

Le Monografie degli **Annali** AMD 2018

$$eGFR = 141 \times \min(S_{Cr} / \kappa, 1)^a \times \max(S_{Cr} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age}$$



■ Eleggibili



■ Trattati ■ Non trattati



$$LDL = CT - C - HDL - TG/5$$

APPLICABILITÀ DI UNA SERIE DI STUDI CLINICI SGLT-2i CVOT IN UN AMBITO DI POPOLAZIONE REAL WORLD DI PAZIENTI CON DM2

A cura di

Riccardo Candido, Domenico Cucinotta,
Valeria Manicardi, Antonio Nicolucci, Alberto Rocca,
Maria Chiara Rossi, Franco Tuccinardi

LE MONOGRAFIE DEGLI ANNALI AMD 2018

Le Monografie *degli* **Annali** **AMD 2018**

Applicabilità di una serie di studi clinici SGLT-2i CVOT
in un ambito di popolazione Real World
di pazienti con DM2

Monografia realizzata grazie al contributo non condizionante di



Numero speciale JAMD

Proprietà della Testata

AMD Associazione Medici Diabetologi

Viale Delle Milizie, 96 - 00192 Roma

Tel. 06.700.05.99 - Fax 06.700.04.99

E-mail: segreteria@aemmedi.it

<http://www.aemmedi.it>

2019 EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI 1908 srl - Editori dal 1908

Sorbona • Athena Medica • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite

Via M. Pietravallo, 85 - 80131 Napoli

Tel. +39-081-5453443 pbx - Fax +39-081-5464991

E-mail: info@idelsongnocchi.it

seguici su  [@IdelsonGnocchi](https://twitter.com/IdelsonGnocchi)

visita la nostra pagina **Facebook**



<https://www.facebook.com/edizioniidelsongnocchi>



<http://www.idelsongnocchi.it>

Comitato Editoriale

Comitato Editoriale: Valeria Manicardi (Coordinatore), Riccardo Candido, Domenico Cucinotta, Antonio Nicolucci, Alberto Rocca, Maria Chiara Rossi, Franco Tuccinardi.



AMD Associazione Medici Diabetologi

Consiglio Direttivo AMD: Domenico Mannino (Presidente), Paolo Di Bartolo (vice Presidente), Alberto Aglialoro, Amodio Botta, Riccardo Candido, Riccardo Fornengo, Alfonso Gigante, Antonino Lo Presti, Ernesto Rossi, Giovanni Sartore, Franco Tuccinardi (Consiglieri), Agata Chiavetta (Coordinatore della Consulta), Giovanni Perrone (Segretario), Gaudenzio Stagno (Tesoriere).

Fondazione AMD: Nicoletta Musacchio (Presidente), Salvatore De Cosmo, Alberto De Micheli, Annalisa Giancaterini, Carlo Giorda, Giacomo Guaita, Valeria Manicardi, Alessandro Ozzello, Antonietta Pellegrini, Paola Ponzani, Giuseppina Russo.

Gruppo Annali AMD: Valeria Manicardi (Coordinatore), Gennaro Clemente, Salvatore De Cosmo, Roberta Manti, Paola Pisanu, Alberto Rocca.

Referenti CDN: Alberto Aglialoro, Di Bartolo Paolo.

Consulenti: Danila Fava, Antonio Nicolucci, Maria Chiara Rossi.

Emeriti: Carlo Bruno Giorda, Giacomo Vespasiani.



Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara

Antonio Nicolucci (Direttore), Maria Chiara Rossi, Giuseppe Lucisano, Giorgia De Berardis, Rosalia Di Lallo, Alessandra Di Lelio, Giusi Graziano, Riccarda Memmo, Giuseppe Prosperini, Michele Sacco, Eliseo Serone.

