



Newsletter numero 256 del 01.06.2019

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

- Aderenza, persistenza e spesa di farmaci antiinfiammatori ad alto costo nell'artrite reumatoide: uno studio esplorativo
- Analisi costo/efficacia della terapia a base di daclatasvir/sofosbuvir nel trattamento di pazienti affetti da HCV che non hanno risposto al trattamento di prima linea con DAA di seconda generazione in Italia
- Efficacia del Prasugrel vs ticagrelor nei pazienti con infarto miocardico acuto - real world data dal registro RENAMI
- Aderenza terapeutica nel primo episodio psicotico: il ruolo dell'esordio di sintomi sotto-soglia
- L'uso di integratori alimentari espone la popolazione a ftalati potenzialmente pericolosi?

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Impiego di scaffold vascolare bioassorbibile per il rilascio di farmaco nella pratica clinica. Un registro NCDR (National Cardiovascular Data Registry) per la valutazione dell'uso clinico

Aderenza, persistenza e spesa di farmaci antiinfiammatori ad alto costo nell'artrite reumatoide: uno studio esplorativo

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

I farmaci di prima linea per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) sono i farmaci antireumatici modificanti la malattia, anche noti come DMARDs (dall'inglese *disease-modifying antirheumatic drugs*). I DMARDs convenzionali comprendono metotrexato, leflunomide e sulfasalazina, mentre i biologici sono abatacept, adalimumab, anakinra, apremilast, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, sekukinumab, tocilizumab, tofacitinib e ustekinumab. Tuttavia, spesso i pazienti non rispondono alla terapia con DMARDs convenzionali, oppure la severità della malattia richiede da subito il trattamento con DMARDs biologici. Le combinazioni fra DMARDs biologici e metotrexato hanno mostrato risultati superiori rispetto alla monoterapia.

I DMARDs hanno rivoluzionato il trattamento dell'AR, grazie ad un eccezionale controllo della malattia e alla loro capacità di rallentarne la progressione, tuttavia, i nuovi DMARDs hanno alti costi di acquisto. Nel trattamento dell'AR, l'aderenza alla terapia con i DMARDs ad alto costo influenza vari parametri clinici ed economici. Di fatto, una non-aderenza può condurre a esiti negativi, alla necessità di aumentare la dose di farmaco, all'integrazione della terapia con altri medicinali, o a fenomeni di switch, che possono portare a loro volta alla comparsa di eventi avversi, ad un ritardo del recupero, nonché a costi sociali più elevati. Evidenze di letteratura suggeriscono che al non-aderenza nell'AR può variare dal 41 al 75% dei pazienti trattati, tuttavia i dati di *real-word evidence* per i nuovi agenti quali tofacitinib, golimumab e certolizumab, sono scarsi.

L'obiettivo di questa analisi retrospettiva dei rimborsi è stato quello di esplorare le differenze in aderenza, persistenza, modelli di switch, costi di cura, e potenziali fattori di rischio associati alla non-aderenza ai farmaci antiinfiammatori ad alto costo nell'AR.

In questo studio esplorativo retrospettivo di coorte, abbiamo utilizzato i dati relativi ai rimborsi medici e farmaceutici di 1,2 milioni di iscritti ai piani sanitari commerciali gestiti da Premiera Blue Cross, il più grande piano sanitario senza scopo di lucro nel Nord-ovest del Pacifico.

Sono stati inclusi membri affetti da artrite reumatoide che sono stati in terapia con i seguenti DMARDs: abatacept, adalimumab, anakinra, apremilast, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, sekukinumab, tocilizumab, tofacitinib e ustekinumab. L'aderenza è stata calcolata tramite l'indice di possesso del farmaco, ovvero il rapporto fra totale dei giorni di fornitura e i giorni di idoneità, con un massimo di 1,0. La persistenza è stata calcolata come la quantità di giorni tra la copertura iniziale e la copertura finale più i giorni di fornitura. I tassi di switch per adalimumab ed etanercept sono stati calcolati come la percentuale dei membri che sono passati a un altro farmaco target durante il periodo di osservazione. I costi medici diretti (costi sanitari totali) e i costi sanitari, esclusi i farmaci antiinfiammatori ad alto costo, sono stati calcolati utilizzando l'importo netto ammissibile per rimborso per la durata di ciascuna terapia. L'aderenza, la persistenza e i costi di cura sono stati esaminati anche per l'uso contemporaneo di metotrexato per i farmaci target più utilizzati.

I farmaci più comunemente usati erano abatacept (n = 47), adalimumab (n = 226) ed etanercept (n = 252). La mancata aderenza a determinati sottogruppi è stata associata a costi mensili medi più elevati, esclusi i farmaci antiinfiammatori ad alto costo (corte di etanercept: +\$1.063 per i non-utilizzatori di metotrexato; +\$492 per i non aderenti utilizzatori di metotrexato), ma l'aderenza era associata ai costi sanitari totali più elevati (+\$883 per etanercept). Rispetto alle farmacie specializzate, la farmacia al pubblico è stata associata a una non aderenza superiore del 9%. L'uso concomitante di metotrexato era associato a persistenza più elevata (+307 e +192 giorni con adalimumab ed etanercept).

Questo studio esplorativo solleva segnali che suggeriscono che le farmacie al pubblico possono essere associate a maggiore non-aderenza. La non-aderenza può essere associata a costi sanitari più alti, esclusi i farmaci antiinfiammatori ad alto costo, mentre l'aderenza può aumentare i costi totali dell'assistenza sanitaria. Da questa analisi esplorativa è stato possibile evincere che l'uso di metotrexato può essere associato ad una maggiore persistenza. Ricerche

future dovrebbero confermare questi risultati.

Parole chiave: antiinfiammatori, artrite reumatoide, aderenza, non aderenza, costi

Conflitto d'interessi: La ricerca è stata sostenuta da Khilfeh e AMCP Foundation/Pfizer Summer Internship Program and funded by Pfizer. L'autore Gross D. è un impiegato di Pfizer.

Una parte di questa ricerca è stata presentata al AMCP Managed Care & Specialty Pharmacy Annual Meeting in una sessione intitolata "L'evoluzione del ruolo del Real World Data nel processo decisionale sanitario" e in altri contesti congressuali.

Riferimenti bibliografici: Khilfeh I, Guyette E, Watkins J, Danielson D, Gross D, Yeung K. Adherence, Persistence, and Expenditures for High-Cost Anti-Inflammatory Drugs in Rheumatoid Arthritis: An Exploratory Study. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019 Apr;25(4):461-467. doi: 10.18553/jmcp.2019.25.4.461.

