



## Newsletter numero 234 dell' 01.06.2018

**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

- Glucagone intranasale per l'ipoglicemia nei pazienti diabetici. Un vecchio sogno sta diventando realtà?
- Servizio speciale di immunizzazione: un'esperienza di 14 anni in Italia
- Impatto della terapia a base dei nuovi antivirali ad azione diretta nella reale pratica clinica: uno studio di coorte multicentrico regionale
- La lomitamide nella ipercolesterolemia familiare omozigote - l'esperienza di un centro di cardiologia
- Efficacia e sicurezza di rivaroxaban in aggiunta ad un regime terapeutico antiaggregante in pazienti con coronaropatia: revisione sistematica e metanalisi di RCT
- Fitoterapia nel trattamento della sindrome mano-piede associata alla chemioterapia con fluoropirimidine
- Anticorpi monoclonali biosimilari in oncologia: valutazione critica dei dati disponibili sullo switching

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

- Confronto delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche della nitroglicerina in base alla composizione del dispositivo di somministrazione. Uno studio preliminare
- Effetto delle suture rivestite con triclosano sul tasso di infezione del sito chirurgico dopo protesi all'anca e al ginocchio: studio controllato e randomizzato in doppio cieco di 2546 pazienti
- Spirali di idrogel di seconda generazione per il trattamento endovascolare dell'aneurisma cerebrale. Studio clinico randomizzato controllato.

**Glucagone intranasale per l'ipoglicemia nei pazienti diabetici. Un vecchio sogno sta diventando realtà?***A cura del Dott. Fausto Chiazza*

Almeno 400 milioni di individui attualmente soffrono di diabete mellito e molti di essi sono trattati con insulina per controllare i livelli di glicemia e per prevenire le complicanze diabetiche. L'insulina può causare ipoglicemia, una complicanza potenzialmente grave, persino pericolosa per la vita, che grava tutti gli utilizzatori di insulina.

L'ipoglicemia grave (Severe hypoglycaemia, SH) è definita come una circostanza che richiede l'assistenza di una terza parte per trattare l'episodio. La paura di un altro episodio porta spesso a ridurre il controllo del soggetto sul glucosio (cioè, consentendo alla glicemia di rimanere più alta del desiderato), il che, a sua volta, aumenta il rischio di complicanze. Gli episodi di ipoglicemia asintomatica e la maggior parte degli episodi di SH possono essere auto-trattati efficacemente con l'ingestione di carboidrati per via orale. Durante le SH, tuttavia, i pazienti non sono in grado di assumere carboidrati per via orale, e quindi richiedono l'assistenza di una terza parte, attraverso la somministrazione di glucosio o glucagone per via parenterale.

Il glucagone aumenta le concentrazioni plasmatiche di glucosio favorendo la disgregazione del glicogeno nel fegato e agendo sull'assorbimento del glucosio.

Le soluzioni di glucagone non sono stabili, a causa della propensione del glucagone a formare fibrille in soluzione acquosa. Di conseguenza, i kit di emergenza di glucagone attualmente disponibili richiedono la ricostituzione della polvere liofilizzata in un diluente immediatamente prima dell'iniezione IM che ricade sui familiari, i quali potrebbero non essere adeguatamente preparati o a proprio agio nella preparazione della soluzione di glucagone, nel riempire la siringa o iniettare.

Questo articolo si pone lo scopo di analizzare l'efficacia e la sicurezza di preparazioni intranasali a base di glucagone per un loro utilizzo in situazioni di emergenza.

Le vie alternative di somministrazione degli ormoni peptidici (PH) sono state testate dall'inizio degli anni '20, in particolare per gli ormoni che richiedono un trattamento per tutta la vita, come l'insulina. L'assorbimento dei PH è inversamente proporzionale alle loro dimensioni; gli ormoni a piccola molecola (fino a 10 aminoacidi) possono essere somministrati per via intranasale (IN), ma ormoni a molecola più lunga non vengono assorbiti in quanto tali e richiedono l'utilizzo di promotori.

Diverse strategie sono state testate per migliorare l'assorbimento IN delle molecole (sali biliari, nanoparticelle, detergenti, sodio-tauro 24,25-diidro-fusidato [STDHF], beta-ciclodestrine, lisofosfolipidi, didecanoil-L-alfafosfatidilcolina [DDPC], liposomi e microsfele bioadesive).

La somministrazione IN è ad oggi in uso per diversi ormoni come la desmopressina, l'ossitocina, l'LHRH e i suoi analoghi (buserelina, leuprolide, nafarelina), mentre sforzi sono stati fatti senza successo per insulina, GHRH, GH, CRH, calcitonina umana, somatostatina.

La somministrazione IN è anche diventata uno strumento per fornire PH al cervello; studi sugli animali suggeriscono che l'azione dell'insulina nel cervello è coinvolta nella regolazione della sensibilità insulinica periferica e che l'insulina IN è stata utilizzata per indurre la sensibilità all'insulina in soggetti magri e obesi, contrariamente a quanto accade con l'insulina somministrata per via periferica.

Nel 1983, è stato dimostrato per la prima volta che il glucagone IN riesce ad essere assorbito (con glicolato sodico come promotore) aumentando i livelli di glucosio nel sangue in volontari sani. Studi condotti successivamente hanno dimostrato che le soluzioni IN di glucagone e polveri IN di glucagone sono ugualmente efficaci, purché sia impiegato un promotore.

Infine, diversi autori hanno dimostrato l'efficacia di glucagone IN per risolvere l'ipoglicemia in volontari normali e in pazienti diabetici, sia adulti che bambini. Questi studi, condotti su un totale di 300 soggetti, hanno chiaramente dimostrato il potenziale di somministrazione di glucagone IN. La biodisponibilità del glucagone IN è inferiore a quella del glucagone IM, risultante in picchi di concentrazioni di glucagone plasmatico più basse, ma il dosaggio IN determina un'escursione glicemica simile al glucagone iniettato in termini di ritorno ai normali livelli glicemici. È importante sottolineare che gli effetti indesiderati riportati erano limitati all'irritazione nasale di breve durata e generalmente lieve e allo starnuto occasionale. Uno

studio recente ha dimostrato che il glucagone IN, rispetto al glucagone IV, riduce la produzione di glucosio epatico da 30 a 60 minuti dopo la somministrazione.

Questo studio indica, ancora una volta, che i peptidi somministrati IN possono esercitare effetti diversi da quelli con la consueta somministrazione parenterale, come con l'insulina. A parte l'interesse per la fisiologia delle vie alternative di somministrazione del peptide, una meta-analisi ha mostrato che il glucagone IN e IM sono altrettanto efficaci.

Nonostante questi dati, un prodotto IN di glucagone non è stato commercializzato da nessuna azienda farmaceutica.

A partire dal 2010, c'è stato un rinnovato interesse, e un glucagone IN è ora in fase di sviluppo. Formulato come polvere secca, la nuova formulazione sembra stabile sotto stoccaggio, contiene un promotore non tossico (betaciclodestrina più dodecilsfosfocolina) e viene somministrato utilizzando un applicatore nasale semplice. Il glucagone IN (3 mg) ha dimostrato di non essere inferiore al glucagone IM (1 mg) nel trattamento dell'ipoglicemia insulino-indotta negli adulti con T1D. Uno studio recente ha confrontato dosi di 2 mg e 3 mg di glucagone IN con glucagone IM (0,5 o 1 mg) in pazienti pediatrici (4-17 anni) con T1D. Questo studio ha rilevato che entrambi i livelli di dosaggio di 2 e 3 mg di IN sono stati ben tollerati e hanno portato a un pattern di risposta glicemica simile a quello del glucagone. Come tale, sembra che un livello di dose singola (3 mg) possa essere usato nei bambini e negli adulti con T1D, il che semplificherebbe la prescrizione su tutta la fascia di età ( $\geq 4$  anni).

La congestione nasale da un comune raffreddore, con o senza la somministrazione concomitante di un decongestionante nasale, non influisce negativamente sul glucagone IN.

Un altro studio ha dimostrato che glucagone IN è ben tollerato dopo una singola dose da 3 mg, così come dopo 2 dosi somministrate a distanza di 15 minuti (cioè 6 mg in totale) o 2 dosi somministrate contemporaneamente. Oltre a questi studi condotti in condizioni controllate, altri studi hanno dimostrato che, nel mondo reale, ci sono ragioni per credere che il glucagone IN dovrebbe essere efficace, sicuro e facile da usare. In uno studio in cui operatori sanitari addestrati hanno somministrato glucagone per trattare un episodio di SH simulato, il glucagone IN è stato somministrato con successo da 15 dei 16 operatori sanitari (tempo medio, 16 secondi), mentre il glucagone iniettabile è stato correttamente somministrato da solo 2 su 16 operatori sanitari, (tempo medio 1,89 minuti). Dei 15 operatori, 14 (93%) hanno somministrato una dose completa di glucagone IN (tempo medio, 0,44 minuti). Al contrario, solo 3 (20%) sono riusciti a iniettare una dose parziale di glucagone IM (tempo medio, 2,4 minuti). I problemi nella preparazione e nell'uso degli attuali kit di emergenza di glucagone IM sono in netto contrasto con la facilità di utilizzo del dispositivo di erogazione del glucagone IN a dose singola, senza ago, utilizzato in questi studi. La facilità d'uso e l'efficacia di glucagone IN riportata negli studi controllati o simulati è stata riportata anche nei trials clinici in cui il glucagone IN è stato somministrato agli adulti con T1D e ai bambini con T1D per trattare i casi di ipoglicemia. In questi studi, il glucagone IN si è dimostrato efficace nel trattamento dell'ipoglicemia moderata e grave nell'ambiente reale, e oltre il 90% dei tutori ha riferito di essere molto soddisfatto della facilità d'uso del prodotto.

Data la sicurezza, l'efficacia e la facilità d'uso dimostrate, in particolare per una persona non medica che deve trattare un episodio di ipoglicemia grave, è auspicabile che il glucagone IN senza ago possa essere commercializzato, al fine di affrontare un'importante esigenza medica insoddisfatta.

**Parole chiave:** Glucagone intranasale, ipoglicemia, review

**Conflitto di interessi:** AEP dichiara che, molto tempo dopo il lavoro pionieristico svolto durante il periodo 1983-1990, è stato contattato nel 2010 per servire come consulente e membro del Consiglio consultivo medico per le soluzioni di localizzazione ULC (Dalton-Montreal, Canada) fino al 2015. Con l'acquisizione del prodotto da parte di Eli-Lilly nel 2015, non ha più avuto contatti di alcun tipo con le case farmaceutiche coinvolte nel glucagone intranasale. Ha ricevuto una sovvenzione illimitata dall'UCL di Locemia Solutions per la preparazione della metanalisi citata nel testo. V. C. non dichiara conflitto di interessi.

**Riferimenti bibliografici:** Pontiroli AE, Ceriani V. Intranasal glucagon for hypoglycaemia in diabetic patients. An old dream is becoming reality?. *Diabetes Obes Metab.* 2018. doi: 10.1111/dom.13317.

