** nessuno degli autori ha dichiarato un conflitto di interesse.

**Riferimento bibliografico:**

Burbridge B et al. Randomized Clinical Trial Evaluating Complications and Complication-Related Removal of Arm-Situated Power-Injectable and Non-Power-Injectable Totally Implanted Venous Access Devices among Cancer Patients. *J Vasc Interv Radiol*; 2018. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.11.028>. Article in press.

**EndoBarrier®: un sicuro ed efficace trattamento per l'obesità ed il diabete di tipo 2?**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

L'obesità è considerata la moderna pandemia. Secondo il Centre for Disease Control degli Stati Uniti d'America l'85% di soggetti con diagnosi di diabete di tipo 2 è in sovrappeso o obeso e di questi il 54% è considerato in stato di obesità. Il diabete mellito associato all'obesità determina significativa morbidità e mortalità con enormi costi sanitari. In Gran Bretagna si stima che l'obesità causa una spesa pari all'1.5% del fondo del National Healthcare System alla quale si deve aggiungere un ulteriore 10% di spesa per la cura del diabete. Solo la metà dei pazienti con diabete in trattamento farmacologico raggiunge un controllo soddisfacente della malattia in termini di livelli di emoglobina glicata (HbA1c). Al momento, la chirurgia bariatrica è la sola terapia che determina una significativa e duratura perdita di peso, associata a controllo glicemico in pazienti obesi. L'iperglicemia si riduce solo dopo pochi giorni dalla chirurgia e prima del calo ponderale, a suggerire un coinvolgimento di meccanismi fisiopatologici nell'aumento del metabolismo del glucosio, indipendenti dalla perdita di peso. Il bypass gastrico (BPG) Roux-en-Y per via laparoscopica determina significativo calo ponderale e risoluzione delle comorbidità legate all'obesità, incluso il diabete di tipo 2, tanto da essere considerato la procedura bariatrica preferibile in questi pazienti. Pur essendo una pratica sicura, possono verificarsi complicazioni, come polmonite, embolia polmonare e trombosi venosa profonda, e generalmente dipendono dallo stato di salute del paziente. Le complicanze

chirurgiche possono essere fistole gastrointestinali, stenosi anastomotiche, danni agli organi circostanti, diarrea o occlusione intestinale precoce o tardiva. Il rivestimento duodeno-digiunale EndoBarrier® (GI Dynamics Inc., Lexington, USA) è un nuovo approccio impiantabile e rimovibile per via endoscopica che consiste in una manica impermeabile e flessibile di fluoropolimero, lunga 60 cm, agganciata al bulbo duodenale mediante un'ancora in nitinol, cioè in lega di nickel e di titanio. La manica previene che il cibo ingerito entri in contatto con la mucosa intestinale e venga così assorbito. Può stare in sede per 12 mesi, mimando gli effetti metabolici del BPG Roux-en-Y, assicurando compenso glicemico e calo ponderale di 11.9-23.6%, senza modifiche nell'anatomia gastrointestinale.

Scopo del presente studio, multicentrico, non randomizzato, è stato valutare la sicurezza e l'efficacia di EndoBarrier® in pazienti obesi con diabete di tipo 2 per un periodo di 18 mesi, dei quali 12 mesi di impianto del dispositivo e 6 mesi di follow-up dopo la sua rimozione.

Questo studio clinico è stato condotto su soggetti obesi con diabete di tipo 2 da ricercatori di tre ospedali universitari localizzati a Londra, Southampton e Manchester. I fattori d'inclusione sono stati: età >18 anni e <65 anni con diagnosi di diabete da 1-10 anni; BMI di 30-50 kg/m<sup>2</sup>; livelli di HbA1c=7.5-10% (58.5 - 85.5 mmol/mol); in trattamento farmacologico orale e/o con insulina per diabete di tipo 2. I fattori di esclusione sono stati: terapia con insulina a dosaggi >150 unità/die; livelli di peptide C sierico a digiuno <1 ng/ml; trattamento con inibitori DPP4 o incretine (ad esempio sitagliptin o exenatide); diabete di tipo 1 o storia di chetoacidosi. Lo studio è durato 18 mesi, periodo durante il quale i pazienti sono stati sottoposti a valutazioni cliniche e biochimiche al tempo 0 (prima dell'impianto) e a 3, 6, 9 e 12 mesi post-impianto. L'espianto è stato eseguito a 12 mesi ed il follow up clinico e biochimico è avvenuto a 3 e 6 mesi post-espianto. Al momento dell'impianto per evitare episodi d'ipoglicemia la terapia con insulina o sulfoniluree è stata ridotta del 50% mentre quella a base di metformina è stata diminuita del 50%, solo quando il glucosio a digiuno era <3.9 mmol/l. Eventuali altre modifiche nella terapia sono state fatte al bisogno. Le reazioni avverse sono state registrate e all'occorrenza il dispositivo è stato espantato col successivo ritiro del paziente dallo studio.