Analisi costo/efficacia della terapia a base di daclatasvir/sofosbuvir nel trattamento di pazienti affetti da HCV che non hanno risposto al trattamento di prima linea con DAA di seconda generazione in Italia

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) rappresenta ancora un'emergenza sanitaria mondiale. Si stima che 71 milioni di persone siano affette da HCV e, di queste, un numero cospicuo svilupperà cirrosi o carcinoma epatico. L'infezione da HCV è caratterizzata da una notevole variabilità genetica; finora sono stati identificati sette genotipi (GT) e almeno 67 sottotipi. La distribuzione dei GT varia a seconda dell'area geografica: nei paesi dell'Europa occidentale il genotipo predominante è G1 (55,1%), seguito da G3 (29%), G2 (8,9%) e G4 (5,8%), mentre sono molto basse le percentuali riportate di G5, G6 e dei genotipi misti. Sebbene l'incidenza e la prevalenza dell'infezione da HCV siano notevolmente diminuite dal picco del 1989, le conseguenze di tale patologia per la salute ed i relativi costi sanitari sono in aumento. La disponibilità dei nuovi antivirali ad azione diretta (direct acting antivirals - DAAs) ha rappresentato una svolta storica nel trattamento dell'HCV, sebbene l'accesso a tali terapie sia stato diversificato a seconda del paese. Tra i nuovi DAA, il daclatasvir (DCV), un inibitore pangenotipico NS5A, ha mostrato, in combinazione con sofosbuvir (SOF), un ottimo profilo di efficacia e sicurezza. Il farmaco, ha, inoltre, mostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza anche quando somministrato con peginterferone (PEG) e ribavirina (RBV). Tuttavia, come recentemente riportato dai risultati di uno studio osservazionale basato sulla coorte PITER, il fallimento nell'eradicazione del HCV RNA dopo trattamento con un DAA, sebbene rappresenti un evento raro, rimane una sfida importante sia da un punto di vista clinico che economico, in particolare per quei pazienti che si trovano in uno stadio di malattia epatica avanzata.

Sulla base di evidenze cliniche ed economiche dalla coorte italiana PITER, il presente studio ha valutato il Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) dell'associazione DCV/SOF rispetto a strategie terapeutiche di seconda linea (ledipasvir-LDV/SOF e nessun trattamento) in pazienti con HCV che non hanno risposto al trattamento di prima linea con un DAA.

È stata ipotizzata una coorte di 1.000 pazienti, che non hanno risposto al trattamento di prima linea con SOF/simeprevir (SIM)/RBV o SOF/RBV e che sono stati, pertanto, ritenuti idonei al ritrattamento con DCV + SOF, in accordo a quanto raccomandato dalla European Association for Study of Liver (EASL). Sono stati sviluppati due scenari: scenario 1 - DCV + SOF vs LDV + SOF in pazienti (genotipi 1 e 4) che non hanno risposto al trattamento con DAA di prima linea; scenario 2 - DCV + SOF vs nessuna opzione di ritrattamento in pazienti (genotipo 1, 3 e 4) che non hanno risposto al trattamento di prima linea con un DAA. È stata valutata la progressione della malattia fino alla morte, simulando l'osservazione di due coorti ipotetiche di 635 individui (63,5% dei pazienti ritrattati nella coorte PITER) trattati in seconda linea per lo scenario 1 e di due coorti ipotetiche di 365 individui (36,5% dei pazienti non ritrattati in seconda linea nella

coorte PITER) per lo scenario 2. I soggetti inclusi in questa analisi presentavano fibrosi avanzata, in accordo al sistema di punteggio METAVIR; in particolare, i pazienti in studio presentavano numerosi setti senza cirrosi (F3), cirrosi compensata (F4), insufficienza epatica e carcinoma epatocellulare, anche in accordo ai criteri stabiliti dall'Agenzia Italiana del Farmaco per la prescrizione e il rimborso dei DAA in pazienti con malattia epatica avanzata e progressiva. Gli esiti clinici del trattamento dell'infezione da HCV e i relativi costi sono stati valutati adattando un modello Markov che utilizza dati empirici e pubblicati sulla progressione della malattia da HCV. Tale approccio consente di monitorare la progressione della malattia e la relativa mortalità, morbilità e costo in modo continuo e dinamico, anche quando si considerano coorti con caratteristiche diverse. La popolazione è stata divisa in 4 gruppi di età: 34-50, 51-60, 61-70 e 71-80 anni. Il surrogato dell'efficacia del trattamento è stata la risposta virologica sostenuta (SVR), definita come livelli sierici non rilevabili di HCV-RNA. Il costo delle risorse utilizzate per l'implementazione del modello è stato calcolato sulla base del modello italiano. Il costo per visite specialistiche e test diagnostici è stato stimato in base alle tariffe nazionali, aggiornate con decreto ministeriale del 18 ottobre 2012. In ultimo, per quel che concerne il costo dei DAA, è stato previsto un costo pari a € 46.000 per il regime DCV + SOF e € 37.000 per LDV + SOF, per paziente e per intero ciclo di trattamento.

I risultati dell'analisi hanno dimostrato che nello scenario 1 (DCV + SOF vs LDV + SOF), la strategia 1 (DCV + SOF) ha un costo pari a € 66.523.104,63 e un guadagno in termini di QALY pari a 11.176,61 per il ritrattamento di pazienti che non hanno risposto alla precedente terapia con DAA. D'altra parte, la strategia 2 (LDV + SOF) ha presentato un costo pari a € 65.519.225,28 e un guadagno di QALY di 10.886,60. Pertanto, i costi incrementali sono stati pari a € 1.003.879,35 mentre il QALY incrementale è stato pari a 290,01. L'ICER calcolato è di € 3.461,52 per QALY. Nello scenario 2 (DCV + SOF vs nessun trattamento), i costi relativi alla strategia 1 (DCV + SOF) sono risultati pari a € 38.458.906,56, con un guadagno in termini di QALY di 6.383,27, mentre la strategia 2 (nessun ritrattamento) comporterebbe una spesa di € 23.490.542,00 rispetto ad un guadagno in QALY di 4.204,05. I costi incrementali risultanti da questo confronto sono risultati pari a € 14.968.364,56 e il QALY incrementale a 2.179,22, per un ICER finale di € 6.868,69.