**Servizio speciale di immunizzazione: un'esperienza di 14 anni in Italia***A cura della Dott.ssa Benedetta Ferrara*

La somministrazione dei vaccini è uno dei migliori raggiungimenti nella scienza biomedica e salute pubblica, è tra le procedure mediche più efficaci e consente di prevenire da due a tre milioni di morti ogni anno. Inoltre, tale pratica fornisce una protezione indiretta anche a coloro che non possono essere vaccinati a causa dell'età o di specifiche malattie. La sicurezza dei vaccini nella popolazione pediatrica è molto importante, specialmente nei paesi in cui le malattie prevenute dai vaccini sono rare. Vi sono rischi associati all'uso dei vaccini; reazioni minori sono comuni, mentre reazioni gravi sono rare, con un'anafilassi che si verifica in uno su un milione di dosi di vaccini. Alcuni bambini sono a più alto rischio di eventi avversi correlati ai vaccini (AEs) a causa di reazioni a precedenti vaccinazioni, allergie o anafilassi. È stato stabilito un servizio speciale di immunizzazione (SIS) nel 2002 nel dipartimento di emergenza pediatrica (PED) a Padova per monitorare i rischi dell'immunizzazione. I SIS hanno giocato un ruolo centrale nel migliorare l'aderenza ai piani di vaccinazione regionale e nell'aumentare la copertura d'immunizzazione.

L'obiettivo primario di questo studio è stato quello di descrivere i rinvii e le visite del SIS a Padova e gli AEs osservati dopo le vaccinazioni su un periodo di 14 anni. L'obiettivo secondario è stato quello di determinare il piano di vaccinazione dopo aver partecipato al SIS.

Questo è stato uno studio coorte retrospettivo che ha incluso tutti i rinvii e le visite del SIS di Padova dal 1 gennaio 2002 al 31 dicembre 2015. Tale SIS è stato suddiviso in un SIS clinico (SIS-C) in cui vi è una valutazione pre-vaccinazione ed un'area entro il PED (SIS-PED) dove le vaccinazioni sono somministrate quando indicato. I bambini sono inclusi nel nostro servizio grazie a pediatri della cura primaria o nei distretti sanitari locali di Padova se considerati ad alto rischio di AEs vaccino-correlati o per non aderenza alle vaccinazioni stabilite a causa di riluttanza da parte dei genitori. Al SIS-C, ogni bambino viene visto da un pediatra esperto nelle tecniche di immunizzazione che determina, secondo la storia clinica o i test diagnostici effettuati, se sospendere il piano di vaccinazione o se continuare. I pazienti avvertiti di continuare la vaccinazione possono essere vaccinati nel SIS-PED o nel loro distretto sanitario locale secondo il loro rischio di AEs. Le decisioni vengono prese seguendo le linee guida più recenti del più alto istituto della salute italiano e le linee guida per l'immunizzazione in un SIS. Nel SIS-PED, ogni bambino viene visitato da un pediatra per escludere malattie acute, e le preparazioni vengono effettuate per rispondere a possibili AEs prima della vaccinazione. In seguito, i bambini restano nel SIS-PED per 3 ore, ma questo periodo può essere esteso se ritenuto necessario dal pediatra. Seguendo la vaccinazione SIS-PED, ogni bambino è avvertito di completare il proprio piano di vaccinazione al SIS-PED o al distretto sanitario locale, o di sospendere il proprio piano sulla base di qualunque AE e tenendo conto della preferenza dei genitori.

Questo studio è stato approvato dal comitato istituzionale di revisione del dipartimento per la salute della donna e del bambino all'università di Padova.

Per tutti i bambini vaccinati nel SIS-PED sono stati raccolti i dati seguenti:

- Motivazione per essere entrati nel SIS-C, includendo: allergie; AEs dopo vaccinazioni precedenti; altre ragioni.
- Tipo di vaccino somministrato.
- AEs che si verificavano durante il periodo di osservazione post-vaccinazione o riportati dai genitori per via telefonica dopo aver lasciato il SIS-PED.

Le ammissioni al SIS-PED e le vaccinazioni totali nell'area urbana di Padova sono state comparate usando il database del dipartimento di prevenzione ULSS 6 EUGANEA, dove tutte le vaccinazioni somministrate nell'area metropolitana sono registrate. Questo database è stato usato anche per seguire tutti i bambini che visitavano il SIS-C.

Il completamento del piano di vaccinazione è stato definito come l'accumulo del numero di dosi richiesto di tutte le immunizzazioni richieste dalla specifica età senza tener conto del tempo di somministrazione. Il protocollo italiano di vaccinazione al momento del follow-up è stato usato per determinare i vaccini richiesti, le dosi e le linee guida di tempo. I vaccini per influenza,

rotavirus ed epatite A sono stati esclusi nella determinazione del completamento del piano di vaccinazione, siccome non vengono offerti attivamente e non sono libri da tasse.

359 bambini hanno frequentato il SIS-PED e 560 dosi di vaccino sono stati somministrati tra il 2002 e il 2015. Comparando il numero di vaccini somministrati al SIS-PED con quelli somministrati nel distretto sanitario di Padova, la vaccinazione SIS-PED è stata solo una piccola percentuale di tutte le vaccinazioni nella regione.

Le allergie sono state il 53.0% delle ammissioni al SIS-PED, di cui 19.5% reazioni anafilattiche e 80.5% reazioni non anafilattiche. Gli AEs dopo precedente vaccinazione sono stati il 27.2% delle ammissioni al SIS-PED. Il 38% di questi sono state reazioni immediate IgE; il 10.5% sono state reazioni immediate non IgE.

Il 51.3% delle reazioni si sono verificate più di due ore dopo la vaccinazione e includevano più comunemente reazioni cutanee, irritabilità e ipotonia.

Dal 2009, l'allergia all'uovo non è più stata considerata un'indicazione per entrare nel SIS per la vaccinazione MMR/MMRV. Il 70% dei referti SIS erano per allergia all'uovo nel 2004, con solo 20% nel 2015.

Il vaccino più comunemente richiesto nel SIS-PED è stato MMR/MMRV, seguito dal vaccino esavalente.

Non sono stati osservati AEs gravi vaccino-correlati in 14 anni, mentre sono stati osservati 15 AEs lievi.

I 417 che hanno frequentato una visita pre-vaccinazione al SIS-C sono stati seguiti per l'aderenza al protocollo di vaccinazione, sia che fossero stati ammessi per l'immunizzazione al SIS-PED, che non. Il 13.9% dei bambini che frequentavano il SIS-C non sono entrati nel SIS-PED: il 3.1% ha seguito le raccomandazioni del pediatra del SIS-C di sospendere il programma di vaccinazione e il 10.8% ha seguito la raccomandazione del pediatra del SIS-C di continuare il programma di vaccinazione con il distretto della salute dovuto alla mancanza di rischio identificato per AEs vaccino-correlati. In questo caso, il 55.5% ha completato il protocollo di immunizzazione ed il 44.5% no.

Tra i pazienti vaccinati al SIS-PED, il 18.1% ha continuato il protocollo di vaccinazione e l'81.9% ha ricevuto solo una vaccinazione al SIS-PED.

283 bambini (96.3%) che avevano ricevuto una singola vaccinazione al SIS-PED hanno completato il loro programma di vaccinazione al distretto sanitario locale, mentre 11 (3.7%) l'ha interrotto per diversi motivi, incluso il rifiuto dei genitori. Questa percentuale è significativamente più alta che il 55.6% osservato tra i bambini che avevano ricevuto una raccomandazione al SIS-C di continuare il loro programma al distretto sanitario locale senza ricevere una singola vaccinazione nel SIS-PED.

Per i bambini inclusi nel SIS-C e disponibili per il follow-up, la vaccinazione nel SIS-PED è stata associata ad un completamento più frequente dei programmi di vaccinazione, indicando un beneficio del servizio alla copertura del vaccino. Il basso numero e la lieve gravità degli eventi avversi riportata dopo la vaccinazione nel SIS-PED è indice della sicurezza del servizio.

**Parole chiave:** servizio speciale di immunizzazione, vaccini, eventi avversi

**Conflitto di interessi:** Gli autori hanno dichiarato che non vi sono conflitti d'interesse.

**Riferimenti bibliografici:**

Donà D, Masiero S, Brisotto S, Gottardello L, Lundin R, Borgia E, Visentin F, Da Dalt L. Special Immunization Service: A 14-year experience in Italy. PLoS ONE 13(4): e0195881.

**Impatto della terapia a base dei nuovi antivirali ad azione diretta nella reale pratica clinica: uno studio di coorte multicentrico regionale**

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

Il virus dell'epatite C (HCV) è stato identificato per la prima volta nel 1989. L'infezione acuta da HCV è spesso asintomatica e circa l'80% delle persone infette sviluppa epatite C cronica (CHC). L'approccio terapeutico per il trattamento della CHC è progressivamente migliorato negli ultimi 30 anni, soprattutto a partire dal 2014 con l'introduzione dei nuovi antivirali ad

azione diretta (DAA). Data l'importanza di tali farmaci, i sistemi sanitari nazionali hanno implementato l'utilizzo dei DAA nella pratica clinica, tramite strategie adattate in base all'epidemiologia della CHC. Sono state, infatti, proposte due principali strategie: un trattamento preventivo, mirato a ridurre l'incidenza di nuove infezioni da HCV; la definizione dei criteri di prioritizzazione di accesso ai nuovi DAA, in base allo stadio della malattia, al fine di ridurre la morbilità e la mortalità associate a CHC. Da gennaio 2015 l'autorità sanitaria della regione Lazio ha individuato tra i criteri di prioritizzazione la presenza di malattie epatiche avanzate, manifestazioni extraepatiche e altre gravi manifestazioni cliniche.