Monografia realizzata con il supporto tecnico-informatico di



Indice

Introduzione	9
Razionale	10
Obiettivi	12
Materiali e metodi	13
Selezione dei centri	13
Selezione della popolazione	13
Descrizione delle variabili utilizzate	13
Classificazione delle complicanze	14
Confronto tra i diversi CVOT su SGLT2i	16
Risultati	19
1. Studio EMPA-REG OUTCOME	19
2. Studio CANVAS	24
3. Studio DECLARE-TIMI 58	
4. Studio VERTIS-CV	34
Sintesi delle principali analogie e differenze nelle caratteristiche dei pazienti inclusi nel database Annali e nei CVOT	39
Discussione	40
Riferimenti bibliografici	42

Introduzione

Gli obiettivi di cura nel diabete, soprattutto nel diabete tipo 2, sono nel tempo cambiati enormemente. Da un mero e “semplice” controllo della glicemia siamo passati ad una visione sempre più complessa del paziente e ci siamo abituati ad una reale personalizzazione della terapia tenendo conto di molti e diversi parametri, non solo clinici. Tutto ciò reso anche possibile dall’attuale ampio panel di farmaci a nostra disposizione, ed alla presenza di strumenti che ci permettono una visione ed un approfondimento, in real time, della puntuale situazione metabolica di ogni singolo paziente.

In particolare, negli ultimi anni, ha assunto un ruolo di rilevanza prioritaria il miglioramento degli esiti cardiovascolari. Secondo questa nuova ottica sono stati realizzati tutti gli ultimi studi e tra i nuovi farmaci testati, gli SGLT2i sono, assieme agli agonisti GLP1, quelli che hanno mostrato i risultati migliori, documentando non solo l’assenza di un eccesso di rischio CV rispetto al placebo, ma invece un ruolo protettivo sull’endpoint primario composito (morte CV, infarto del miocardio e ictus).

Questi risultati hanno di molto cambiato le nostre modalità di approccio, ma anche il nostro “dovere” di cura e sappiamo bene come sia in realtà non semplice arrivare a trasferire tout court i risultati dei trial alla normale e quotidiana pratica clinica. Abbiamo ritenuto, perciò, utile affrontare l’argomento secondo una diversa ottica. In questa monografia, infatti, ci si è focalizzati sì su un’attenta analisi dei principali trials, ma con una particolare attenzione all’applicabilità nella real life. A tale scopo l’intera opera ha tra i principali obiettivi quello di confrontare le caratteristiche della popolazione eleggibile registrata nel database Annali con quelle della popolazione reclutata nei diversi trial, per arrivare a dare una valutazione sull’uso corrente di questi farmaci tra i pazienti che arrivano a soddisfare i criteri di eleggibilità degli studi analizzati.

A mio parere questa modalità di procedere rende questo lavoro innovativo e soprattutto molto utile e potrà diventare strumento quotidiano di una best practice reale e realizzabile.

Un vivo ringraziamento agli autori per la chiarezza e praticità che hanno ottenuto nella realizzazione di questa opera.

Buona lettura a tutti

Nicoletta Musacchio

Razionale

Il miglioramento degli esiti cardiovascolari (CV) del diabete di tipo 2 è un obiettivo ormai consolidato della cura della malattia. A seguito dei cardiovascular outcome trials (CVOT) richiesti dagli enti regolari per la valutazione della sicurezza CV dei farmaci, le prospettive terapeutiche del diabete di tipo 2 hanno subito profonde modifiche, passando dal semplice obiettivo glicemico ad un approccio più olistico di beneficio a lungo termine sulle complicanze.

Tra i nuovi farmaci testati nell'ambito dei CVOT, gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) sono, assieme agli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1 (GLP1), quelli che hanno mostrato i risultati migliori, documentando non solo l'assenza di un eccesso di rischio CV rispetto al placebo, ma anche un ruolo protettivo sull'endpoint primario composito (morte CV, infarto del miocardio e ictus).

Il beneficio degli SGLT2i è legato al meccanismo d'azione di tali farmaci, che abbassano la glicemia prevenendo il riassorbimento di glucosio dal tubulo renale prossimale nel rene, con conseguente escrezione del glucosio in eccesso nelle urine con effetti positivi conseguenti sul peso corporeo e la pressione arteriosa.

Finora sono stati conclusi 3 diversi CVOT: EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin), CANVAS (canagliflozin), DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin), mentre un quarto studio (VERTIS-CV, ertugliflozin) è ancora in corso (1-6).