In questa analisi, è stato utilizzato un modello Markov al fine di osservare la progressione dell'HCV fino alla morte, simulando l'osservazione di due coorti ipotetiche di 635 individui per lo scenario 1 e di 365 individui per lo scenario 2, quantificando i rispettivi costi e benefici generali. Gli autori hanno scelto di utilizzare la distribuzione del genotipo della vita reale (coorte PITER) in pazienti che non sono riusciti a debellare l'infezione da HCV dopo trattamento di prima linea con un DAA. I risultati dell'analisi hanno mostrato che sia nel primo scenario di trattamento (DCV + SOF vs SOF + LDV), che nel secondo (DCV + SOF vs nessun trattamento), la combinazione DCV + SOF risulta, sia dal punto di vista clinico che economico, più vantaggiosa. La presente analisi ha sottolineato l'importanza di considerare i farmaci innovativi come un vero e proprio investimento al fine di migliorare lo stato di salute dei pazienti. Nel presente studio, variabili come la progressione e la gravità della patologia, il raggiungimento della SVR e lo stadio di fibrosi potrebbero aver influenzato la corretta stima degli ICER. Inoltre, gli autori della presente analisi non hanno tenuto in considerazione i costi indiretti del trattamento, come la perdita di produttività e gli stipendi dei caregiver, né i costi di gestione degli eventi avversi e delle possibili interazioni farmaco-farmaco.

I risultati della presente analisi di costo-efficacia, basata su dati reali della coorte PITER, hanno mostrato che: per la popolazione affetta da HCV e trattata in seconda linea, DCV + SOF è più efficace e rappresenta un'opzione terapeutica più economica per il SSN rispetto alla duplice terapia LDV + SOF; per i pazienti non ritrattati in seconda linea, DCV + SOF rappresenta la scelta terapeutica più vantaggiosa, sia dal punto di vista economico che clinico. I risultati dell'analisi forniscono, dunque, una forte evidenza di un ottimo rapporto costo-efficacia di DCV + SOF in pazienti che non hanno raggiunto la SVR12 dopo trattamento di prima linea con un DAA.

Riferimento bibliografico: Ruggeri M, Rolli FR, Kondili LA, Drago C, De Solda F, Nappi C, Cicchetti A. Cost-effectiveness analysis of Daclatasvir/Sofosbuvir for the treatment of the HCV patients failed after the first line with second generation of DAAs in Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2019 Jun;19(3):363-374.

Parole chiave: antivirali ad azione diretta, daclatasvir/sofosbuvir, HCV, fallimento, analisi costo-efficacia.

Conflitti di interesse: LA Kondili dichiara conflitti di interesse.

Efficacia del Prasugrel vs ticagrelor nei pazienti con infarto miocardico acuto - real world data dal registro RENAMI

A cura del Dott Domenico Motola

Le sindromi coronariche acute (ACS) rappresentano la presentazione clinica più comune per i pazienti con malattia coronarica (CAD), comportando un alto rischio di mortalità e morbilità. Da un punto di vista della terapia, l'intervento coronarico percutaneo (PCI) ha migliorato la prognosi di questi pazienti, grazie al miglioramento tecnologico in contesti anatomici ad alto rischio. Per quanto riguarda la duplice terapia antiplastrinica (DAPT), i dubbi maggiori riguardano la sua durata e la scelta tra i nuovi agenti antiplastrinici (prasugrel e ticagrelor), per i quali gli studi clinici hanno evidenziato una riduzione degli eventi ischemici ricorrenti nonostante un più alto rischio di sanguinamento. Sia il ticagrelor che il prasugrel sono stati superiori al clopidogrel per il trattamento dell'ACS dopo PCI, mostrando alcuni differenze nei loro effetti che possono essere correlati non solo al disegno dello studio ma anche alle diverse formulazioni dei farmaci. Da un punto di vista farmacodinamico, il livello di anti-aggregazione non ha differito nella maggior parte degli studi in merito. Da un punto di vista clinico, un RCT su questo argomento non ha riscontrato differenze tra i farmaci ma era sottodimensionato, soprattutto in considerazione del basso tasso di eventi nella popolazione seguita. La maggior parte dei dati osservazionali ha esaminato prasugrel e ticagrelor rispetto a clopidogrel, indicando una migliore efficacia e un profilo di sicurezza per il primo, mentre i confronti diretti sono limitati dalla breve durata o sono stati focalizzati sul versante economico.

Obiettivi

Obiettivo del registro RENAMI (REgistry of New Antiplatelets in patients with Myocardial Infarction) è stato quello di determinare e confrontare l'efficacia e la sicurezza di ticagrelor e prasugrel nella pratica clinica quotidiana.

Disegno dello studio

RENAMI è un registro internazionale retrospettivo, osservazionale, multicentrico, in cui 11 centri da sei paesi europei (Spagna, Italia, Svizzera, Grecia, Serbia, Regno Unito) hanno partecipato volontariamente. Il registro non è stato finanziato e aveva come finalità quella di espandere il livello di conoscenza a lungo termine in merito agli esiti ischemici ed emorragici dei pazienti dimessi con terapia a base di prasugrel o ticagrelor come DAPT. I centri partecipanti hanno incluso consecutivamente nel registro i pazienti con ACS sottoposti a PCI e che sono stati dimessi con DAPT a base di ASA + prasugrel 10 mg una volta al giorno (OD) o ASA + ticagrelor 90 mg due volte al giorno (BID). L'arruolamento è avvenuto tra gennaio 2012 e gennaio 2016. L'ACS è stata classificata come infarto miocardico acuto (AMI) con elevazione del segmento ST persistente (STEMI), AMI con non-STEMI (NSTEMI), o angina instabile, in base alle definizioni dalle linee guida rilevanti.

End-point

L'endpoint primario erano gli eventi clinici avversi netti a lungo termine eventi (NACE), un endpoint composito di morte per tutte le cause, MI, e valore parametro BARC (Bleeding Academic Research Consortium) di grado grado 3-5, mentre l'endpoint secondario era rappresentato dagli eventi clinici avversi maggiori (MACE), un endpoint composito di morte per tutte le cause, infarto miocardico e trombosi da stent, e sanguinamento per tutte le cause. L'analisi per sottogruppo è stata eseguita in base alla durata DAPT e alla presentazione clinica (STEMI-ACS vs NSTEMI-ACS). Tutti gli eventi sono stati censurati a 12 mesi ed è stata eseguita un'analisi per sottogruppi per eventi che si verificano dopo 12 mesi solo per i pazienti che ricevono DAPT in modo prolungato.