È stato condotto uno studio di coorte, multicentrico e prospettico, che ha arruolato pazienti affetti da CHC trattati con terapia a base di un DAA di seconda generazione nella Regione Lazio. Lo studio ha valutato: l'accesso ai DAA nella Regione e l'adeguamento alle raccomandazioni delle linee guida; l'associazione tra esito del trattamento, caratteristiche epidemiologiche e caratteristiche cliniche del paziente; la variazione dei livelli di ALT prima e 12 settimane dopo la fine del trattamento

Il Lazio è una regione italiana con circa 5,6 milioni di abitanti. In accordo a quanto definito dal servizio sanitario nazionale italiano, il rimborso della terapia a base di DAA in pazienti affetti da CHC si basa su 7 criteri [pazienti con cirrosi (CHILD A e B) e/o epatocarcinoma (HCC) con risposta completa a terapie resettive chirurgiche, epatite ricorrente HCV-RNA positiva, fibrosi epatica avanzata (Metavir F3), pazienti trapiantati o in lista per trapianto, gravi manifestazioni extraepatiche e fibrosi epatica METAVIR F2 con comorbidità (co-infezioni da HIV/HBV, epatite non virale, diabete, BMI  $\geq 30$ , emoglobinopatie e disturbi della coagulazione)]. Al fine di implementare il sistema di rimborso nazionale e garantire un equo accesso alle cure, l'Autorità Sanitaria regionale del Lazio ha centralizzato le forniture di DAA ed ha istituito una rete composta da 14 centri clinici per la valutazione e il trattamento dei pazienti con CHC. I pazienti erano eleggibili per le analisi finali se erano affetti da CHC ed avevano ricevuto per la prima volta, tra il 30 dicembre 2014 e il 31 dicembre 2016, uno o più farmaci tra sofosbuvir (SOF), simeprevir (SIM), daclatasvir (DAC), ledipasvir (LED), ombitasvir + paritaprevir + ritonavir  $\pm$  dasabuvir (2D / 3D). Per ogni paziente, sono state raccolte le seguenti informazioni: codice del centro clinico; data di inizio e fine terapia; criterio per l'accesso alla terapia con un DAA, regime terapeutico a base di DAA; età; sesso; HCV RNA; genotipo; indice di massa corporea; stadio delle malattie epatiche, HBsAg; anti-HIV Ab; ALT; storia di trapianto ortotopico di fegato (OLT) e di HCC; interruzione della terapia per comparsa di gravi reazioni avverse. Il trattamento è stato considerato efficace se i livelli di HCV RNA erano non rilevabili a 12 settimane (risposta virologica sostenuta a 12 settimane; SVR12). La terapia è stata, invece, considerata non efficace in caso di decesso del paziente, se il paziente presentava un livello di HCV RNA rilevabile o se aveva iniziato un nuovo trattamento anti-HCV. Al fine di valutare la qualità dello schema terapeutico impiegato in accordo alle raccomandazioni riportate dalle linee guida EASL 2016, i trattamenti prescritti sono stati suddivisi in tre gruppi: gruppo A, trattamenti ottimali in accordo alle linee guida EASL 2016; gruppo B, trattamenti subottimali in accordo alle linee guida EASL 2016, in quanto si discostavano dalle raccomandazioni per durata della terapia o per diversa scelta di farmaci; gruppo C, trattamenti che contenevano tutti i farmaci come nel gruppo A, ma includevano anche un altro farmaco (ad esempio ribavirina, RBV) e/o erano di diversa durata rispetto a quanto raccomandato.

Nel periodo dicembre 2014 - dicembre 2016, 5.279 pazienti hanno iniziato per la prima volta 5.350 trattamenti a base di un DAA nella regione Lazio. Il SOF è risultato il farmaco più utilizzato (87,07%, N=4.438), seguito da LED (36,92%; N=1.949), DAC (20,6%; N=1.059), combinazioni 2D/3D (14,76%; N=779) e SIM (13,71%; N=724). La ribavirina (RBV) è stata utilizzata in circa metà degli schemi terapeutici a base di DAA (49,69%; N=2.623), mentre l'uso di interferone pegilato in combinazione con SOF (1,48%; N=78) o SIM (1,18%; N=62), in associazione a RBV, è stato marginale e limitato al primo periodo. La durata programmata del trattamento è variata da 8 a 48 settimane, sebbene quasi tutti i trattamenti fossero stati programmati per una durata di 12 (57,81%; N=3.052) o 24 settimane (41,37%; N=2.184). Soltanto pochi trattamenti sono stati programmati per una durata di 8 (0,45%; N=24), 16 (0,08%; N=4) o 48 settimane (0,28%; N=15). La proporzione di pazienti che ha ricevuto uno schema terapeutico coerente con le linee guida EASL 2016 è stata molto bassa fino a maggio 2015, per poi aumentare gradualmente e raggiungere il 73,68% nel dicembre 2016. Quando il

controllo della qualità dei trattamenti prescritti è stato effettuato tramite confronto con le precedenti linee guida 2014 è emerso che nessuno dei trattamenti iniziati prima del 21 aprile 2015 poteva essere classificato come subottimale; dei trattamenti iniziati dopo il 22 aprile 2016, 269 sono stati classificati come subottimali, principalmente per l'uso di RBV in pazienti cirrotici con genotipi 1 e 3 (N=221; 82%); infine, dei trattamenti iniziati dopo il 22 settembre 2016, 89 sono stati classificati come subottimali, principalmente per l'uso di RBV in pazienti cirrotici con genotipo 3 (N=30; 44%) e uso di SOF + RBV in pazienti con genotipo 2 (N=28; 32%). La percentuale complessiva di perdita del follow-up è stata del 2,88% (152/5.279). L'analisi dell'efficacia è stata condotta su 5.127 pazienti che avevano completato il follow-up a 12 settimane. La proporzione complessiva di SVR12 è risultata pari al 93,41% (Intervallo di Confidenza 95%: 92,48-94,34%) senza evidenza di eterogeneità tra i centri clinici. In totale 347 pazienti (6,59%) non hanno raggiunto la SVR12; tra questi, 72 sono deceduti alla settimana 12 e solo 23 pazienti hanno interrotto il trattamento per comparsa di reazioni avverse. La variazione temporale dei livelli di ALT prima del trattamento e 12 settimane dopo è stata valutata in un campione di 3.179 soggetti (pazienti con o senza cirrosi che non hanno raggiunto SVR12, pazienti con o senza cirrosi che hanno raggiunto SVR12). Da tale analisi è emerso che i livelli di ALT, superiori al limite superiore alla norma (ULN) (40U/L) in oltre il 75% dei pazienti prima del trattamento, sono diminuiti in oltre il 75% dei pazienti che hanno raggiunto SVR12 e in circa il 50% di coloro che non hanno risposto al trattamento, indipendentemente dallo stadio delle malattie epatiche.

I risultati di tale studio hanno dimostrato che la rete clinica della regione Lazio è in grado di attuare tempestivamente le raccomandazioni delle più recenti linee guida. I nuovi DAA sono stati impiegati nella pratica clinica senza ritardi e il rispetto degli standard di cura è costantemente aumentato in seguito alla pubblicazione delle linee guida EASL 2016. Inoltre, il numero di pazienti con cirrosi che hanno iniziato la terapia è diminuito costantemente, suggerendo che i pazienti con malattia epatica avanzata sono in costante diminuzione. Lo studio ha, inoltre, mostrato che l'efficacia complessiva dei DAA è ben superiore al 90%, in accordo a quanto già riscontrato nel corso degli studi clinici registrativi.

Nel corso degli ultimi anni numerosi studi clinici hanno valutato il profilo di efficacia dei nuovi DAA nella reale pratica clinica. Tra questi, un ampio studio clinico condotto negli Stati Uniti, che ha arruolato 4.365 pazienti con infezione da HCV genotipo 1, ha riportato il raggiungimento di una SVR12 del 91,3-92,0%. Questa differenza marginale in termini di efficacia, rispetto allo studio condotto in regione Lazio, potrebbe essere correlata alle differenze nelle caratteristiche dei pazienti inclusi; lo studio americano ha, infatti, incluso solo pazienti con genotipo 1, di cui circa il 36,5% di etnia afro-americana, i cui i tassi di SVR12 erano significativamente inferiori a quelli europei (89,8% vs 92,8%). Tassi maggiori di SVR, comparabili a quelli riscontrati nello studio condotto in regione Lazio, sono stati rilevati in studi di coorte prospettici condotti in Spagna e Germania. Nella rete clinica laziale, i pazienti sono stati gestiti da clinici esperti in centri selezionati; ciò può aver condotto ad una migliore aderenza al trattamento e, dunque, ad un più alto tasso di SVR12. I pazienti hanno ricevuto un'assistenza di elevata qualità in tutta la regione, come confermato dalla mancanza di eterogeneità dell'efficacia tra i centri clinici e dal basso livello di perdita al follow-up. Un numero considerevole di pazienti ha ricevuto un trattamento considerato di qualità sub-ottimale o non raccomandata; ciò rispecchia lo scenario dinamico della scelta degli standard di cura così come i diversi tempi di autorizzazione dei DAA in Italia. Lo studio ha, inoltre, mostrato come specifiche variabili, quali co-infezione da HIV, cirrosi, OLT, possano rappresentare importanti fattori predittivi nel raggiungimento della SVR12. Lo studio presenta una serie di limitazioni, che si configurano essenzialmente nella natura osservazionale dello stesso, nella mancanza o perdita di dati così come nella scelta di effettuare alcune delle analisi solo in specifici sottogruppi di pazienti.

In conclusione, lo studio ha confermato la straordinaria efficacia delle terapie a base di DAA nella reale pratica clinica ed ha dimostrato che l'aderenza alle recenti linee guida può ulteriormente migliorare il tasso di risposta in tutti i pazienti. Come in altre realtà europee, la scelta di creare in regione Lazio una rete di centri clinici selezionati e di approntare criteri di prioritizzazione dei pazienti in base alla gravità della malattia ha riscontrato un significativo successo e, al contempo, ha garantito l'implementazione tempestiva di nuove combinazioni di

farmaci, il raggiungimento di elevati tassi di SVR12 e la significativa riduzione di pazienti con CHC in stadio avanzato in necessità urgente di terapia.

Sono chiaramente necessari ulteriori studi al fine di definire il profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine della terapia a base di DAA.

**Riferimento bibliografico:** Lanini S, Scognamiglio P, Mecozzi A, Lombardozi L, Vullo V, Angelico M, Gasbarrini A, Taliani G, Attili AF, Perno CF, De Santis A, Puro V, Cerqua F, D'Offizi G, Pellicelli A, Armignacco O, Mennini FS, Siciliano M, Girardi E, Panella V, Ippolito G; members of the Lazio Region HCV treatment group. Impact of new DAA therapy on real clinical practice: a multicenter region-wide cohort study. *BMC Infect Dis.* 2018 May 16;18(1):223.

**Parole chiave:** epatite cronica C, DAA, virus dell'epatite C, cirrosi epatica, danno epatico, studio di coorte multicentrico, efficacia.