Tutti questi studi hanno coinvolto pazienti con pregresso evento cardiovascolare maggiore o ad alto rischio cardiovascolare. Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha arruolato adulti con storia di infarto del miocardio, presenza di malattia coronarica, angina, ictus o arteriopatia periferica. Sono stati inclusi oltre 7.000 pazienti con un'età media di 63 anni. Nello studio CANVAS sono stati inclusi due sottogruppi di pazienti: età di 30 anni o più con storia di malattia vascolare aterosclerotica sintomatica oppure età di 50 anni o più, senza storia nota di malattia vascolare aterosclerotica sintomatica ma con due o più fattori di rischio pre-specificati in aggiunta al diabete. Sono stati inclusi più di 10.000 pazienti con un'età media di 63 anni, dei quali il 66% presentava storia di malattia vascolare aterosclerotica sintomatica. Lo studio DECLARE-TIMI 58 ha incluso un'ampia popolazione di soggetti di mezza età o anziani, con o senza storia di malattia cardiovascolare. Sono stati inclusi oltre 17.000 pazienti di età media di 64 anni, dei quali il 41% con storia pregressa di malattia cardiovascolare e il 59% con fattori di rischio cardiovascolare multipli. Infine, lo studio VERTIS-CV ha arruolato solo pazienti con pregresso evento cardiovascolare, per un totale di oltre 8.000 soggetti di età media di 64 anni.

Gli studi portati a termine hanno dimostrato una riduzione significativa verso placebo del rischio dell'endpoint primario composito del 14% sia nell'EMPA-REG che nel CANVAS, mentre nel DECLARE TIMI è stata evidenziata una riduzione del 17% del rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Nonostante le linee-guida emanate da FDA per standardizzare il disegno e la conduzione dei CVOT, esistono sostanziali differenze tra questi trial in termini di criteri di selezione dei pazienti eleggibili (età, HbA1c di partenza, definizione di rischio CV e presenza dei fattori di rischio). Questo aspetto è critico per ragionare sulla generalizzabilità e la trasferibilità dei risultati alla popolazione reale vista negli ambulatori di diabetologia.

L'analisi proposta, con l'obiettivo di fornire uno strumento di analisi e interpretazione pratica delle tante evidenze scientifiche provenienti dalla letteratura, è rivolta a valutare l'applicabilità di

diversi studi clinici SGLT-2i CVOT in un ambito di popolazione di pazienti con DM2 in condizioni di normale pratica clinica. Essa punta ad identificare in particolare l'applicabilità degli studi: EMPA-REG OUTCOMES, CANVAS, DECLARE e VERTIS in pazienti adulti sulla base dei dati disponibili nel registro Annali AMD, fonte ampiamente rappresentativa della realtà assistenziale diabetologica italiana.

Obiettivi

Questa analisi mira a valutare la trasferibilità dei risultati dei CVOT su SGLT2i alla normale pratica clinica.

Partendo dai criteri di eleggibilità adottati nei diversi studi, l'analisi intende:

- Esaminare le percentuali di pazienti registrati nel database Annali AMD potenzialmente eleggibili per ciascuna sperimentazione
- Confrontare le caratteristiche della popolazione eleggibile registrata nel database Annali con quelle della popolazione reclutata nei trial
- Valutare l'uso corrente di questi farmaci tra i pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità degli studi.

Materiali e metodi

Questa monografia degli Annali AMD si basa sui dati utilizzati negli Annali 2018, che includono i pazienti attivi nell'anno 2016.

Il database utilizzato contiene i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 222 servizi di diabetologia diffusi sul territorio italiano.

Selezione dei centri

Per poter partecipare all'iniziativa, i centri dovevano essere dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD. Quest'ultimo rappresenta lo strumento conoscitivo di base, poiché fornisce tutte le informazioni necessarie per la descrizione delle caratteristiche socio-demografiche e cliniche considerate.

Selezione della popolazione

Questa analisi riguarda i pazienti con diabete di tipo 2 (DM2) "attivi" nell'anno indice 2016, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno 2016 e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa. Rispetto alle edizioni precedenti, il criterio di paziente attivo è cambiato per adeguarsi alla nuova pratica clinica in cui avere valori di laboratorio sul controllo metabolico nella cartella clinica elettronica non implica necessariamente, in molte realtà, l'esecuzione di una visita specialistica (trasferimento automatico dei dati di laboratorio sulla cartella clinica). Il nuovo criterio è stato quindi concordato con i diabetologi per catturare il numero di pazienti che hanno effettivamente eseguito almeno una visita in ambulatorio.