Risultati

In totale, 1699 pazienti sono stati arruolati nel gruppo prasugrel e 2725 nel gruppo ticagrelor. Le due popolazioni differivano significativamente nella prevalenza di alcuni fattori di rischio cardiovascolari: i pazienti nel gruppo ticagrelor erano più frequentemente fumatori (31 vs 19,3%; $p < 0,001$) e più spesso affetti da ipertensione arteriosa (56,4 vs 50,3%; $p < 0,001$), diabete (31,6 vs 27,2%; $p = 0,002$), o dislipidemia (55,3 vs 51,4%; $p = 0,012$) rispetto a quelli del gruppo prasugrel. Inoltre, il gruppo ticagrelor comprendeva più femmine (24,1 vs 15,7%, $p < 0,0001$), più pazienti di età > 75 anni (17,8 vs 5,7%, $p < 0,0001$) e più pazienti con ridotta capacità di frazione di eiezione ventricolare sinistra (10,9 vs 7,8%; $p = 0,007$). La presentazione clinica differiva leggermente, con quelli che ricevevano ticagrelor con una prevalenza inferiore di STEMI (72,9 vs. 48,8%; $p < 0,0001$) ma più malattia multivasale (47,1 vs. 41,7; $p = 0,002$) e storia nota di CAD (25,4 vs 17,4%; $p < 0,0001$). La rivascolarizzazione completa è stata raggiunta nell'82,9% dei pazienti trattati con ticagrelor e nel 76,8% di quelli che ricevono il prasugrel ($p < 0,0001$). Gli stent a rilascio di farmaco (DES) sono stati utilizzati significativamente più spesso nel gruppo ticagrelor (68,9 vs 60,6%; $p < 0,0001$). Tuttavia, i pazienti nel gruppo prasugrel avevano ricevuto più frequentemente pretrattamento con gli inibitori della glicoproteina (GP) IIB-IIIa (28,6 vs 16,2%; $p > 0,0001$). Alla dimissione, la durata del DAPT era leggermente più lunga con prasugrel ($12,89 \pm 3,6$ vs $11,33 \pm 3,5$ per ticagrelor; $p < 0,001$). I pazienti trattati con prasugrel hanno registrato un'incidenza più bassa di eventi avversi ospedalieri. L'incidenza di NACE e MACE a 12 mesi è stata inferiore con prasugrel (NACE: 5,3% vs 8,5% [$p = 0,001$]; MACE: 5% contro 8,1% [$p = 0,001$]) ed è stato principalmente guidato da MI ricorrente (2,4 vs 4,0%; $p = 0,029$) e da sanguinamento di grado BARC 3-5 (1,5 vs 2,9%, $p = 0,011$; Fig. 2). Nessuna differenza sono è stata evidenziata per eventi dopo 12 mesi per pazienti che ricevono DAPT prolungato. Analisi di Kaplan-Meier di NACE e MACE ha confermato la tendenza generale in favore del prasugrel.

Discussione

Questo studio osservazionale ha fornito un vero riscontro diretto tra efficacia e sicurezza di ticagrelor rispetto a prasugrel in una coorte europea contemporanea di pazienti con ACS sottoposti a PCI. La DAPT con prasugrel è stata associata ad una significativamente minore incidenza di eventi ischemici e di sanguinamenti durante un periodo di follow-up di 17 ± 9 mesi. È interessante notare che questo beneficio riportato era concentrato nei pazienti con NSTEMI, senza differenze negli esiti ischemici o emorragici per pazienti con STEMI. Sebbene questo studio non fosse un RCT, l'importanza dei suoi risultati si trovano nella limitata evidenza scientifica attualmente disponibile per quanto concerne il confronto diretto tra prasugrel e ticagrelor. I medici sono sempre più di fronte alla necessità di selezionare un antagonista P2Y12 come parte della cura quotidiana dei pazienti con ACS. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) consigliano DAPT con ticagrelor o prasugrel invece di DAPT con clopidogrel, in assenza di controindicazioni. In base alle evidenze disponibili e in base i nostri dati, sembra ragionevole ipotizzare che la DAPT con prasugrel possa essere considerata superiore alla DAPT con ticagrelor nei pazienti con NSTEMI in termini di efficacia e sicurezza, senza differenze tra i due farmaci in pazienti con STEMI. È difficile spiegare questi risultati inattesi anche se sono coerenti con le prove scientifiche attualmente disponibili. Il nostro riscontro di tassi significativamente più bassi di eventi ischemici con prasugrel in pazienti con NSTEMI è simile ai risultati di altri studi e meta-analisi disponibili in letteratura.

Conclusioni

In conclusione, questo studio retrospettivo, osservazionale, suggerisce che il prasugrel ha una migliore efficacia e un migliore profilo di sicurezza rispetto al ticagrelor nei pazienti con ACS trattati con PCI primario e DAPT. L'analisi per sottogruppi secondo presentazione clinica e durata DAPT ha consentito di verificare che il beneficio del prasugrel è tale in pazienti con NSTEMI e in quelli trattati con DAPT per 12 mesi o meno, mentre non sono emerse differenze nei pazienti con STEMI o in quelli trattati con un regime DAPT a lungo termine. Ulteriori studi clinici sono necessari per supportare questi risultati.

Parole chiave

Ticagrelor, prasugrel, STEMI, real world data

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Riferimenti bibliografici

O De Filippo, M Cortese, F D'Ascenzo, S Raposeiras-Roubin, E Abu-Assi, T Kinnaird, A Ariza-Solé, S Manzano-Fernández, C Templin, L Velicki, I Xanthopoulou, E Cerrato, A Rognoni, G Boccuzzi, A Montefusco, A Montabone, S Taha, A Durante, S Gili, G Magnani, M Autelli, A Grosso, P Flores Blanco, A Garay, G Quadri, F Varbella, B Caneiro Queija, R Cobas Paz, M Cespón Fernández, I Muñoz Pousa, D Gallo, U Morbiducci, A Dominguez-Rodriguez, M Valdés, A Cequier, D Alexopoulos, A Iñiguez-Romo, M Rinaldi. Real-World Data of Prasugrel vs. Ticagrelor in Acute Myocardial Infarction: Results from the RENAMI Registry. American Journal of Cardiovascular Drugs 2019 <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00339-3>.