**Conflitti di interesse:** gli autori dichiarano conflitti di interesse.

### La lomitamide nella ipercolesterolemia familiare omozigote – l'esperienza di un centro di cardiologia

A cura del Prof. Domenico Motola

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (IFO) è una malattia genetica rara caratterizzata da livelli marcatamente elevati di colesterolo LDL-C. Le mutazioni con perdita di funzione nel gene del recettore per l'LDL (LDLR) sono le cause più comuni di IFO. Poiché l'attività residua della LDLR può variare considerevolmente a seconda delle mutazioni, i pazienti possono essere classificati come pazienti con "recettore negativo" (<2% dell'attività residua) o con "recettore difettoso" (2-25% dell'attività residua). Gli individui negativi ai recettori hanno livelli di LDL-C più elevati e una prognosi peggiore rispetto agli altri. Storicamente, l'IFO è stata considerata una malattia rara e la sua prevalenza è stata calcolata in un caso per milione. I dati più recenti hanno rivelato che l'ipercolesterolemia familiare è molto più frequente di quanto riportato in precedenza, suggerendo una prevalenza di un caso per 160.000-300.000 individui. Se non trattati, i pazienti con IFO con "recettore negativo" raramente sopravvivono oltre i 20 anni, e anche quelli con "recettore difettoso" possono sviluppare significative manifestazioni cardiovascolari entro i 30 anni di età. L'aterosclerosi coinvolge generalmente le coronarie e l'aorta. Secondo la European Atherosclerosis Society (EAS), l'obiettivo lipidico ottimale in questi pazienti dovrebbe essere inferiore a 2,5 mmol/l (100 mg/dl) in prevenzione primaria, con un obiettivo inferiore a 1,8 mmol/l (70 mg/dl) in prevenzione secondaria (cardiopatia coronarica documentata o diabete). Dosi elevate delle statine più potenti, come atorvastatina o rosuvastatina, in combinazione con ezetimibe, rappresentano la base del trattamento in tutti i pazienti affetti da IFO. Tuttavia, la maggior parte di questi non sono in grado di raggiungere gli obiettivi del trattamento e richiedono l'afèresi delle lipoproteine. Nuovi approcci farmacologici sono oggi disponibili, come gli inibitori PCSK9, il mipomersen e la lomitapide e si prefiggono di ottenere un'ulteriore riduzione dei livelli di LDL e del rischio cardiovascolare. La lomitapide è un inibitore orale della proteina di trasferimento dei trigliceridi (MTP) microsomiale approvato dall'EMA nel 2013 per il trattamento dei pazienti con IFO. Il farmaco si lega e inibisce l'MTP, situato nel reticolo endoplasmatico degli enterociti e degli epatociti, evitando così l'assemblaggio di lipoproteine contenenti apo-B, rispettivamente, chilomicroni e lipoproteine a bassissima densità (VLDL). Poiché i VLDL sono precursori delle LDL, l'inibizione della loro sintesi e secrezione epatica abbassa i livelli plasmatici di LDL. È evidente che il meccanismo d'azione della lomitapide, a differenza di quello delle statine, non dipende dall'attività del recettore per l'LDL, ed è per questo motivo che il farmaco è attivo anche nei pazienti "recettori negativi". Uno studio molto recente condotto su una popolazione italiana di pazienti con HoFH ha sottolineato che l'aggiunta di lomitapide, alla dose giornaliera media di 19 mg, alle terapie di base ha ridotto i livelli di LDL-C del 68,2%. Gli effetti indesiderati più comuni sono sintomi gastrointestinali come diarrea, nausea, vomito o dispepsia, aumento degli enzimi epatici (transaminasi) che si riducono abbassando la dose. L'effetto indesiderato più grave è l'accumulo di trigliceridi a livello epatico a causa del meccanismo intrinseco di azione della lomitapide che potrebbe portare a steatoepatite o a fibrosi epatica.

L'obiettivo della presente rassegna è di descrivere i dati di efficacia e sicurezza della lomitapide in pazienti con IFO in base all'esperienza di un centro cardiologico italiano

### **Disegno dello studio**

I pazienti sono stati individuati a partire dal registro dei pazienti ammessi al nostro dipartimento di cardiologia. I probandi sono stati selezionati, in accordo con la Dichiarazione dell'EAS sull'ipercolesterolemia familiare, in base a caratteristiche tipiche dell'ipercolesterolemia familiare, inclusa storia familiare positiva per ipercolesterolemia familiare, cardiopatia ischemica prematura o morte cardiaca improvvisa, CHD prematura, livelli molto elevati di LDLC e xantomi tendinei. I pazienti con diagnosi genetica di IFO o con fenotipo severo non rispondente alla terapia di base sono stati trattati con lomitapide somministrata con una dieta a basso contenuto di grassi e la terapia di base, compresa l'aferesi delle lipoproteine. La dose iniziale di lomitapide era di 5 mg/giorno, ed è stata gradualmente aumentata fino a ottenimento di efficacia clinica. Secondo la scheda tecnica del prodotto, l'aumento della dose a 10 mg è stata fissata 2 settimane dopo l'inizio del trattamento, tenendo conto anche della tollerabilità. Aumenti successivi a 20 mg, 40 mg e fino alla dose massima raccomandata di 60 mg, sono stati fissati ad intervalli di almeno 4 settimane. I pazienti sono stati sottoposti a test di laboratorio, elettrocardiogramma (ECG) ed ecografia cardiaca ed epatica prima di iniziare il trattamento. Sono state eseguite visite di follow-up e test di laboratorio mensile durante il primo anno, e poi ogni 3 mesi. Sono stati eseguiti test ultrasonografici a cuore e fegato ogni 6 mesi.

### **Risultati**

Dei 3250 pazienti ricoverati nell'arco di 1 anno (da ottobre 2015 a ottobre 2016) al nostro reparto di cardiologia, 7 avevano caratteristiche tipiche dell'ipercolesterolemia familiare e hanno iniziato a essere seguiti dalla nostra clinica specializzata in dislipidemie. Uno di questi è risultato omozigote per l'ipercolesterolemia familiare (paziente 2); per gli altri sei, il test genetico è ancora in corso. Un altro paziente (paziente 1) ha mostrato caratteristiche cliniche molto gravi di ipercolesterolemia familiare, compatibile con un genotipo omozigote. Il paziente 1 era un uomo di 62 anni con una storia familiare positiva per CHD prematura (un fratello morto a 29 anni per infarto miocardico). Il paziente era affetto da cardiopatia ischemica cronica e all'età di 32 anni aveva subito un intervento di bypass coronarico. All'età di 60 anni, ha avuto due impianti di endoprotesi per aneurisma dell'aorta toracica e addominale e ha anche riferito la rimozione chirurgica di xantomi del tendine d'Achille bilaterali. A dicembre 2015, considerando il paziente eleggibile al trattamento, ha iniziato la terapia con lomitapide. La dose è stata aumentata dopo 2 settimane fino a 20 mg/die dopo ulteriori 8 settimane. Il valore minimo di 66 mg/dl di LDL è stato raggiunto dopo 52 settimane di trattamento con lomitapide (il 78% in meno rispetto al livello basale. L'aggiunta di lomitapide ha anche dimezzato la concentrazione di trigliceridi. Il paziente 2 era un uomo di 52 anni con una diagnosi confermata di IFO. Il paziente era affetto da fibrillazione atriale e aterosclerosi, che coinvolgeva le arterie coronarie, carotidi e degli arti inferiori. Ha sofferto di cardiopatia ischemica cronica e ha subito numerose interventi di rivascolarizzazioni percutanee, a partire dall'età di 34 anni. Il paziente era in terapia con rosuvastatina 20 mg/die ed ezetimibe 10 mg/die. Inoltre, riceveva l'aferesi delle lipoproteine due volte alla settimana. Pertanto, anche questo paziente era idoneo a ricevere lomitapide. A dicembre 2015, il paziente ha iniziato la lomitapide alla dose di 5 mg/die e non si è reso necessario alcun aggiustamento posologico. Dopo 3 settimane di trattamento combinato si è osservata una riduzione del 60% del colesterolo LDL rispetto ai valori iniziali (da 107 mg/dl al basale a 43 mg/dl con la lomitapide), e ciò ha comportato l'interruzione dell'aferesi. L'aggiunta di lomitapide ha determinato anche una diminuzione del 57% dei livelli di trigliceridi. Non sono emersi significativi problemi di sicurezza. Entrambi i pazienti sono ancora in trattamento con lomitapide e sono entrati a far parte del registro 'LOWER', un studio osservazionale globale, prospettico, il cui scopo è valutare efficacia e sicurezza a lungo termine della lomitapide nella pratica clinica.

In conclusione, l'IFO è una malattia genetica caratterizzata da elevati livelli di LDL, aterosclerosi precoce e alto rischio cardiovascolare. Nella nostra esperienza del mondo reale, la lomitapide ha dimostrato di essere efficace nel ridurre i livelli di colesterolo in aggiunta alla

terapia standard, consentendo di interrompere in modo permanente l'aferesi delle lipoproteine. Nella nostra esperienza, le dosi più basse del farmaco sono risultate efficaci e ben tollerate, causando lievi effetti collaterali gastrointestinali facilmente gestibili attraverso una dieta a basso contenuto di grassi e farmaci antidiarroici. Pertanto, considerando il suo profilo terapeutico favorevole, questo trattamento può essere considerato una valida opzione terapeutica in pazienti con IFO per raggiungere tempestivamente l'obiettivo di LDL e per ridurre la progressione della malattia aterosclerotica ed evitare complicazioni cardiovascolari potenzialmente letali.

**Parole chiave**

Lomitamide, ipercolesterolemia familiare omozigote, efficacia, sicurezza.

**Conflitti d'interesse**

Nessun conflitto di interesse dichiarato

**Riferimento bibliografico**

Simona Sperlongano; Felice Gragnano; Francesco Natale; Laura D'Erasmus; Claudia Concilio; Arturo Cesaro; Enrica Golia; Mario Crisci; Rossella Sperlongano; Fabio Fimiani; Mariagiovanna Russo; Marcello Arca; Giuseppe Limongelli; Paolo Calabrò. Lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia: cardiology perspective from a single-center experience. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2018;19(3):83-90, DOI: 10.2459/JCM.0000000000000620.

**Efficacia e sicurezza di rivaroxaban in aggiunta ad un regime terapeutico antiaggregante in pazienti con coronaropatia: revisione sistematica e metanalisi di RCT**

*A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Rivaroxaban, anticoagulante orale che inibisce direttamente il fattore X attivato della cascata coagulativa, è stato raramente utilizzato in pazienti con coronaropatia stabile. Sebbene recenti studi abbiano già confrontato il dabigatran vs rivaroxaban in pazienti con fibrillazione atriale (FA), l'uso del secondo anticoagulante in soggetti con coronaropatia o in quelli che sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo (ICP) è ancora in fase di valutazione. La doppia terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel rappresenta lo "standard of care" soprattutto dopo intervento coronarico con stent a rilascio di farmaci. Tuttavia, per via dei limiti associati a tale duplice terapia si è reso necessario un intervento terapeutico più potente. Recentemente, Bundhun e coll, hanno dimostrato l'efficacia dell'aggiunta di cilostazolo alla duplice terapia antiaggregante in pazienti con sindrome coronarica acuta. Tuttavia, lo sfavorevole profilo di tollerabilità del cilostazolo impatta negativamente sull'aderenza a tale regime terapeutico "rinforzato".

Nel presente studio, dunque, è stata confrontata sistematicamente l'efficacia e la sicurezza del rivaroxaban in aggiunta alla duplice terapia antiaggregante in soggetti con coronaropatia.