Sono stati reclutati 45 pazienti, di questi 31 soggetti (69%) hanno completato lo studio a 12 mesi. Il dispositivo è stato inserito con successo in tutti gli individui senza complicazioni post-chirurgiche. L'espianto ha determinato complicazioni in un solo caso dovute a problemi all'endoscopio. Dopo 12 mesi dall'impianto dell'EndoBarrier® sono state registrate riduzioni significative di peso medio (15 kg; IC95%=0.62 - 29.38; p<0,05), di BMI medio (4.9 kg/m<sup>2</sup>; IC95%=1.1 - 8.7; p<0.005), di livelli medi di HbA1c (0.9%; IC95% 0.1 - 1.6; p<0.05) e dei parametri metabolici (ad esempio livelli di insulina e glucosio a digiuno). In seguito ad espianto, il peso è aumentato di 2.2 ± 5.1 kg e 3.1 ± 5.2 kg, rispettivamente, a 3 e 6 mesi post-impianto, senza differenze significative nei valori di BMI e di HbA1c.

Nel 28% dei casi la terapia farmacologica è stata interrotta o modificata con riduzione del dosaggio dopo 6 mesi post-impianto. Nell'84.4% dei casi gli eventi avversi sono risultati di grado minore e principalmente a livello gastrointestinale. Si sono ritirati dallo studio 14 pazienti prima dei 12 mesi post-impianto ed in 6 di questi è stato eseguito l'espianto.

In conclusione, questo è il più ampio studio di coorte in pazienti impiantati col dispositivo EndoBarrier® per 12 mesi che ha dimostrato indurre controllo glicemico e significativa riduzione di peso corporeo e BMI, soprattutto nei primi 3 mesi dall'impianto e più lentamente nei mesi successivi. I benefici del dispositivo si sono mantenuti per i 6 mesi successivi all'espianto. La presenza del dispositivo ha indotto in un terzo dei pazienti la cessazione della farmacoterapia per il diabete. Il dispositivo EndoBarrier® appare, quindi, un sicuro ed efficace trattamento per i pazienti in sovrappeso con scarso controllo glicemico nonostante la terapia farmacologica, o eleggibili alla chirurgia bariatrica ma che la rifiutano.

**Parole chiave:** bypass gastrico, obesità, diabete di tipo 2

**Conflitto d'interesse:** alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti dalla GI Dynamics, Inc.



**Riferimento bibliografico:**

Patel N, et al. EndoBarrier®: a Safe and Effective Novel Treatment for Obesity and Type 2 Diabetes? *Obes Surg.* 2018. doi: 10.1007/s11695-018-3123-1.

**Accuratezza, accettabilità da parte dell'utilizzatore valutazione della sicurezza del sistema di monitoraggio FreeStyle Libre Flash Glucose, quando usato da donne diabetiche in gravidanza**