Aderenza terapeutica nel primo episodio psicotico: il ruolo dell'esordio di sintomi sotto-soglia

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

Negli ultimi venti anni, il doppio obiettivo della gestione precoce, ovvero anticipare la terapia farmacologica e assicurare interventi fase-specifici, si è dimostrato efficace nel migliorare gli esiti delle psicosi. Naturalmente, ciò è possibile solo se viene effettuata una precoce identificazione che richiede una conoscenza specifica ed approfondita della sintomatologia propria delle prime fasi della patologia psicotica. Pertanto, cercando di focalizzare l'attenzione su quei soggetti a più elevata probabilità di sviluppare il primo episodio psicotico (First Episode Psychosis - FEP), i soggetti con sintomi psicotici positivi sotto-soglia (STPS) sono oggi identificati regolarmente come ad "ultra" o "elevato" rischio clinico (CHR) di malattia mentale. La gestione farmacologica precoce, ovvero sin dall'esordio dei sintomi psicotici sotto-soglia pare influenzi in maniera sostanziale l'aderenza alla terapia medica; infatti, evidenze scientifiche suggeriscono che di per sé la manifestazione conclamata del disturbo psicotico rappresenti un fattore in grado di influire negativamente sull'aderenza alla terapia farmacologica. Inoltre, pare che la stessa sintomatologia, la scarsa qualità di vita, l'ospedalizzazione, l'aumento del rischio di suicidio, atteggiamenti violenti, il deterioramento funzionale e/o l'eventuale resistenza al trattamento, sono tutti fattori spesso associati alla non-aderenza al farmaco. L'aderenza al trattamento antipsicotico è stata studiata nelle popolazioni CHR con risultati controversi: gli adolescenti CHR hanno mostrato una maggiore probabilità di interrompere il trattamento antipsicotico, potenzialmente a causa di una scarsa comprensione e del peggioramento della patologia. Inoltre, nonostante la crescente attenzione rivolta alla gestione precoce della psicosi, non sono stati condotti studi sull'impatto delle sindromi CHR sull'aderenza alla terapia farmacologica successiva al FEP.

Sulla base di tali considerazioni, l'obiettivo del presente studio è, quindi, capire se e perché l'aderenza alla terapia differisce tra i pazienti al primo episodio psicotico con o senza sintomi psicotici positivi sotto-soglia. E' stato ipotizzato che i soggetti con sintomi psicotici positivi sotto-soglia si associno ad una minore aderenza terapeutica. Inoltre, lo studio ha preso in considerazione altri fattori potenzialmente predittivi di minore o maggiore aderenza al trattamento.

Lo studio è stato condotto nell'ambito del programma di prevenzione ed intervento precoce per le psicosi (Prevention and Early Intervention Program for Psychoses-PEPP) a Montreal, Canada. PEPP è l'unico servizio FEP nel suo bacino di utenza che offre accesso rapido e precoce a trattamenti specifici per fasi e follow-up con gestione dei casi, dei farmaci e interventi psicosociali (interventi di gruppo, psicoeducazione familiare, sostegno al lavoro e a scuola, ecc). Tra gennaio 2003 e giugno 2016, 780 pazienti sono stati ammessi al PEPP. I criteri di inclusione sono stati: età compresa tra 14 e 35 anni, diagnosi di disturbo psicotico affettivo e non affettivo secondo intervista clinica strutturata per DSM-IV-TR (SCID), uso di farmaci antipsicotici non antecedente ai 30 giorni e conoscenza elevata di inglese o francese. I criteri di esclusione, invece, sono stati: Quoziente intellettivo (Q.I.) inferiore a 70, disturbo diagnostico

riferito esclusivamente a intossicazione o astinenza da sostanza o ad un disturbo medico. 23 pazienti avevano ricevuto cure presso la Clinica Per La Valutazione Dei Giovani A Rischio (Clinic for Assessment of Youth at Risk-CAYR) prima dell'ammissione a PEPP. CAYR è un servizio specializzato per l'identificazione, il monitoraggio e il trattamento di giovani individui ad elevato rischio clinico di psicosi. Tali pazienti sono stati esclusi, in quanto avendo ricevuto i servizi CHR avrebbero potuto rappresentare un fattore di confondimento. Entro i primi 3 mesi dall'ingresso in PEPP, i pazienti sono stati valutati con la Topografia dell'episodio psicotico (TOPE), una valutazione retrospettiva di 27 potenziali segni e sintomi precoci di psicosi. Il TOPE fa parte del questionario "Circumstances of Onset and Relapse Schedule (CORS)", che definisce i percorsi diagnostico-terapeutici specifici per i soggetti al primo episodio psicotico. È stato raggiunto il consenso sulle date e sui primi sintomi durante i regolari incontri di gruppo presieduti da uno psichiatra. L'affidabilità dell'accordo tra i valutatori, basata su 12 casi selezionati casualmente valutati separatamente, è risultata eccellente (con coefficienti di correlazione intraclasse tra 0,81 e 0,98). Dei 27 punti previsti dal TOPE, 9 sono stati identificati come "sintomi positivi attenuati/ sintomi psicotici sotto-soglia" ovvero se si manifestano in un individuo che non avrebbe soddisfatto i criteri di un episodio psicotico di livello sindromico" da parte di esperti nel campo dell'intervento precoce. Se un paziente presentava uno o più di questi elementi, si riteneva che avesse avuto esperienza di STPS (STPS+). Sono state prese in esame le variabili cliniche sociodemografiche e variabili al basale che dalla letteratura sembrerebbero associate a scarsa aderenza alla terapia farmacologica per il trattamento della FEP e della malattia mentale grave e persistente. Queste hanno incluso la durata della psicosi non trattata fino all'inizio della terapia adeguata, utilizzando le Circumstances of Onset and Relapse Schedule (CORS); età di esordio della psicosi; età all'entrata nel programma FEP; livello di istruzione al basale; stato professionale nelle ultime 4 settimane prima dell'ingresso in PEPP (lavoro o studio / non lavoro o studio); disturbo da uso di sostanze al basale, basato su SCID (si / no); gravità dei sintomi psicotici positivi al basale secondo la Scala per la valutazione dei sintomi positivi (SAPS); gravità dei sintomi negativi al basale secondo la Scala per la valutazione dei sintomi negativi (SANS); livello funzionale al basale secondo la scala di valutazione del funzionamento sociale e occupazionale (SOFAS); intuizione al basale secondo la voce G12 della scala dei sintomi positivi e negativi (PANSS); e se il team clinico fosse in contatto con i genitori al basale (si / no). È stato, inoltre, incluso l'adattamento premorbo, misurato dalla scala di adattamento premorbo che stima il funzionamento a vari stadi di sviluppo. Nell'analisi sono state mantenute solo le valutazioni relative all'infanzia e alla prima adolescenza, per evitare potenziali sovrapposizioni con il periodo CHR. L'aderenza al farmaco si è basata sulla percentuale stimata di dosi complete assunte nel mese precedente. Questo metodo di stima si basa su un lavoro precedente di Cassidy et al che confronta le stime di aderenza basate sul conteggio delle compresse, sui referti dei pazienti, sui referti dei medici e sulle relazioni familiari. In questo studio, i rapporti di pazienti o medici hanno fornito una stima ragionevole dell'aderenza ai farmaci nella FEP, ma i pazienti hanno riportato tassi più elevati di adesione al farmaco rispetto agli altri metodi. Se diverse fonti risultavano divergenti, i valutatori utilizzavano tutte le possibili fonti di informazione (note, relazioni dei clienti, opinioni dei medici) per cercare di ottenere un punteggio univoco. In definitiva, la stima dell'aderenza è stata effettuata esclusivamente sulla base di quanto riferito dai pazienti ai seguenti follow-up: 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 mesi. Nel caso di prescrizioni multiple di antipsicotici, è stato calcolato un punteggio integrato. L'aderenza al farmaco è stata definita come il 76-100% delle dosi totali assunte nel corso del mese precedente e la mancata aderenza come <76% (0-75%) delle dosi totali rilevate nel mese precedente. L'aderenza durante il follow-up è stata definita come aderenza a tutti i gli intervalli di tempo; la mancata aderenza durante il follow-up è stata definita come non aderenza in qualsiasi momento.