Descrizione delle variabili utilizzate

I dati analizzati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso) e parametri clinici (durata del diabete, valori medi di BMI, HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico, albuminuria, filtrato glomerulare).

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedewald. Il colesterolo LDL è stato calcolato solo se nella cartella erano presenti i valori di colesterolo totale, HDL e trigliceridi determinati nella stessa data e se i valori di trigliceridi non eccedevano i 400 mg/dl.

Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-Epi.

I farmaci antiiperglicemizzanti, antiipertensivi, ipolipemizzanti ed antiaggreganti sono stati classificati attraverso i codici ATC, gli eventi cardiovascolari attraverso i codici ICD9-CM.

Il denominatore delle analisi è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. In caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, sono state valutate le rilevazioni più prossime all'inizio della terapia con SGLT2i.

Classificazione delle complicanze

La tabella riporta la definizione utilizzata per la stratificazione della popolazione in base alla presenza di complicanze cardiovascolari.

Tabella 1: Classificazione delle complicanze in base al sistema di codifica ICD-9-CM.

Presenza di diagnosi di:	ICD-9CM
Cardiopatía ischemica	414 414.0 414.00 414.01 414.02 414.03 414.04 414.05 414.1 414.10 414.11 414.19 414.8 414.9
Angina	413 413.0 413.1 413.9 411.1
Infarto	Da 410 a 410.92 412
Rivascolarizzazione coronarica	36.0 36.01 36.02 36.03 36.04 36.05 36.06 36.09
By-pass coronarico	36.10 36.11 36.12 36.13 36.14 36.15 36.16 36.17 36.19 36.2 36.3

Attacco ischemico transitorio	435 435.0 435.1 435.2 435.3 435.8 435.9
Ictus	430 431 432 432.0 432.1 432.9 433.11 433.21 433.31 433.81 433.91 434.01 434.11 434.91 436
Arteriopatia arti inferiori	440.2 440.20 440.21 440.22 440.23 440.24 440.29 440.3 440.30 440.31 440.32 443.81
Rivascolarizzazione periferica	39.50
By-pass periferico	39.25 39.26 39.29
Amputazione maggiore	84.13 84.14 84.15 84.16 84.17 84.18
Amputazione minore	84.11 84.12

Confronto tra i diversi CVOT su SGLT2i

Le tabelle che seguono riassumono le principali caratteristiche dei diversi studi considerati.

Tabella 2: Analogie e differenze tra i 4 CVOT considerati in relazione al disegno degli studi.

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE-TIMI 58	VERTIS-CV
SGLT2i in studio	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Ertugliflozin
Gruppo di controllo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
N	7.020	10.142	17.160	8.238
Setting	590 centri in 42 Paesi	667 centri in 30 Paesi	882 centri in 33 Paesi	34 Paesi
Endpoint primario	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale

Tabella 3: Analogie e differenze tra i 4 CVOT considerati in relazione ai criteri di eleggibilità.

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE-TIMI 58	VERTIS-CV
SGLT2i in studio	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Ertugliflozin
Gruppo di controllo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
N	7.020	10.142	17.160	8.238
Setting	590 centri in 42 Paesi	667 centri in 30 Paesi	882 centri in 33 Paesi	centri in 34 Paesi
Endpoint primario	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale	Morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale
Follow-up medio	3,1 anni	3,6 anni	4,2 anni	Studio in corso
Criteri di inclusione:				
DM2	x	x	x	x
Età	≥ 18	≥ 30 + malattia cardiovasco- lare accertata OPPURE età ≥ 50 anni + ≥ 2 fattori di rischio	≥ 40 + malattia car- diovascolare accertata OPPURE età ≥ 55 (M) / 60 (F) + ≥ 1 fattore di rischio	≥ 18
HbA1c	7-10%	7-10,5%	≥ 6,5%	7-10,5%
GFR	≥ 30	≥ 30	-	-
BMI	≤ 45	-		≥ 18
Malattia cardiovasco- lare accertata:				
Infarto	x	x	x	x