A cura della Dott.ssa Debora Collotta

Sono già noti i rischi, per madre e nascituro, nelle gravidanze complicate dal diabete. La gravidanza infatti influenza il controllo glicemico e la gestione del diabete, con aumentata variabilità del glucosio all'inizio della gravidanza, aumento progressivo della resistenza all'insulina e aumento del rischio di ipoglicemia. In tali casi si consiglia un monitoraggio efficace della glicemia e aggiustamenti della terapia. Le donne con diabete mellito gestazionale (GDM) devono affrontare una difficoltà specifica, dal momento che in un breve lasso di tempo devono accettare la malattia, i metodi per monitorare e controllare il glucosio nel sangue così come gli effetti della dieta, dell'esercizio fisico e dei farmaci, al fine di ridurre al minimo le complicanze. L'Istituto nazionale per la salute e l'eccellenza di cura (NICE) raccomanda che i livelli di glucosio nel sangue vengano testati da quattro a otto volte al giorno, quindi comunemente viene impiegato l'auto-monitoraggio della glicemia (SMBG) nonostante la variabilità del glucosio e le escursioni glicemiche transitorie, che si possono verificare durante la gravidanza, non siano facilmente rilevabili. Il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) e altri sistemi di sensori di glucosio, invece, raccolgono dati a intervalli regolari e brevi, fornendo un quadro più completo del profilo glicemico, senza il dolore e l'inconveniente della puntura regolare delle dita. La CGM è ad oggi quindi ampiamente riconosciuta per fornire esiti clinici migliori, in termini di riduzione dell'HbA1c, del tempo in ipoglicemia e iperglicemia negli adulti, non in donne gravide, con diabete di tipo 1 o 2. Tuttavia, le prove a sostegno dell'uso e/o i benefici della tecnologia di rilevamento continuo durante la gravidanza sono più limitati. Gli ostacoli segnalati all'utilizzo della CGM comprendono sfide tecniche, calibrazione, irritazione della pelle, allarmi frequenti specie durante il sonno, differenze tra le misurazioni del sensore e dell'SMBG, così come i costi.

Lo scopo del presente studio, multicentrico, prospettico, a braccio singolo, è stato quello di valutare, per la prima volta, rispetto al SMBG, l'accuratezza, la sicurezza clinica e l'accettabilità del sistema di monitoraggio FreeStyle Libre Flash Glucose, in donne gravide e diabetiche.

Lo studio è stato condotto trasversalmente in 13 centri per il diabete nel Regno Unito (n=9) e in Austria (n=4). Sono state arruolate 74 partecipanti, con diabete di tipo 1 (T1D, n=24), tipo 2 (T2D, n=11) e gestazionale (n=39). La gestazione media era di 26.6-6.8 settimane, l'età delle donne era 30.5-5.1 anni, la durata del diabete era 13.1-7.3 anni per T1D e 3.2-2.5 anni per T2D e il 66.2% utilizzavano l'insulina per gestire il diabete. I criteri di esclusione implicavano malattie o condizioni concomitanti che potevano compromettere la sicurezza della paziente; trattamento dialitico in atto o previsto, nefropatia da moderata ad avanzata; chetoacidosi diabetica nei 6 mesi precedenti; allergia nota o sospetta agli adesivi per uso medico; esperienza di preeclampsia, sindrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) o prescrizione di farmaci tocolitici per il trattamento del travaglio pretermine, durante l'attuale gravidanza. Sono state programmate, in clinica, tre visite. La prima visita riguardava la raccolta dei dati demografici, i metodi di gestione del glucosio, i metodi di gestione della glicemia delle donne con T1D o T2D, peso pre-gravidanza e HbA1c, precedenti gravidanze e stile di vita; è stato prelevato un campione di sangue per la misurazione dell'HbA1c, della fruttosamina e dell'ematocrito; altezza, peso e misurazione della pressione sanguigna ed è stato inserito, per 14 giorni, il sensore sul retro del braccio, senza un corso di formazione sul suo utilizzo, ma fornendo le istruzioni d'uso. Durante questo periodo, alle partecipanti è stato chiesto di eseguire almeno quattro test della glicemia capillare ogni giorno, per consentire successivamente il confronto dei risultati tra sensore e SMBG. Alla seconda visita clinica sono

stati caricati i dati dal dispositivo ed è stata rivista la frequenza dei test SMBG, registrando eventuali eventi avversi. Durante la visita finale il lettore è stato smascherato affinché i partecipanti sperimentassero la piena funzionalità del sistema, il sensore è stato dunque rimosso ed è stata richiesta la compilazione dei questionari di gradimento.