A tale scopo è stata condotta una revisione sistematica e metanalisi di studi clinici randomizzati. Per la ricerca sono stati interrogati i seguenti database: 1) MEDLINE/PubMed; 2) EMBASE ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)); 3) Cochrane database; 4) [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov); 5) Google scholar. La ricerca effettuata mediante tali database ha tenuto conto del periodo compreso tra novembre e dicembre 2017; sono state selezionate pubblicazioni in lingua. Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono state: 1) rivaroxaban e coronaropatia; 2) rivaroxaban e intervento coronarico percutaneo; 3) rivaroxaban e duplice terapia antiaggregante; 4) rivaroxaban e aspirina e clopidogrel; 5) Xarelto e intervento coronarico percutaneo; 6) rivaroxaban e stent a rilascio di farmaci. Sono stati inclusi gli studi clinici randomizzati, condotti esclusivamente su soggetti con coronaropatia e che prevedessero il confronto degli esiti osservati a seguito dell'aggiunta di rivaroxaban ad altri antiaggreganti. Sono stati, inoltre, considerati studi che riportassero come *endpoint* gli esiti negativi cardiovascolari (efficacia) e in termini di sanguinamenti (sicurezza). Sono stati, invece, esclusi

gli studi osservazionali o che prevedevano l'arruolamento di soggetti trattati per altre condizioni (FA non valvolare o arteriopatia periferica) o, ancora, che non avevano endpoint di efficacia e sicurezza. Infine, sono stati esclusi i duplicati. Sono stati valutati i seguenti esiti: endpoint compositi, ovvero la combinazione di morte cardiaca, infarto del miocardio (IM), stroke e/o trombosi da stent; mortalità da tutte le cause; IM; morte cardiaca; trombosi da stent; stroke; trombolisi nell'IM (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*, TIMI) definiti sanguinamenti minori e maggiori; sanguinamenti fatali; emorragie intracraniche; sanguinamento definito in base alla Società Internazionale di trombosi ed emostasi (International Society on Thrombosis and Hemostasis - ISTH). Il periodo di follow-up è risultato compreso tra 6 - 31 mesi. Da ogni studio selezionato sono stati estratti i seguenti dati: 1) tipologia di studio; 2) tempo di arruolamento; 3) totale dei pazienti nel gruppo di trattamento e in quello di controllo; 4) qualità metodologica; 5) caratteristiche al basale dei partecipanti; 6) esiti cardiovascolari e di sanguinamento; 7) numero totale di eventi che sono stati riportati per ogni gruppo di pazienti. La qualità metodologica di ogni studio clinico è stata valutata sulla base dei criteri della Cochrane Collaboration, secondo cui i punteggi sono assegnati a seconda del rischio di bias. E' stato, inoltre, utilizzato il PRISMA statement per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi. Per la metanalisi è stato utilizzato il software RevMan 5.3 che fornisce l'odds ratio (OR) con il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). L'eterogeneità degli studi selezionati è stata valutata mediante: 1) il test Q, dove un valore di p inferiore o uguale a 0.05 è considerato statisticamente significativo; 2) il test I<sup>2</sup> dove l'eterogeneità aumenta proporzionalmente al valore di I<sup>2</sup>; in particolare, sono stati applicati due modelli statistici al test, a valori di I<sup>2</sup> < 50% è stato utilizzato un modello ad effetti fissi; al contrario, se I<sup>2</sup> > 50% si è proceduto con un modello ad effetti casuali. E' stata poi condotta un'analisi di sensibilità escludendo prima un modello di test e poi l'altro per osservare eventuali differenze significative nei risultati. Inoltre, l'eventualità di bias da pubblicazione è stata valutata attraverso il "funnel plot" direttamente generato dal software. Dalla ricerca sui database elettronici, sono stati inizialmente selezionati 298 pubblicazioni. Da una valutazione preliminare, 259 pubblicazioni sono state escluse poiché non rispondenti all'obiettivo del presente studio. 39 pubblicazioni complete del testo sono risultate eleggibili. Ulteriori pubblicazioni sono state escluse sulla base dei seguenti criteri: 3 perché non erano RCT; 14 perché la popolazione arruolata non rispondeva ai criteri di inclusione; 18 erano studi duplicati. Pertanto, ai fini del presente studio sono stati selezionati solo 4 RCT per un totale di 40.148 pazienti (23.231 trattati con rivaroxaban e 16.919 con placebo). In generale, i pazienti sono stati arruolati a partire dal 2006 fino all'anno 2016. Dopo un'attenta valutazione del potenziale rischio di bias, i 4 RCT hanno totalizzato un punteggio pari a 10 punti su 12, suggerendo un basso rischio di distorsione. L'età media dei pazienti è risultata compresa tra 57,2 e 68,2 anni e il genere maschile è stato quello più frequente. I risultati del presente studio suggeriscono che l'aggiunta di rivaroxaban alla duplice terapia antiaggregante è associata ad una significativa riduzione degli endpoint compositi (OR: 0.81, 95% I: 0.74-0.88; P = 0.00001, I<sup>2</sup> = 19%). Allo stesso modo, anche la morte da tutte le cause, morte cardiaca, IM, trombosi da stent sono risultati significativamente ridotti (OR: 0.82, 95% IC: 0.72-0.92; P = 0.0009, I<sup>2</sup> = 0%), (OR: 0.80, 95% IC: 0.69-0.92; P = 0.002, I<sup>2</sup> = 0%), (OR: 0.87, 95% IC: 0.77-0.98; P = 0.03, I<sup>2</sup> = 10%) e (OR: 0.73, 95% IC: 0.55-0.97; P = 0.03, I<sup>2</sup> = 28%). Lo stroke, come endpoint, non ha invece mostrato differenze significative (OR: 0.77, 95% IC: 0.43-1.38; P = 0.38). Relativamente ai sanguinamenti (minori e/o maggiori come da criteri TIMI), considerati come esiti di tollerabilità, questi sono risultati significativamente più elevati con il rivaroxaban (OR: 2.27, 95% IC: 1.47-3.49; P = 0.0002, I<sup>2</sup> = 0% per i sanguinamenti minori) e (OR: 3.44, 95% IC: 1.13-10.52; P = 0.03, I<sup>2</sup> = 74% per i sanguinamenti maggiori). Allo stesso modo, anche le emorragie intracraniche (OR: 1.63, 95% IC: 1.04-2.56; P = 0.03, I<sup>2</sup> = 44%) e i sanguinamenti definiti in accordo alla ISTH (OR: 1.80, 95% CI: 1.45-2.22; P = 0.00001, I<sup>2</sup> = 0%) sono risultati significativamente più elevati con rivaroxaban. L'aggiunta di rivaroxaban alla duplice terapia antiaggregante sembra, invece, non influire, sia in senso positivo che negativo, sul rischio di sanguinamenti fatali (OR: 1.19, 95% IC: 0.74-1.91; P = 0.48, I<sup>2</sup> = 0%). I risultati appena descritti sono stati poi confermati anche dall'analisi di sensibilità; inoltre, dal funnel plot, peraltro il miglior modo per valutare il rischio di bias da pubblicazione soprattutto quando si analizzano pochi studi, è emersa un'incidenza moderata di distorsione dei risultati.

In conclusione, i risultati della revisione sistematica e metanalisi di studi clinici controllati e randomizzati suggeriscono che l'aggiunta di rivaroxaban ad un regime terapeutico antiaggregante sembra essere efficace in pazienti con coronaropatia. Tuttavia, tali conclusioni devono tenere conto del fatto che rimangono ancora da definire a pieno gli esiti di tollerabilità. Pertanto, ulteriori studi potranno contribuire a risolvere tale problematica.

Come riportato dall'autore, i punti di forza del presente lavoro sono i seguenti:

- 1) quanto appena descritto è il primo studio che ha analizzato sistematicamente l'aggiunta di rivaroxaban ad un regime terapeutico antiaggregante in pazienti con coronaropatia, valutandone l'efficacia e la sicurezza;
- 2) il quesito clinico è innovativo ed è ancora in fase di studio;
- 3) sono stati presi in considerazione solo dati di studi clinici controllati e randomizzati;
- 4) il livello di eterogeneità tra gli studi considerati è risultato molto basso.

Di contro, i punti deboli sono:

- 1) limitato numero di RCT selezionati;
- 2) i farmaci utilizzati nei gruppi di controllo dei rispettivi RCT sono diversi e, pertanto, potrebbero aver influito sui risultati;
- 3) anche i periodi di follow-up sono diversi per gli RCT presi in considerazione e, come prima, ciò potrebbe aver influito sui risultati;
- 4) altre tipologie di sanguinamento, come, ad esempio, quelli definiti dal Bleeding Academic Research Consortium (BARC) o dal Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO), non sono stati valutati perché presenti in solo uno dei 4 RCT selezionati;
- 5) i diversi dosaggi di rivaroxaban utilizzati negli RCT analizzati hanno potuto influire sui risultati.

**Conflitto di interesse:** l'autore dichiara di non avere conflitti di interesse.

**Parole chiave:** Rivaroxaban, coronaropatia, duplice terapia antiaggregante, trombosi da stent, sanguinamenti minori, sanguinamenti maggiori.

**Riferimento bibliografico:** Yuan J. Efficacy and safety of adding rivaroxaban to the anti-platelet regimen in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018 May 2;19(1):19.

### **Fitoterapia nel trattamento della sindrome mano-piede associata alla chemioterapia con fluoropirimidine**

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

La sindrome mano-piede (SMP), nota anche come eritrodisestesia palmo-plantare, è un evento avverso molto comune nei pazienti in trattamento chemioterapico con la classe delle fluoropirimidine.

5-fluorouracile, capecitabina e tegafur sono le fluoropirimidine più frequentemente impiegate in clinica per il trattamento del tumore al colon, le metastasi colon-rettali e le metastasi da cancro al seno; tuttavia la comparsa di formicolio seguito da dolore ed eventualmente placche sul palmo della mano o sulla pianta dei piedi accompagnano i sintomi neuropatici. Spesso questi sintomi possono progredire fino a desquamazione, erosione ed ulcerazione della cute; addirittura di recente è stata riportata la perdita dell'impronta digitale in pazienti in terapia con capecitabina. Chiaramente la qualità della vita di questi pazienti risulta significativamente peggiorata, perciò c'è grande interesse per la ricerca di rimedi in grado di limitare o migliorare i sintomi. Attualmente uno dei rimedi più utilizzati è rappresentato dall'integrazione con vitamina B6, sebbene non siano disponibili evidenze cliniche di efficacia.

Gli autori di questa review sistematica e meta-analisi fanno un'accurata disamina della letteratura, selezionando 35 studi tra il 2011 ed il 2017 in cui sono stati impiegati rimedi fitoterapici per il trattamento della SMP, in pazienti affetti da tumore al colon-retto (34,5%), cancro gastrico (42,5%) e tumore al seno (5,8%) in trattamento con fluoropirimidine. Per valutare l'efficacia dei vari rimedi fitoterapici, gli autori valutano diversi outcome: 1-remissione

della SMP, 2-risposta al tumore a breve-termine, 3-risposta al tumore a lungo-termine, 4-miglioramento della qualità della vita.

L'impiego dei rimedi fitoterapici è accompagnato da una riduzione significativa della SMP ( $p < 0.01$ ), con completa remissione dei sintomi nel 51% dei casi (contro il 23% dei pazienti di controllo). In un numero limitato di studi (5) si osserva anche un miglioramento nella risposta al trattamento chemioterapico ( $p < 0.01$ ) e comunque in quasi la metà degli studi è dimostrato un netto miglioramento della qualità della vita ( $p < 0.01$ ).