Cardiopatía isché- mica	x	-	x	x
Angioplastica coro- narica	x	x	x	x
Bypass coronarico	x	x	x	x
Angina	x	x	X	-
Ictus	x	x	x	x
Arteriopatía arti inferiori	x	x	x	x
Angioplastica arti inferiori	x	x	x	x
Bypass periferico	x	x	x	x
Attacco ischemico transitorio	-	x	-	-
Amputazione	-	x	x	x
Fattori di rischio:				
Durata del diabete	-	≥ 10 anni	-	-
Pressione arteriosa sistolica	-	≥ 140 mmHg	Trattamento con antiipertensivi	-
Fumo	-	x	x	-
Micro/macroalbumi- nuria	-	x	-	-
Colesterolo HDL	-	<39 mg/dl	-	-
Colesterolo LDL	-	-	>130 mg/dl	-

Tabella 4: Analogie e differenze tra i 4 CVOT considerati in relazione alla popolazione arruolata e ai risultati ottenuti.

Endpoint	DECLARE-TIMI 58	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	VERTIS-CV
	Dapagliflozin	Empagliflozin	Canagliflozin	Ertugliflozin
Età media (anni)	65	63	63	64
HbA1c media (%)	8,3	8,1	8,2	8,3
Stato cardiovascolare (%)				
Malattia CV accertata	41%	>99%	66%	>99%
Fattori di rischio multipli	59%	-	34%	-
MACE (Mortalità CV + infarto non fatale + ictus non fatale)*	0,93 (0,84-1,03)	0,86 (0,74-0,99)	0,86 (0,75-0,97)	-
Mortalità CV*	0,98 (0,82-1,17)	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,06)	-
Mortalità totale*	0,93 (0,82-1,04)	0,68 (0,57-0,82)	0,87 (0,74-1,01)	-
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco*	0,73 (0,61-0,88)	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	-

*Hazard ratio e intervallo di confidenza al 95%.

A cura di Maria Chiara Rossi

Risultati

1. Studio EMPA-REG OUTCOME

I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 342.205 soggetti, le cui caratteristiche riguardo i criteri da soddisfare sono riportate in Tabella 5. La metà dei pazienti presenta valori di HbA1c compresi fra 7% e 10%, mentre circa uno su quattro presenta un evento cardiovascolare accertato.

Complessivamente, all'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 40.039 soggetti (11,7%) soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio EMPA-REG OUTCOME (Figura 1). Tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità, 2.073 (5,2%) risultano trattati con SGLT2i (Figura 2).

Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio EMPA-REG OUTCOME emergono numerose differenze (Tabella 6). In particolare, la popolazione Annali AMD risulta più anziana rispetto a quella del trial, con una analoga prevalenza di donne, con un BMI leggermente più basso e con migliore controllo metabolico. Nella popolazione italiana risulta sostanzialmente più bassa la prevalenza di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori, mentre è più elevata la percentuale di soggetti con vasculopatia periferica. Probabilmente per l'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con filtrato glomerulare ridotto o con albuminuria.

Tabella 5: Prevalenza dei singoli criteri di eleggibilità nella intera popolazione Annali AMD.

Criteri da soddisfare:	%
Età $\geq$ 18 anni	100
HbA1c compresa tra 7,0 e 10,0%	50,4
BMI $\leq$ 45 Kg/m ²	95,3
GFR $\geq$ 30 ml/min*1,73 m ²	96,2
Malattia CV accertata, ovvero almeno una delle seguenti condizioni: infarto del miocardio cardiopatía ischemica angioplastica coronarica bypass coronarico angina ictus arteriopatia arti inferiori angioplastica arti inferiori bypass periferico	23,8

Figura 1: Soggetti complessivamente eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME.

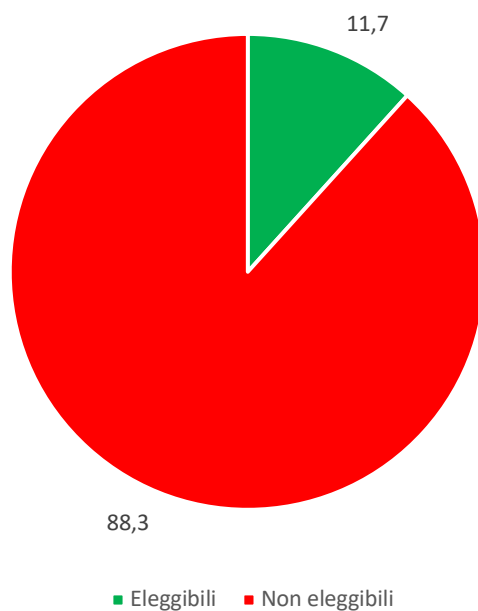


Figura 2: Soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME trattati con SGLT2i.