*Endpoint* primario di accuratezza è stata la percentuale di risultati all'interno della Zona A come definita dalla *ConsensusErrorGrid* (ConEG) per il sensore in confronto al SMBG. Altri *endpoint* di accuratezza hanno incluso l'analisi ConEG e *Clarke ErrorGrid*; la differenza relativa della media assoluta (MARD), la differenza relativa della mediana assoluta (ARD mediana), differenza assoluta media (MAD) e differenza relativa media (MRD). Infine, sono stati valutati variabilità glicemica, e, se presente, il tempo per *range*, il numero e la durata degli eventi ipoglicemici ed iperglicemici, glicemia media e deviazione standard.

Lo studio dimostra per l'accuratezza clinica che l'88.1% ed il 99.8 percento dei risultati del sensore verso SMBG sono ricaduti rispettivamente nella Zona A e nelle Zone A e B del ConEG. Complessivamente la MARD è stata del 11.8%. L'accuratezza del sensore non è risultata influenzata da tipo di diabete, mese di gravidanza, uso di insulina, età o BMI.

Il presente studio ha valutato le prestazioni del sistema FreeStyle Libre in donne in gravidanza ed è uno dei pochi studi di accuratezza del sensore glicemico, per questa popolazione riportato in letteratura. Il sistema di monitoraggio della glicemia FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care), progettato per sostituire il test SMBG per l'autogestione del diabete, fornisce dati completi sulla glicemia misurando il glucosio nel liquido interstiziale (ISF) e può essere indossato per un massimo di 14 giorni, senza necessità di calibrazione dell'utente, eliminando potenziali variazioni nel sistema dei sensori, che possono essere introdotte per esempio attraverso calibrazione a tempi inappropriati. Sebbene il sistema non fornisca allarmi automatici per l'ipoglicemia e l'iperglicemia fornisce avvisi sullo schermo entro 15 minuti, a seguito della scansione. I questionari degli utenti hanno indicato alti livelli di soddisfazione per l'usura dei sensori, l'utilizzo del sistema e il confronto con SMBG. Si sono verificati 27 eventi avversi segnalati da 23 partecipanti, nessuno dei quali era correlato al dispositivo dello studio o alla procedura di studio. Non ci sono stati eventi avversi correlati al dispositivo non previsti. Cinque dei 74 partecipanti hanno riferito di aver sperimentato 11 segni o sintomi associati all'applicazione di sensori o ai siti di inserimento (sanguinamento, lividi, eritema, prurito e dolore), ma era di intensità lieve.

Naturalmente appare utile effettuare ulteriori studi per indagare se il miglioramento del controllo glicemico e gli esiti della gravidanza possono essere raggiunti con l'uso prolungato del sistema FreeStyle Libre, eventualmente anche con sensore non mascherato, al fine di valutare se il sistema favorisca anche una migliore aderenza.

In questo studio gli autori hanno dimostrato l'accuratezza, la sicurezza e l'accettabilità del Sistema Free-Style Libre da parte delle donne con diabete durante la gravidanza. L'accuratezza non è stata influenzata dal tipo di diabete ed è indipendente dall'insulina usata, dallo stadio della gravidanza, dall'età o indice di massa corporea delle partecipanti, indicando che l'uso del sistema è sicuro e preciso in donne in gravidanza con diabete, a prescindere da altre caratteristiche delle pazienti. Si tratta, in definitiva, di un sistema indolore e facile da utilizzare, che permette un controllo della glicemia in gravidanza, al posto del precedente sistema CGM.

**Parole chiave:** Diabete; monitoraggio della glicemia; gravidanza

**Conflitto d'interesse:** Lo studio ha ricevuto un sostegno finanziario da Abbott Diabetes Care per condurre la sperimentazione clinica. E.M.S. ha ricevuto onorari per la consulenza da Abbott Diabetes. A.K.W. e R.W.B. non hanno nessun interesse in competizione. Lo sponsor dello studio ha progettato il protocollo di studio in collaborazione con l'investigatore principale, fornito tutti i materiali necessari ed è stato coinvolto nella raccolta di dati approvando la pubblicazione dei risultati, che gli autori hanno avuto la responsabilità finale di scegliere.

**Riferimento bibliografico:**

ScottEM et al. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyleLibre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018 Feb 22. doi: 10.1089/dia.2017.0386. [Epub ahead of print]

---

**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/info\\_farmaci](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

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.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Benedetta Ferrara (Università di Torino) Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) 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@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

## DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa Privacy SIF Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it) con oggetto: CANCELLA.

---