Il trattamento antipsicotico costante è associato a un ridotto rischio di ricaduta psicotica e ad un aumento del tempo di recidiva psicotica rispetto al trattamento antipsicotico intermittente. Inoltre, per alcuni pazienti, è sufficiente saltare poche dosi per manifestare una ricaduta psicotica. Il tempo di insorgenza della non aderenza è stato registrato come il tempo dall'entrata del programma al primo mese di non aderenza. Per valutare le differenze tra pazienti aderenti e non aderenti, sono stati utilizzati il T test e il test del chi-quadro; è stato utilizzato Mann-Whitney U test per dati non parametrici. Per il primo obiettivo, i tassi di aderenza e di non aderenza sono stati confrontati tra soggetti con STPS e quelli senza STPS usando il test del chi quadro. Lo stato di STPS, le variabili cliniche sociodemografiche sono

state testate come potenziali fattori predittivi di non aderenza utilizzando regressioni logistiche univariate. Successivamente, per quelle variabili risultate al modello univariato statisticamente significative, è stata utilizzata la regressione logistica multivariata. Le curve time-to-event di Kaplan-Meier sono state quindi tracciate per i gruppi con STPS e senza STPS per verificare una differente aderenza al trattamento nel tempo. Per il secondo obiettivo è stato utilizzato un modello di regressione di Cox per determinare il valore predittivo di tutte le variabili sociodemografiche e quelle al basale sul tempo di insorgenza della non aderenza al farmaco. Le analisi multivariate di Cox sono state successivamente utilizzate per descrivere l'entità dell'impatto di tali variabili sull'insorgenza della mancata aderenza al trattamento farmacologico. I risultati sono stati presentati in termini di rischio di mancata aderenza (hazard ratio-HR con intervalli di confidenza al 95%). Di 780 potenziali pazienti ammessi a PEPP-Montreal tra il 2003 e il 2016, 626 hanno fornito il consenso informato per il protocollo di ricerca completo. Di questi, 23 pazienti sono stati esclusi perché hanno ricevuto cure a CAYR; dei restanti 603 pazienti, 421 (69,8%) hanno completato le valutazioni relative a segni e sintomi precoci prima di un FEP. I soggetti per i quali non sono state completate tali valutazioni (n = 182, 30,2%) sono risultati con un grado inferiore di istruzione (56,4% vs 66,8%), un minore funzionamento sociale e lavorativo al basale (punteggio SOFAS mediano di 35 vs 40 nel gruppo dei soggetti con valutazioni complete, U = 35504, P <0,001) ed una minore conoscenza (punteggio GSS PANSS medio di 4,4 vs 4,1 nel gruppo dei soggetti con valutazioni complete, U = 26674,5, P = 0,019). I 182 soggetti, per i quali non è stato possibile completare la valutazione, sono risultati anche meno aderenti ai farmaci antipsicotici (13,5% aderenti vs il 24,6% nel gruppo dei soggetti con valutazioni complete, P = 0,010). Dei 421 soggetti inclusi nell'analisi, 263 (62,5%) sono stati assegnati al gruppo STPS+ e 158 (37,5%) al gruppo STPS-. I 421 soggetti hanno mostrato un tasso generale di non aderenza del 75,4% su 24 mesi di trattamento con FEP. Dei 23 pazienti FEP che in precedenza avevano ricevuto cure presso la clinica CAYR, il 76,5% non aveva assunto farmaci antipsicotici nell'arco di 24 mesi. I soggetti STPS+ hanno mostrato una percentuale maggiore di pazienti non aderenti (78,9% vs 68,9% nel gruppo STPS-, P = 0,040). I soggetti aderenti sono risultati esposti alla terapia con antipsicotici per un periodo precedente più lungo (mediana 15 giorni vs 10 giorni per il gruppo non aderente, U = 13986,5, P = 0,003), hanno mostrato meno disturbi da uso di sostanze (46,9% vs 59,2% per il gruppo non aderente, $\chi^2(1, n = 436) = 4,624, P = 0,032$) e più gravi sintomi positivi al basale (punteggio SAPS mediano 36,0 vs 32 per il gruppo non aderente, U = 14622, P = 0,008). Dal modello di regressione univariata è emersa una maggiore probabilità di non aderenza al farmaco nei soggetti STPS +, in quelli con malattia da uso di sostanze al basale e in quelli con sintomi positivi meno gravi al basale. Queste variabili sono rimaste significativamente associate al risultato nel modello di regressione logistica multivariata, con una maggiore probabilità di non aderenza al farmaco nei partecipanti STPS + (OR 1,709, IC 95% 1,008-2,899, il che significa che con lo stato STPS+ aumenta la probabilità di non aderenza del 71% circa), in quelli con disturbi da uso di sostanze (OR 1,767, IC 95% 1,046-2,9984,) e in quelle con sintomi meno gravi al basale (0,972, IC 95% 0,956-0,989). I dati sul tempo di insorgenza della non-terapia sono stati disponibili per 215 partecipanti STPS+ e 110 partecipanti STPS-. La differenza in termini di tempo medio di insorgenza della mancata aderenza al farmaco non è risultata statisticamente significativa tra i gruppi STPS+ e STPS- (10,4 mesi contro 8,9 mesi per STPS + soggetti, $\chi^2(1, n = 325) = 3,440, P = 0,064$). Utilizzando il modello univariato di Cox, è emerso un time-to-onset della mancata aderenza significativamente più rapido nei soggetti con disturbi da uso di sostanze, sintomi positivi meno gravi e il mancato coinvolgimento della famiglia nella gestione clinica. Tali variabili al basale sono risultate significativamente associate con l'outcome del presente studio anche nel modello di regressione multivariato di Cox, con un time-to-onset significativamente più rapido nei pazienti con disturbo da uso di sostanze al basale (HR 1.410, IC 95% 1.007-1.785), meno gravi sintomi positivi al basale (HR 0.990, 95% CI 0.983-0.998) e assenza di contatto clinico con i genitori al basale (HR 1.356, IC 95% 1.019-1.806).