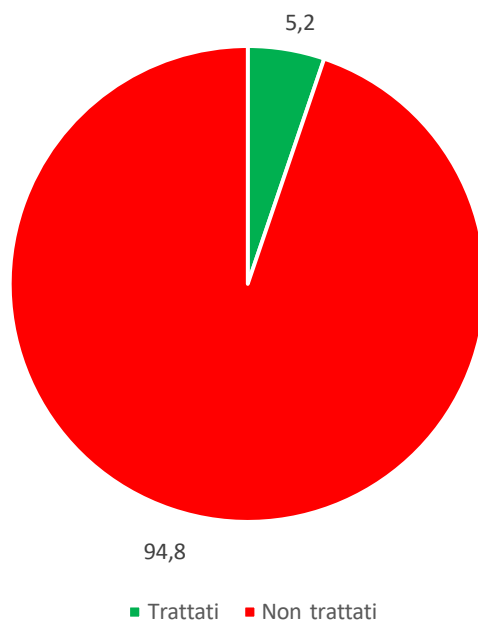


Tabella 6: Confronto tra le caratteristiche della popolazione eleggibile degli Annali AMD vs. popolazione inclusa nello studio EMPA-REG OUTCOME.

Variabile		ANNALI	EMPA-REG OUTCOME
N		40.039	7.034
Sesso (%)	Donne	31,6	28,5
	Uomini	68,4	71,5
Età (anni)		72,7±9,0	63,1±8,6
Fumatori (%)		16,9	13,0
Body mass index (Kg/m ²)		29,3±4,8	30,6±5,3
Durata del diabete (anni)	≤ 5 anni	12,5	18,0
	5-10 anni	18,0	24,9
	> 10 anni	69,5	57,1
HbA1c (%)		7,9±0,7	8,1±0,8
Ipoglicemizzanti (%):	Metformina	54,1	73,8
	Secretagoghi	28,3	42,7
	Glitazonici	3,2	4,3
	DPPIV-Inibitori	20,2	11,3
	GLP-1 RA	3,4	2,8
	Insulina	56,4	48,2
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	157,8±37,3	162,2±42,5
	Colesterolo LDL	84,2±30,8	84,9±34,8
	Colesterolo HDL	45,8±12,7	46,3±11,6
	Trigliceridi	146,0±86,9	168,0±123,9
Ipolipemizzanti (%):	Statine	72,2	76,6
	Fibrati	2,7	9,0
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	135,9±18,4	135±17
	Diastolica	75,4±9,3	77±10
Antiipertensivi (%):		86,9	94,4
	Diuretici	47,4	-
	Beta-bloccanti	54,6	80,3
	Calcio-antagonisti	27,1	30,1
	ACE-Inibitori e/o sartani	69,4	80,3
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	55,4	39,6
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m ²)	69±20	74±21
	eGFR < 60 ml/min*1.73 m ² (%)	36,2	25,5
Malattia cardiovascolare (%)	Cardiopatia ischemica	44,2	57,3
	Infarto del miocardio	17,8	46,6
	By-pass coronarico	13,0	24,7
	Ictus	15,4	23,2
	Arteriopatia arti inferiori	39,4	20,6
Antiaggreganti (%):	Aspirina	62,8	85,2

Commento EMPA-REG-OUTCOME

La prima osservazione – confrontando la numerosità della popolazione “eleggibile” all’interno del Database Annali AMD per il trattamento con le diverse molecole di SGLT2i (*empagliflozin* = 11,7% vs. *canagliflozin* = 29,4% e *dapagliflozin* = 55,9% del campione) – è che i criteri di selezione per EMPA-REG OUTCOME (studio di prevenzione secondaria) individuano una quota “ristretta” della nostra popolazione ambulatoriale, già gravata da eventi CV e verosimilmente più complessa.