Le specie vegetali più impiegate sono *Paeoniae Radix Alba* (PRA), *Carthani Flos* (CF), *Cinnamomi Ramulus* (CR) e *Glycyrrhizae Radix et Rizoma* (GRR), presenti sia in preparazioni mono- che pluri-componenti.

PRA è presente nella Farmacopea cinese e giapponese e la sua efficacia si ritiene legata alla presenza di peoniflorina, in virtù degli effetti protettivi esercitati sui cheratinociti sottoposti ad insulto da esposizione a raggi UV e della protezione dalla demielinizzazione dei neuroni; in particolare tale effetto limita il dolore neuropatico a livello delle corde spinali ed i processi infiammatori citochine-mediati.

L'azione anti-infiammatoria ed anti-ossidante si ritiene siano alla base dell'efficacia del CF e della cinnamaldeide, presente nella CR.

Infine GRR, contenente licoricidina, svolge effetto anti-ossidante ed anti-infiammatorio sulle cellule cheratocitiche. Tra le preparazioni pluri-componente, da notare che l'associazione PRA e GRR è molto comune ed è accompagnata con un sinergismo legato probabilmente al miglioramento delle caratteristiche farmacocinetiche.

In conclusione, sebbene siano necessari ulteriori studi, l'impiego di prodotti fitoterapici sembra avere un impatto clinico significativo, che merita di essere ulteriormente indagato su scala più ampia.

**Parole chiave:** sindrome mano-piede, rimedi fitoterapici, farmaci fluoropirimidinici.

**Autori:** Deng B & Sun W. Herbal medicine for hand-foot syndrome induced by fluoropyrimidines: A systematic review and meta-analysis. 2018, *Phytotherapy Research*, 1-18.

### Anticorpi monoclonali biosimilari in oncologia: valutazione critica dei dati disponibili sullo switching

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

In oncologia, i farmaci biologici sono ampiamente utilizzati sia per il trattamento di tumori, sia per la gestione degli effetti avversi associati alle terapie. Negli ultimi tempi, grazie alla scadenza dei brevetti degli originator, lo sviluppo dei biosimilari, ovvero biologici simili ad un biologico già approvato, è aumentato. Inoltre, sono da poco disponibili i biosimilari degli anticorpi monoclonali (mAbs, dall'inglese monoclonal antibodies). La maggior parte dei mAbs è significativamente più complessa dal punto di vista strutturale e funzionale rispetto, ad esempio, a epoetina e filgrastim (biosimilari dei fattori di crescita ematopoietici). I mAbs antitumorali sono utilizzati come trattamento induttivo iniziale o, più spesso, come trattamento di mantenimento fino alla progressione della malattia. A seguito dell'approvazione di un biosimilare, i medici specialisti potrebbero incontrare delle difficoltà nel comprendere se sia o meno clinicamente adeguato far eseguire uno switch ad un paziente clinicamente stabile in trattamento con il prodotto originale per intraprendere una terapia con il nuovo biosimilare disponibile (o viceversa). Di fatto, la motivazione di uno switching potrebbe essere non medica, magari associata ai costi basati sulla politica di approvvigionamento. Considerato che i biosimilari non sono identici agli originator, permane una situazione di incertezza residua nei confronti dello switching associata a potenziali questioni relative all'immunogenicità che, se compromessa, potrebbe bloccare l'efficacia di un agente terapeutico. Per un assicurare un risultato efficace dall'azione di switching, sarebbe opportuno avere come fondamenta delle valide evidenze, clinicamente rilevanti e prodotto-specifiche che, idealmente, comprendano dati ottenuti da studi di switching adeguatamente disegnati.

Nel presente articolo, sono ricercati e valutati i dati disponibili relativi allo switching per biosimilari di anticorpi monoclonali antitumorali approvati o proposti.

A questo scopo sono state condotte una ricerca su PubMed e una ricerca manuale all'interno del registro dei clinical trial (clinicaltrials.com) e di database di contributi presentati a congressi. Nello studio sono stati inclusi i trial in cui fosse descritto almeno uno switching dall'originator al biosimilare, o viceversa, e che fossero scritti in lingua inglese.

Al termine della ricerca sono stati individuati 8 studi realtivi a switching effettuati con biosimilari di rituximab (CT-P10, GP2013, PF-05280586, e BCD-020) e di trastuzumab (ABP 980). Due studi sono stati condotti su pazienti oncologici, mentre gli altri 6 su pazienti affetti da artrite reumatoide. Gli elementi fondamentali per uno studio di switching ben strutturato, come la randomizzazione e il cieco, sono caratteristiche riscontrate nella maggior parte degli studi.

Tuttavia, sono presenti anche numerose limitazioni. Le più frequenti sono: il basso potere statistico causato dall'esiguo numero di pazienti coinvolti, la mancanza di un appropriato braccio di controllo e le misure di outcome scelte. Tutti gli studi includono un singolo switch ma nel real-world le possibilità che gli switch eseguiti in un piano terapeutico siano multipli, sono molto alte. Infatti, la necessità scientifica di valutare le conseguenze di molteplici switch è stata riconosciuta dalla US Food and Drug Administration che, nella bozza delle linee guida per l'intercambiabilità, raccomanda l'inclusione di almeno 3 switch per paziente nei disegni di studio mirati a dimostrare l'intercambiabilità fra farmaci. Inoltre, FDA raccomanda che negli studi di switching l'end point primario sia orientato a valutare l'impatto causato sulla farmacocinetica e, se possibile, sulla farmacodinamica, poiché questo approccio risulterebbe più sensibile nel riconoscere cambiamenti in termini di immunogenicità ed esposizione, che potrebbero emergere proprio come conseguenza dello switching.

A causa della scarsa quantità di dati disponibili, da interpretare con cautela, le conseguenze associate allo switch fra anticorpi monoclonali e i loro biosimilari, in particolare nel contesto oncologico, non sono ancora chiaramente delineate; tuttavia sarebbe necessario che evidenze cliniche appropriate, che idealmente includano dati ottenuti da studi clinici ben strutturati, fossero una guida alle decisioni da intraprendere riguardo allo switch terapeutico. Considerata la mancanza, in molti paesi, di normative, di standard basati sull'evidenza e di linee guida relativi allo switching e alla sostituzione di biosimilari, una valutazione critica dei dati di switching, operata da società mediche o enti pubblici, potrebbe fornire una utile guida.

**Parole chiave:** biosimilarità, biosimilari, anticorpi monoclonali, oncologia, switching.

**Conflitto di interessi:** P. Declerck ha partecipato ad advisory boards per AbbVie, Amgen e Hospira e fa parte della Speaker's Bureau di AbbVie, Celltrion, Hospira, Merck Serono, e Roche. G. Bakalos e T. Schreitmüller sono dipendenti di Hoffman-La Roche Ltd. B. Barton è un impresario di Hoffman-La Roche Ltd. Gli autori hanno dichiarato di non avere altri conflitti di interessi riguardanti il contenuto di questo articolo.

**Riferimenti bibliografici:** Declerck P, Bakalos G, Zintzaras E, Barton B, Schreitmüller T. Monoclonal Antibody Biosimilars in Oncology: Critical Appraisal of Available Data on Switching. Clin Ther. 2018 Apr 23. pii: S0149-2918(18)30143-7. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.03.018.

---

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

---

#### **Confronto delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche della nitroglicerina in base alla composizione del dispositivo di somministrazione. Uno studio preliminare**

*A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere*

Le modalità di somministrazione di un farmaco rappresentano un fattore cruciale per la riuscita di un protocollo terapeutico. La via di somministrazione, la formulazione farmaceutica, gli

eccipienti sono caratteristiche da non sottovalutare per il medico. Ciò diventa ancora più importante se si parla di farmaci con potenzialità salvavita o di formulazioni che hanno la necessità di agire nel più breve tempo possibile garantendo un valido rapporto rischio/beneficio. Un esempio calzante è la nitroglicerina, principio attivo ad azione vasodilatante per pazienti affetti da ipertensione e/o ischemie cardiache.

Oltre alla somministrazione sublinguale, la nitroglicerina è somministrata per infusione endovenosa. In questo secondo caso, il problema di assorbimento del principio attivo al materiale plastico dei tubi per l'infusione può diventare detrimento nel profilo rischio/beneficio associato al trattamento. In questo lavoro, Kim e colleghi hanno testato 3 diversi tipi di materiale plastico per la composizione dei tubi per l'infusione della nitroglicerina. I materiali scelti sono stati le poliolefine (PO), il poliuretano (PU) ed il polivinilcloruro (PVC). In tutti e tre i casi si tratta di materiale derivante dalla polimerizzazione di monomeri quali olefine, uretano e cloruro di vinile, rispettivamente. Sono materiali abbastanza versatili, più o meno duttili, che trovano numerosi impieghi in svariati settori industriali, compreso quello farmaceutico. In letteratura sono riportate informazioni sui tre tipi di materiale plastico ottenute da saggi in vitro, scarseggiano invece dati in vivo, e ancor più in clinica.

La riuscita di una terapia è anche influenzata dalla risposta individualizzata del paziente ai farmaci, in questo caso alla nitroglicerina. Altri criteri da valutare sono stati la velocità di infusione e la lunghezza dei tubi dell'apparecchio. Questo lavoro si pone, dunque, come obiettivo la valutazione di parametri farmacocinetici e farmacodinamici relativi alla diversa composizione degli strumenti di infusione. Kim et al pongono l'accento su caratteristiche che molti, principalmente i medici, non prendono in considerazione, rischiando di vedere alterato l'effetto terapeutico.

Allo scopo di esaminare parametri farmacocinetici e farmacodinamici della nitroglicerina, gli autori hanno vagliato tre diversi tipi di materiale plastico, PO, PU e PVC per la composizione dei tubi dell'apparecchio di iniezione. In questo modo si sono prefissati di dimostrare quanto la diversa composizione potesse influenzare la concentrazione plasmatica e gli effetti farmacologici del farmaco.

L'approvazione etica per questo studio è stata data dal Severance Hospital Institutional Review Board. I volontari reclutati avevano un'età compresa tra i 19 e i 50 anni, con un indice di massa corporea di 18.5-25kg/m<sup>2</sup> e, dopo aver firmato un consenso informato e aver consegnato la propria storia clinica, sono stati sottoposti a test comuni di laboratorio, ad esempio elettrocardiografia (ECG). È stato svolto, dunque, uno studio in aperto randomizzato in cui i pazienti (9 maschi coreani) sono stati divisi in 3 gruppi (A, B e C) da 3.

Lo studio di Kim et al è stato svolto presso il Severance Hospital di Seoul. Sono stati reclutati 9 pazienti utilizzando criteri di inclusione al quanto ampi (intervallo largo di età e di indice di massa corporea), a differenza dei criteri di esclusione che invece hanno previsto storie di anomalie cardiovascolari, respiratorie, renali, gastrointestinali, endocrine, epatiche, ematologiche; dipendenza da farmaci, compresi narcotici e oppioidi; ipersensibilità alla nitroglicerina e altri nitroderivati.