In conclusione, i risultati dello studio hanno evidenziato che i soggetti con un primo episodio psicotico e che hanno manifestato sintomi positivi sotto-soglia hanno maggiore probabilità di non aderire al trattamento farmacologico con antipsicotici entro i due anni dall'inizio della terapia. Alla luce di tali evidenze sarebbe auspicabile che programmi di gestione di tali pazienti prevedano delle rivalutazioni periodiche al fine di assicurare una gestione sempre più

personalizzata del paziente psicotico, enfatizzando, inoltre, l'importanza del coinvolgimento della famiglia dalla presa in carico del paziente.

Riferimento bibliografico: Daneault JG, Maraj A, Lepage M, Malla A, Schmitz N, Iyer SN, Joober R, Shah JL. Medication adherence in first episode psychosis: the role of pre-onset subthreshold symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2019 Apr;139(4):336-347. doi: 10.1111/acps.13011.

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di avere conflitti di interesse

Parole chiave: elevato rischio clinico; coinvolgimento familiare; primo episodio psicotico; aderenza al trattamento; disordine da uso di sostanze

L'uso di integratori alimentari espone la popolazione a ftalati potenzialmente pericolosi?

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Gli ftalati sono diesteri dell'acido ftalico, utilizzati nella produzione di materiali plastici e di packaging soffice e flessibile per gli alimenti, ma anche nella produzione di prodotti cosmetici e per la cura della persona e non ultimo come componenti di rivestimento per facilitare il rilascio prolungato e l'incapsulamento di integratori alimentari.

Gli ftalati vengono metabolizzati in monoesteri e sono associati ad effetti avversi sull'apparato riproduttivo e cardiovascolare, tanto che nel 2012 la Food and Drug Administration (FDA) ha pubblicato delle Linee Guida per limitare o evitare l'utilizzo di questi composti chimici come eccipienti; tuttavia, rimangono ancora catalogati come sostanze chimicamente inerti e tutt'ora vengono impiegati nella preparazione di integratori alimentari, soprattutto i multivitaminici/multiminerali, ma anche integratori a base di olio di pesce, aglio e probiotici.

In tale contesto, l'obiettivo del presente studio è stato quello di verificare se l'utilizzo di integratori alimentari fosse associato ad elevate concentrazioni urinarie dei metaboliti tossici degli ftalati mediante un'analisi dei dati raccolti nell'ambito del programma "National Health and Nutrition Examination Survey" condotto dal 1999 al 2014 (considerando due finestre di osservazione: 1999-2006 e 2007-2014) su un totale di oltre 12000.

e mono-butil ftalato MBF) nelle urine. Nello studio di sorveglianza sono stati inseriti adulti di oltre 20 anni di età, monitorati in continuo nell'arco di tempo considerato attraverso interviste periodiche, che permettevano di suddividere la popolazione in base all'uso di integratori, considerando come uso regolare quello di almeno 20 giorni al mese.

In generale nei soggetti di sesso femminile sono stati trovati livelli di MEF e MBF più elevati rispetto a quanto riscontrato nei soggetti di sesso maschile e nella popolazione di razza bianca non ispanica i livelli dei due metaboliti erano generalmente inferiori alla razza nera non ispanica, americana-messicana e altri gruppi ispanici. Altra considerazione generale è la marcata riduzione di MEF e MBF nel lungo periodo di sorveglianza. In particolare emerge che l'uso regolare di supplementi multivitaminici/multiminerali è associato ad un incremento nei livelli di MEF, ma non MBF, nelle urine. Dagli studi di monitoraggio degli alimenti emerge che alcuni vegetali (tra cui pomodori e patate) possono essere contaminati da ftalati, così un'analisi più accurata, "aggiustata" tenendo conto dell'assunzione di questi vegetali, ha rivelato l'assenza di una significativa associazione tra integrazione multivitaminica/multiminerali e MEF. Accanto a questo dato l'uso regolare di integratori a base di aglio rivela un'associazione positiva, ma non significativa, con i livelli di MEF e MBF, in accordo a dati pubblicati in precedenza. In particolare, facendo un'analisi in relazione al tempo di sorveglianza, sorprendentemente emerge che tale associazione è evidente e significativa soprattutto negli anni più recenti; questo dato è interessante e ci spinge a fare delle riflessioni, visto che negli ultimi anni dovrebbe essere stato ridotto il loro uso. Inoltre, tali risultati sono sovrapponibili tra i due generi.

L'uso di probiotici è positivamente associato all'innalzamento dei livelli di MEF e MBF nelle urine, soprattutto nella prima finestra di sorveglianza, ma negli anni più recenti si osservano

livelli dei due metaboliti più contenuti e il dato non appare significativo. Infine non emerge alcuna associazione tra ftalati e uso di supplementi non multivitaminici/multiminerali. Questo studio presenta delle limitazioni, infatti gli stessi autori suggeriscono che, sebbene l'analisi delle urine consenta di valutare eventuali esposizioni a ftalati fino a 3 mesi prima, dovrebbe essere condotta un'analisi più accurata sull'utilizzo di eventuali prodotti per la cura della persona, per i quali spesso vengono date scarse informazioni, ma che potrebbero generare risultati confondenti, portando a sovrastimare le analisi.

In conclusione, i risultati del presente studio suggeriscono che l'utilizzo di integratori alimentari multivitaminici/multiminerali potrebbe aumentare il rischio di esposizione al metabolita dietilftalato e pertanto, future analisi di sorveglianza dovrebbero tener maggiormente in considerazione questi fattori di rischio e d'altra parte dovrebbero essere pensate delle tecniche di produzione che sfruttino alternative più sicure.

Parole chiave: esteri dell'acido ftalico, ftalati, integratori alimentari, aglio, probiotici, supplementi multivitaminici/multiminerali.

Riferimento bibliografico: Romano ME, O'Connell KO, Du M, Rehm CD, Kantor ED. 2019, Use of dietary supplements in relation to urinary phthalate metabolite concentrations: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. Environmental Research, 172, 437-443.