Resta da ricordare peraltro che i dati di registrazione degli eventi cardiovascolari, sulla popolazione complessiva degli Annali 2018, sono probabilmente sottostimati rispetto a quanto ci si potrebbe attendere dall’epidemiologia o se paragonati con i risultati ottenuti nella monografia Full Data Circle del 2017 (18%), e quindi un utilizzo più attento delle classificazioni delle complicanze a livello dei Centri partecipanti alla raccolta Annali potrebbe ampliare il campione di popolazione in grado di beneficiare dell’utilizzo di questi farmaci.

Pur con le differenze tra le due popolazioni è però evidente come vi sia un importante gap tra la popolazione eleggibile per l’utilizzo di SGLT2i e la casistica dei pazienti effettivamente trattati con questi farmaci.

Per empagliflozin infatti, a fronte di una platea di possibili “candidati” al trattamento pari al 11,7% del campione (oltre 40.000 pazienti), solo il 5,2% (poco più di 2.000) risulta effettivamente in trattamento (percentuali simili si osservano anche per canagliflozin = 6,6% - 2.917 pazienti in terapia e per dapagliflozin = 4,4% - 6.370 trattati).

Vi è quindi un’ampia quota di soggetti che potrebbero teoricamente beneficiare della terapia con gliflozine, che non riceve questo trattamento, almeno nell’anno indice 2016, su cui è effettuata l’analisi degli Annali 2018.

Questa discrepanza si potrebbe forse parzialmente spiegare con la relativa “recente” disponibilità della classe delle gliflozine, introdotte in prontuario a partire dal 2015 (prima molecola autorizzata dapagliflozin, attualmente la più impiegata della classe in questo particolare campione di analisi).

I soggetti della popolazione Annali potenzialmente eleggibili per il trattamento con empagliflozin (*secondo i criteri di selezione dello studio EMPA-REG OUTCOME*), hanno un’età media significativamente più elevata rispetto a quelli dello studio di riferimento di circa 10 anni: quasi 73 negli Annali vs. 63 anni nello studio.

Le donne sono più rappresentate (+3,1%), anche se la prevalenza maschile in questa casistica è più elevata rispetto a quanto rilevabile nel campione complessivo analizzato negli Annali AMD; l’indice di massa corporea è leggermente inferiore (BMI -1,3%). Complessivamente, la durata di malattia è più avanzata: nella casistica Annali AMD i pazienti con diagnosi da oltre 10 anni sono il 12,4% in più del campione EMPA-REG OUTCOME.

Le caratteristiche dei diversi fattori di rischio cardiovascolare, tranne che per il fumo (i fumatori sono infatti purtroppo prevalenti nella casistica italiana: +3,9%), sono tutte (anche se lievemente) a vantaggio della popolazione degli Annali. Risultano migliori: il compenso metabolico (HbA1c 7,9% vs. 8,1%), l’assetto lipidico (colesterolo -4,4; trigliceridi -22) ed il controllo della pressione arteriosa diastolica (PAD - 1,6 mmHg). È invece peggiore la funzione renale (GFR medio -5 ml/min; filtrato <60 ml/min = +10,7% nella popolazione italiana), verosimilmente in relazione alla maggior durata di malattia ed all’età più avanzata.

Valutando alcune caratteristiche sull’utilizzo dei farmaci, si può notare come nella casistica italiana la terapia ipoglicemizzante veda un impiego decisamente minore per *metformina* (54,1% vs. 73,8% della popolazione EMPA-REG OUTCOME): il dato potrebbe essere in parte ricollegato alla maggior presenza di IRC insufficienza renale cronica. Analogamente, risultano molto meno utilizzati i farmaci *secretagoghi* (-14,4%: maggior aderenza alle linee guida? Più attenzione al rischio

ipoglicemico in popolazione anziana? E a maggior rischio CV? O appunto per la popolazione complessivamente più anziana). Maggior spazio hanno invece i “nuovi farmaci”: *DPPIVi* +8,9% (con dato complessivo quasi raddoppiato rispetto allo Studio EMPA-REG) e *GLP-1 RA* +0,6%. Più impiegato risulta inoltre il *trattamento insulinico* (+8,2%).

Resta però da notare, in merito al ridotto impiego nella pratica clinica di SGLT2i rispetto ai pazienti potenzialmente eleggibili, che diversamente da quanto possibile in ambito di studio clinico, la rimborsabilità dei farmaci di questa classe in Italia rimane attualmente limitata ai pazienti in trattamento con metformina e/o con ogni tipo di schema insulinico (restano pertanto “obbligatoriamente” esclusi, nella popolazione esaminata degli Annali AMD, tutti i pazienti in trattamento con secretagoghi, analoghi GLP1 RA; glitazonici, DPPIVi, che rappresentano un’ampia quota del campione teoricamente “candidabile” al trattamento).