Nel gruppo A è stata utilizzata una provetta a base di PVC nel periodo I e i tubi di PU e PO sono stati utilizzati nei periodi II e III, rispettivamente. Nel gruppo B c'erano tubi in PU-, PO- e PVC usati nei periodi I, II e III, rispettivamente, e nel gruppo C, tubi in PO, PVC e PU sono stati utilizzati nei periodi I, II e III, rispettivamente.

Riguardo al periodo I, il primo giorno dello studio tutti i volontari hanno digiunato per 4 ore prima dell'arrivo in ospedale. L'assunzione di acqua è stata limitata per un'ora prima e dopo la somministrazione di nitroglicerina. I pazienti sono stati sottoposti a ECG, monitoraggio della pressione sanguigna e pulsossimetria. È stato inserito un catetere endovenoso di 23 gauge nella vena dell'avambraccio. La pressione del sangue è stata determinata ad intervalli di 5 minuti. Il tubo di somministrazione di 100 cm di lunghezza è stato collegato al catetere. Dopo aver fatto un prelievo ematico, sono stati infusi 100 µg/ml di nitroglicerina tramite tubi in PVC (gruppo A), PU (gruppo B), o PO (gruppo C) alla velocità di 12 ml/ora per 30 minuti usando una pompa per infusione. Sono stati raccolti campioni di sangue a 2, 5, 10, 20 e 30 minuti dopo l'avvio della somministrazione e a 3, 6 e 10 minuti al completamento di essa. Un campione di sangue di 5 ml è stato trasferito in un contenitore contenente EDTA tubo e centrifugato entro un'ora dopo la raccolta. La concentrazione plasmatica di nitroglicerina è

stata ottenuta entro un mese. La pressione sanguigna e la frequenza cardiaca sono state registrate prima della somministrazione e in 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22, 26 e 30 minuti dopo l'inizio della somministrazione del farmaco e 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 e 32 minuti alla fine di essa.

Per i periodi II e III, invece, è stato prima considerato un intervallo di washout di circa 5 giorni, successivamente, è stato eseguito lo stesso protocollo ad eccezione del tipo di tubo di somministrazione utilizzato in ciascun gruppo.

La concentrazione plasmatica di nitroglicerina è stata valutata mediante HPLC/MS/MS sui campioni prelevati ai tempi prima descritti. I parametri farmacocinetici sono stati esaminati utilizzando il metodo non compartimentale per definire la C<sub>max</sub>, il t<sub>max</sub>, l'AUC<sub>last</sub>, la costante di eliminazione ( $\lambda_z$ ), t<sub>1/2</sub> e clearance plasmatica.

L'endpoint primario di questo lavoro è stata la valutazione della sicurezza e dello stato di salute dei pazienti. Per questo motivo sono stati esaminati i parametri vitali (pressione sanguigna sistolica e diastolica, numero di pulsazioni e temperatura corporea). Anche le reazioni avverse sono state monitorate durante il corso dello studio. Gli autori hanno registrato ogni minima variazione dei parametri vitali e ogni sintomo riscontrato dai pazienti dopo la somministrazione della nitroglicerina. Infatti un partecipante del gruppo C ha subito una sincope durante l'infusione di nitroglicerina con PO ed è stato escluso dallo studio.

La nitroglicerina è stata somministrata per via endovenosa per 30 minuti nella seguente sequenza: PVC-PU-PO (gruppo A), PU-PO-PVC (gruppo B) e PO-PVC-PU (gruppo C). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative riguardo età, peso corporeo o indice di massa corporea tra i gruppi.

I risultati farmacocinetici ottenuti hanno dimostrato che la concentrazione di nitroglicerina aumenta in tutti i pazienti dopo la quarta infusione e raggiunge lo steady state approssimativamente in 5 minuti. In caso di utilizzo di PO, la concentrazione plasmatica media di nitroglicerina è stata più elevata rispetto a PVC e PU. La C<sub>max</sub> e AUC<sub>last</sub> di nitroglicerina per il gruppo di somministrazione PU o PVC sono stati confrontati con quelli del PO. Quando C<sub>max</sub> e AUC<sub>last</sub> di nitroglicerina nel gruppo PU sono stati confrontati con quelli PO, le stime puntuali dei rapporti medi geometrici sono stati 0,21 (0,07-0,65) e 0,14 (0,05-0,46), rispettivamente. Quando C<sub>max</sub> e AUC<sub>last</sub> di nitroglicerina nel gruppo PVC sono stati confrontati con quelli del gruppo PO, le stime puntuali dei rapporti medi geometrici sono stati 0,33 (0,17-0,65) e 0,31 (0,15-0,64), rispettivamente.

È stata misurata la pressione sanguigna di tutti i partecipanti eccetto colui che era stato escluso. La variazione percentuale della pressione arteriosa media è risultata significativa tra i materiali utilizzati PO, PU e PVC. Tra PO e PVC, però, le differenze sono state più marcate alla fine dell'infusione rispetto agli altri tempi presi in considerazione durante.

Le due reazioni avverse riscontrate sono state attribuite alla nitroglicerina stessa piuttosto che al materiale plastico. In un caso, infatti, il paziente ha riscontrato mal di testa per circa 3 minuti (PO), nel secondo caso, a causa della sincope, il paziente ha perso conoscenza per un paio di secondi senza ulteriori conseguenze (anche in questo caso era stato usato il PO come materiale plastico).

I dati mostrati in questo lavoro sono un esempio di come il materiale delle strumentazioni, gli eccipienti, il tipo di formulazione scelti per un farmaco, soprattutto se in grado di sostenere il rilascio prolungato del principio attivo, diventano un punto di forza per il farmaco stesso. La forte influenza che queste caratteristiche hanno riguarda soprattutto la biodisponibilità. Gli autori hanno scelto la nitroglicerina in quanto dotata di qualità farmacocinetiche molto variabili soprattutto a causa dell'elevata distribuzione tissutale e della rapida clearance plasmatica. Diverse possono essere le motivazioni di questa variabilità. In primo luogo, il partizionamento del farmaco tra il polimero e il mezzo di contatto è legato alla loro idrofobicità. L'equilibrio del farmaco tra il materiale del tubo e il mezzo iniettabile è influenzato dal suo coefficiente di ripartizione. L'assorbimento del farmaco è anche influenzato dalla polarità basata sulla struttura e peso molecolare dei polimeri utilizzati negli insiemi di somministrazione. Inoltre, la quantità assorbita del farmaco sarà maggiore quanto minore sarà la velocità di flusso e maggiore la lunghezza del tubo.

Lo studio di Kim et al. ha dimostrato che cambiare il materiale plastico per la costruzione dei

tubi degli apparecchi di infusione è una scelta importante da prendere in considerazione. Infatti alcuni farmaci possono risentire fortemente di tali caratteristiche e andare incontro a parametri farmacocinetici diversi, primo fra tutti la biodisponibilità. I materiali usati in questo studio sono stati PO, PVC e PU. Gli autori hanno mostrato che il PO garantisce livelli plasmatici di nitroglicerina più elevati rispetto al PU e PVC, nonché una maggiore riduzione della pressione arteriosa. Questo lavoro è stato quindi in grado di dimostrare quanto era riportato in letteratura anche se in modo abbastanza sommario.

Tuttavia, questo lavoro presenta alcuni limiti importanti. Innanzitutto, gli autori non hanno misurato la concentrazione di nitroglicerina nei tubi, a prescindere dal materiale scelto. I lotti usati del principio attivo non sono stati controllati. Inoltre, benché gli autori stessi dichiarino che si tratta di risultati preliminari, il numero di pazienti risulta talmente esiguo che ricavare una significatività statistica appare come una forzatura. Tra i parametri farmacocinetici rilevati, gli autori si sono limitati a Cmax e AUClast, senza considerare la clearance plasmatica e la velocità di eliminazione, soprattutto dal momento in cui la concentrazione di nitroglicerina misurata nei diversi campioni ematici è stata sempre inferiore a quella somministrata. Dunque, servirà in futuro prima di tutto confermare questi dati su un numero più ampio di pazienti, ampliando lo studio alle donne e focalizzandosi anche su stati patologici particolari. Inoltre, le caratteristiche farmacocinetiche andranno vagliate in modo puntuale e completo così da fornire un quadro esaustivo di informazioni.

**Parole chiave:** tubi per l'infusione, nitroglicerina, poliolefina.

**Conflitto d'interesse:** gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

**Riferimento bibliografico:**

Kim CO, et al. A comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of nitroglycerin according to the composition of the administration set. *Medicine*. 2018. 97:9. doi: 10.1097/MD.00000000000009829.

**Effetto delle suture rivestite con triclosano sul tasso di infezione del sito chirurgico dopo protesi all'anca e al ginocchio: studio controllato e randomizzato in doppio cieco di 2546 pazienti**

*A cura della Dott.ssa Debora Collotta*

Le artroprotesi dell'anca e del ginocchio sono generalmente delle procedure chirurgiche, con bassi tassi di complicazioni. Una delle complicanze più gravi è l'infezione del sito chirurgico (ISC), la cui incidenza è dell'1% circa nel Regno Unito. Ciò può essere una sottostima in quanto sono stati segnalati tassi più elevati dai centri che effettuano sorveglianza attiva.

Molti fattori influenzano il tasso delle ISC e molti sforzi sono stati fatti per ridurlo. I costi associati a un ISC aumentano annualmente nel Regno Unito e spesso vi aggiungono costi sociali come il tempo libero dal lavoro e la qualità della vita. La ISC è vista quindi anche come indice della qualità dell'assistenza sanitaria.

Durante il secolo scorso, si è passato dall'utilizzare materiali naturali per chiudere la ferita a materiali sintetici. Vicryl è stato uno dei primi tessuti assorbibili sintetici per suture, determinante poca reazione tissutale. Un fattore importante per lo sviluppo di ISC è la colonizzazione di materiale di sutura, appare importante quindi la chiusura della ferita, mirata a promuovere una rapida guarigione, impedendo l'ingresso di batteri e lasciando una cicatrice esteticamente accettabile. Qualsiasi antibatterico locale ad ampio spettro può essere usato, tuttavia, deve avere un profilo di sicurezza stabilito che non interferisce con il materiale di sutura. Triclosan è un agente affermato che è stato efficacemente utilizzato nei prodotti di consumo per oltre 40 anni. Studi in vitro hanno dimostrato che suture rivestite con triclosano creano una "zona attiva" intorno alla sutura, inibendo i batteri principali dal colonizzare sulla sutura per un minimo di 48 ore.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare se le suture rivestite con triclosano causassero una riduzione delle ISC dopo l'artroplastica dell'anca e del ginocchio, a differenza

della sutura standard. Questo studio a due bracci, parallelo, in doppio cieco ha coinvolto 2546 pazienti sottoposti a protesi totale dell'anca (THA) e protesi totale del ginocchio (TKA) in tre ospedali. L'endpoint primario era il tasso di ISC a 30 giorni dopo l'intervento.