Conflitto di Interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitto di interesse

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Impiego di scaffold vascolare bioassorbibile per il rilascio di farmaco nella pratica clinica. Un registro NCDR (National Cardiovascular Data Registry) per la valutazione dell'uso clinico

A cura della Dott.ssa Debora Collotta e della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

L'approvazione di nuovi dispositivi è frequente nel campo della cardiologia interventistica, disciplina riconosciuta in rapida evoluzione in ambito clinico e sempre pronta ad utilizzare dispositivi innovativi ma lenta ad abbandonarli nonostante la presenza di problemi di sicurezza e per questo spesso soggetta a critiche. Lo scaffold vascolare bioassorbibile (BVS) Absorb (Abbott Vascular), approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense, è un esempio di questo fenomeno. Progettato per essere bioassorbito completamente entro 2 o 3 anni dall'angioplastica coronarica percutanea (PCI), e per ridurre possibili eventi tardivi da stent rispetto ai tradizionali stent coronarici a rilascio di farmaco (DES). I primi studi clinici randomizzati avevano infatti dimostrato risultati paragonabili fra BVS e DES. Tuttavia, il successivo follow-up di pazienti trattati con BVS ha dimostrato un maggior numero di eventi avversi rispetto al DES tradizionale. In coincidenza con la presentazione dei risultati di di ABSORB III a 2 anni di follow-up, la FDA ha emesso un avviso di sicurezza di aumentato rischio di eventi cardiaci con l'uso di BVS. Meno di 2 settimane dopo, è stato pubblicato lo studio clinico AIDA che ha evidenziato l'associazione fra impiego di BVS e maggiore incidenza di trombosi rispetto all'uso di DES a 2 anni dall'impianto.

Vista la rapida pubblicazione delle proprietà negative del BVS, è importante determinare come i risultati negativi di sperimentazioni cliniche possano tradursi nella pratica clinica. Pertanto, scopo del presente studio è stato quello caratterizzare le modalità di impiego di BVS negli Stati Uniti, dopo approvazione da parte di FDA, e di descrivere eventuali cambiamenti in seguito a segnalazioni emanate dall'FDA, utilizzando i dati del registro CathPCI del National Cardiovascular Data Registry (NCDR).

Tale studio è stato eseguito tra gennaio 2016 e giugno 2017 da ricercatori di diversi ospedali universitari negli Stati Uniti, e si è avvalso dei dati del registro CathPCI, includendo tutte le procedure di intervento coronarico percutaneo (PCI) con un impianto di BVS o di uno stent convenzionale. L'analisi dei dati è stata eseguita a ottobre 2017. Il registro CathPCI della NCDR è una banca dati su base volontaria che riceve dati da 1647 siti (circa l'85% dei centri statunitensi dove si effettua cateterismo cardiaco). Questo registro raccoglie dati ospedalieri su pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco e procedure di PCI. L'outcome primario è stata la valutazione dell'uso mensile di BVS negli Stati Uniti. Inoltre, sono state analizzate le caratteristiche sia dei pazienti impiantati con BVS che degli ospedali che usano BVS così da paragonarle ai soggetti trattati con stent metallici.

Tra luglio 2016 e giugno 2017, sono state inserite nel registro 744.162 procedure di PCI. Sono stati esclusi 61.211 pazienti per PCI senza stent, per ottenere una coorte complessiva di 682.951 interventi. Di questi, solo 4265 procedure (0,6%) hanno utilizzato BVS mentre il restante ha impiegato il DES. I pazienti trattati con BVS sono risultati essere più giovani, di sesso maschile, con un minor numero di comorbidità e gravità della patologia rispetto a quelli con impianto di stent tradizionali. L'età media di questi individui, sottoposti a procedure con BVS rispetto a quelli trattati con DES è stata pari, rispettivamente, a 62,6±11,4 anni e a 65,7±11,9 anni. Un minor numero di pazienti trattati con BVS sono risultati essere affetti da sindrome coronarica acuta rispetto ai pazienti con DES. Durante le procedure di PCI, i pazienti con BVS hanno presentato una probabilità maggiore di malattia a vaso singolo ed un'incrementata esposizione al mezzo di contrasto in termini di dose e tempo. I pazienti con BVS hanno avuto una guarigione migliore, con meno casi fatali o eventi di ictus, innesto di bypass in vasi coronarici, shock cardiogeno e sanguinamento. Confrontando i pazienti con BVS nel Registro CathPCI rispetto ai soggetti randomizzati a ricevere BVS nello studio ABSORB III per la successiva approvazione da parte di FDA, sono risultate minime le differenze nelle caratteristiche delle due popolazioni di pazienti trattati, con le maggiori differenze nei soggetti con BVS, descritti nel registro, affetti da angina instabile e maggior lunghezza dell'impianto BVS. A livello ospedaliero, BVS è stato inserito in 337 cliniche del registro CathPCI (20,5%). Tra i centri che hanno utilizzato BV dopo l'approvazione da parte di FDA l'uso mediano è stato pari 1,42% (0,52-2,69%) delle procedure di PCI. La percentuale più elevata di utilizzo di BVS in un singolo centro è stata pari al 12,97%. Tra i 295 centri con volumi di PCI superiori a 10 al mese e che hanno impiantato BVS, si è riscontrato un uso di BVS pari al 6,8% (3,4-13,2%). In sintesi, c'è stata una modesta crescita dell'uso mensile di BVS con livelli massimi di 703 impianti su 56.430 procedure PCI (1,25%) dopo 90 giorni dall'approvazione da parte di FDA. Tuttavia, si è osservato un declino di utilizzo nel mese successivo alla presentazione dei dati ABSORBII a 3 anni di follow-up che hanno rivelato problemi tardivi di sicurezza con l'uso di BVS. Il calo più marcato si è presentato il mese successivo con la presentazione dei dati di ABSORB III a 2 anni di follow-up e dell'avviso di sicurezza, emanato da FDA, seguiti poi dalla pubblicazione dello studio AIDA, che ha ulteriormente confermato i problemi di sicurezza di BVS. L'impiego ospedaliero complessivo di BVS è stato comunque ridotto, pari al 20% delle cliniche. Non tutti gli ospedali hanno avuto paragonabile accesso d'uso di BVS, probabilmente per indisponibilità, costi elevati e maggiori difficoltà nell'impianto, dal momento che è richiesta una formazione specifica.

Nella maggior parte degli ospedali statunitensi il declino nell'uso di BVS è stato evidente a partire dal mese successivo alla pubblicazione di dati di follow-up con esiti negativi maggiori e dall'avviso di sicurezza emanato dalla FDA. Questi risultati illustrano un esempio di appropriata risposta clinica dei medici in seguito alla scoperta di reazioni avverse a lungo termine.

Parole chiave: scaffold vascolare bioassorbibile; angioplastica coronarica percutanea; registro nazionale degli eventi cardiovascolari.

Conflitto d'interesse: Alcuni Autori dichiarano di aver ricevuto compensi e/o finanziamenti da industrie farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Chau KH, et al. Uptake of Drug-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds in Clinical Practice: An NCDR

Registry to Practice Project. JAMA Cardiol. 2019 May 8. doi:10.1001/jamacardio.2019.0388.

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

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 Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Maria 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



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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