Si tratta di uno studio controllato a tre centri, a due bracci, a gruppi paralleli, con paziente e valutatore in cieco condotto nel Regno Unito. In questo studio i pazienti, reclutati tra maggio 2008 e novembre 2013, erano eleggibili se avevano un'età >18 anni, in condizioni cliniche idonee per un intervento e idonei per THA o TKA primaria. Un totale di 2762 pazienti erano eleggibili per l'inclusione, mentre 216 sono stati esclusi. Di questi, 146 non sono stati contattati o hanno avuto processi di consenso irregolare, 49 hanno rifiutato di partecipare e 21 sono stati esclusi per essere stati arruolati in altri studi. Pertanto, 2546 pazienti hanno acconsentito a prendere parte allo studio. Un totale di 1323 sono stati randomizzati come gruppo standard per la sutura con vicryl e 1223 alla sutura con vicryl plus rivestito con triclosano. L'assegnazione del trattamento è stata effettuata utilizzando buste opache randomizzate in base alla data dell'intervento. A tutti i pazienti è stato fornito lo stesso programma di recupero avanzato, dopo l'intervento. L'approccio chirurgico è stato determinato dalla preferenza del chirurgo. Inoltre i pazienti sono stati invitati a segnalare problemi con la guarigione della loro ferita 30 giorni dopo l'operazione utilizzando il questionario designato da HPA.

L'analisi principale ha valutato le differenze nell'endpoint primario, ISC superficiale tra i gruppi utilizzando l'analisi di regressione logistica dei dati completi, adattando sia l'età che il sesso dei pazienti. I coefficienti di regressione erano significativi se  $P < 0.05$ . Differenze tra le braccia di intervento in altri risultati secondari (mortalità e terapia intensiva) e post-operatoria le complicanze sono state valutate usando il test del chi-quadrato o il test esatto di Fisher, a seconda dei casi. La durata della degenza ospedaliera è stata confrontata tra i gruppi utilizzando il test U Mann-Whitney. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il software statistico R (foundation for statistical computing, Vienna, Austria).

La durata della degenza ospedaliera e le percentuali di complicazioni mediche non differivano significativamente tra i gruppi. I due gruppi erano ben abbinati ed erano rappresentativi dei pazienti sottoposti THA e TKA, infatti non c'era differenza nella distribuzione di genere ( $P=0.879$ ), età ( $P=0.564$ ) o qualsiasi comorbidità tra i gruppi. I gruppi inoltre avevano statisticamente simili tassi di complicanze, inclusi gli episodi di terapia intensiva e comorbidità. Il tasso di ISC superficiale non differiva tra gruppo controllo (0.8%) e gruppo intervento (0.7%).

Nessuna contaminazione si è verificata nella fase di crossover del processo grazie al metodo robusto della randomizzazione dei blocchi. Sebbene si siano reclutati pazienti da soli tre ospedali, il gran numero di chirurghi, a vari gradi coinvolti, riflette realisticamente la più ampia pratica chirurgica. La principale debolezza del processo riguarda il fatto che differenze nella popolazione target, nell'ambiente e nelle procedure poteva confondere gli effetti dell'intervento, quindi è stata utilizzata la randomizzazione a blocchi e gli interventi sono stati assegnati in modo casuale utilizzando un sistema nascosto su base mensile per garantire, per quanto possibile, che le caratteristiche dei pazienti e gli effetti dei trattamenti fossero equilibrati. I dati demografici e le comorbidità attese nei due gruppi erano comparabili. Un altro limite è stato il non aver tenuto conto delle differenze nell'approccio chirurgico tra i medici, né il grado di preparazione degli stessi. L'approccio potrebbe influire sulla chiusura e quindi potrebbe influenzare determinati risultati. Oltre a questo, lo strato in cui il vicryl era usato dipendeva dalla preferenza del chirurgo, tuttavia questa variazione riflette la reale pratica chirurgica.

Con questo studio non risulta che l'uso di suture rivestite con triclosano in THA e TKA porti a una riduzione del tasso di SSI. I chirurghi saranno in grado di utilizzare queste informazioni al momento di decidere quale tipo di sutura utilizzare quando si esegue una artroprotesi dell'anca e del ginocchio.

**Parole chiave:** sutura; infezione; triclosano

**Conflitto d'interesse:** Nessuno conflitto di interesse dichiarato

**Riferimento bibliografico:**

Sprowson A.P. et al. The effect of triclosan-coated sutures on the rate of surgical site infection after hip and knee arthroplasty: a double-blind randomized controlled trial of 2546 patients. *Bone Joint J* 2018;100-B:296-302.

**Spirali di idrogel di seconda generazione per il trattamento endovascolare dell'aneurisma cerebrale. Studio clinico randomizzato controllato**

*A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

La terapia endovascolare di embolizzazione, basata sul rilascio di spirali metalliche all'interno dell'aneurisma fino alla sua completa esclusione dal circolo ematico, rappresenta il trattamento di prima scelta dell'aneurisma cerebrale rispetto alla classica neurochirurgia, fondata sul posizionamento di una clip alla base del suo colletto, come dimostrato dallo studio clinico ISTAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial; Molyneux AJ et al., *Lancet* 2002;360:1267). L'occlusione incompleta dell'aneurisma o la ricanalizzazione di un aneurisma completamente chiuso sono eventi che possono avvenire successivamente all'inserimento endovascolare di spirali metalliche a base di platino, rispettivamente, nel 0.12-0.4% e nel 4.7-28.2% dei casi per anno. Studi passati sulle cause della ricanalizzazione dell'aneurisma hanno evidenziato una correlazione fra la percentuale di volume dell'aneurisma occluso con spirali (densità d'impaccamento) ed il tasso di ricanalizzazione. Al fine di aumentare la durata dell'efficacia della terapia di embolizzazione, sono state introdotte nella pratica clinica spirali di platino, ricoperte di polimeri a base di acido poliglicolico o polilattico, per stimolare la risposta infiammatoria alla base del colletto dell'aneurisma e promuovere la successiva formazione di neointima. Purtroppo questi dispositivi sono risultati inefficaci in due studi clinici controllati (Molyneux et al., *Stroke*. 2012;43:2544; McDougall et al., *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:935).

Un approccio alternativo consiste nell'uso di spirali di platino con idrogel che, espandendosi, una volta entrato a contatto con fluidi, determina una maggiore occlusione dell'aneurisma. Lo studio HELPS (Hydrocoil Endovascular Aneurysm Occlusion and Packing Study) ha dimostrato non solo l'efficacia e la sicurezza di questi dispositivi (HydroCoil; MicroVention, Inc, Tustin, CA) ma anche una riduzione degli eventi emorragici (White et al., *Lancet*. 2011;377:1655-1662). Purtroppo l'uso clinico HydroCoil è stato ridotto da una serie di limitazioni tecniche, quali la rigidità del dispositivo e i tempi troppo brevi per il suo posizionamento. Al fine di superare queste limitazioni è stata sviluppata la seconda generazione di spirali più flessibili con idrogel (HydroSoft, HydroFrame [3D]; MicroVention, Inc), contenenti volumi ridotti di idrogel ma con una capacità di espansione temporalmente più lenta rispetto a quella dei dispositivi di prima generazione.

Scopo del presente studio clinico, denominato GREAT (German-French Randomized Endovascular Aneurysm Trial), è stato la valutazione dell'esito clinico ed angiografico dei pazienti con aneurisma cerebrale trattati con HydroSoft rispetto a quelli trattati con spirali di platino non rivestite.

Lo studio GREAT è un trial clinico interventistico, multicentrico, randomizzato (1:1 con stratificazione per tipo di rottura), aperto per quanto riguarda il trattamento ma in cieco nella valutazione dei dati angiografici. È stato condotto in 15 centri francesi ed in 7 centri tedeschi. I criteri di inclusione sono stati: età=18-75 anni; rottura di aneurisma non trattata (come secondo il sistema di misurazione della World Federation of Neurosurgical Societies [WFNS], grado 0-3), aneurisma integro di diametro = 4-12 mm e con anatomia compatibile con l'uso dei due dispositivi per embolizzazione in maniera paragonabile. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita clinica e a valutazione angiografica dell'aneurisma cerebrale. L'impiego di dispositivi complementari è stato permesso in base allo stato clinico del paziente. Come endpoint primario si è scelto la misura di un outcome composito di eventi angiografici e clinici sfavorevoli, quali ricorrenza dell'aneurisma principale entro 18 mesi dall'intervento, ritrattamento dell'aneurisma, morbidità che ha impedito l'esecuzione di controlli angiografici, mortalità durante il trattamento ed il successivo follow-up. Come outcome secondari sono stati

considerati gli esiti clinici a 18 mesi, la totale lunghezza usata della spirale e la densità d'impaccamento della spirale.

La randomizzazione dei pazienti nei 22 ospedali francesi e tedeschi è iniziata il 15 ottobre 2009 e terminata il 31 gennaio 2014, dopo il reclutamento di 513 pazienti (braccio idrogel n=246 soggetti, braccio platino n=257 individui). Venti pazienti sono stati esclusi per mancanza del consenso informato e 9 soggetti per le modalità di trattamento. Sono stati inclusi per le analisi cliniche ed angiografiche 484 pazienti (braccio idrogel n=243 soggetti, braccio platino n=241 individui) con un'età media di 52.4 anni (range:21-82), dei quali 208 (43%) sono stati trattati per rottura di aneurisma cerebrale. Il 31% di questi era di sesso maschile. La misura dell'endpoint primario è stata eseguita su 456 pazienti; fra questi 45 soggetti su 226 (19.9%) del gruppo idrogel e 66 individui su 230 (28.7%) del gruppo platino hanno evidenziato un outcome primario sfavorevole. È stata rilevata una riduzione statisticamente significativa (aggiustata per lo stato di rottura dell'aneurisma), pari all'8,4% (IC95%=0.5-16.12; P=0.036), dell'outcome primario composito sfavorevole nel gruppo idrogel. Gli eventi avversi, sia di grado maggiore che minore, sono stati riscontrati essere presenti in maniera paragonabile fra i due gruppi in trattamento.

In conclusione, lo studio GREAT ha dimostrato che la terapia endovascolare di embolizzazione con spirali di idrogel di seconda generazione può potenzialmente ridurre il tasso di eventi di esito sfavorevole in pazienti con aneurismi cerebrali di dimensione medio-piccola. Questo studio ha però delle limitazioni, quali: i) l'aver scelto di trattare aneurismi di grandezza ridotta (4-12 mm), ii) un maggiore numero di pazienti persi nel gruppo idrogel (n=17) rispetto al gruppo controllo (n=11) per la valutazione dell'endpoint composito primario; iii) la bassa accuratezza del modello ad ellisse per il calcolo del volume totale dell'aneurisma che può aver potenzialmente esagerato la misura della densità d'impacchettamento della spirale.

**Parole chiave:** aneurisma cerebrale, platino coil, spirali di platino con idrogel

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato dalla ditta MicroVention; l'autore C.A.T. ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da MicroVention; l'autore D.H. è stato consulente per la Sequent Medical durante lo svolgimento del presente studio clinico.

**Riferimento bibliografico:**

Taschner CA, et al. Second-Generation Hydrogel Coils for the Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2018;49(3):667-674.

---

---

## 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 Cristina Scavone (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@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---