Per la terapia ipolipemizzante, i migliori risultati riportati nella casistica italiana sono ottenuti con minor impiego di farmaci ipolipemizzanti (74,9% fra *statine e fibrati* vs. 85,6% della popolazione EMPA-REG): per miglior aderenza a “dieta mediterranea”? Non è però riportato, a complemento, il dato riguardante l’impiego di ezetimibe e di omega 3.

Anche il controllo pressorio (che risulta lievemente migliore per PAD nella casistica Annali) è ottenuto con minor impiego di terapia antiipertensiva (farmaci utilizzati nel 86,9% della popolazione vs. 94,4% dello Studio EMPA-REG). Nel dettaglio, sono meno impiegati *ACE-inibitori/sartani* (nonostante una più ampia percentuale di pazienti con micro/macroalbuminuria nel campione italiano: 55,4% vs. 39,6%), così come i *beta-bloccanti* (54,6% vs. 80,3%: verosimilmente per la minor quota di malattia CV accertata - pari al 23,8% nella casistica Annali 2018 rispetto a Studio EMPA-REG > 99%). La differenza di impiego è minore per i *calcio-antagonisti* (-3%), mentre non è confrontabile il dato dell’utilizzo di *diuretici*, presenti in quasi il 50% dei pazienti della casistica italiana (per altro, l’avvio di empagliflozin, in caso di concomitante utilizzo di terapia diuretica, dovrebbe portare a rivalutarne la posologia).

Per quanto riguarda la malattia cardiovascolare, nella popolazione Annali AMD la presenza di complicanze cardio-cerebrali è inferiore a quella rilevata nello studio EMPA-REG: del 13,1% per la *cardiopatía ischemica*; del 28,8% per l'*infarto miocardico* e dell’11,7% per la *rivascolarizzazione chirurgica coronarica*; anche la presenza di ictus è inferiore del 7,8%.

Fa eccezione l'*arteriopatia degli arti inferiori*, rappresentata con più frequenza nella popolazione Annali AMD (+18,8%) rispetto alla casistica dell’EMPA-REG.

La terapia antiaggregante con Aspirina è invece nettamente più impiegata nello studio EMPA-REG Outcome rispetto alla casistica italiana (+22,4%); non sono però disponibili informazioni sull’eventuale presenza di altro tipo di terapia antiaggregante nelle popolazioni in esame.

L’evidente beneficio dei farmaci SGLT2i su una serie di importanti outcomes cardiovascolari, dovrebbe portare ad una maggiore attenzione da parte dei diabetologi italiani, nei confronti della possibile prescrivibilità di questa classe, pur nell’ambito della normativa vigente in tema di rimborsabilità.

Questo orientamento terapeutico dovrebbe infine scaturire anche dall’attenta applicazione delle nuove linee guida italiane, europee e statunitensi in tema di scelta “centrata” sul paziente, in caso di concomitante presenza di malattia cardiovascolare o renale.

La documentata riduzione dei ricoveri per scompenso cardiaco e la diminuita mortalità totale dovrebbero infine essere dati di esito sufficientemente potenti da contribuire a mantenere vivo l’interesse degli specialisti sull’impiego tempestivo dei nuovi farmaci.

2. Studio CANVAS

Prevalenza dei fattori di eleggibilità nella popolazione

I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 149.064 soggetti, le cui caratteristiche riguardo i criteri da soddisfare sono riportate in Tabella 7.

La metà dei pazienti presenta valori di HbA1c compresi fra 7% e 10%, mentre circa uno su quattro presenta un evento cardiovascolare accertato.

Complessivamente, all'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 43.883 (29,4%) soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio CANVAS (Figura 3). Tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio CANVAS, 2.917 (6,6%) risultano trattati con SGLT2i (Figura 4).

Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio CANVAS emergono svariate differenze (Tabella 8). In particolare, la popolazione Annali AMD risulta più anziana di oltre 7 anni e con maggiore durata del diabete rispetto a quella del trial, con una analoga prevalenza di donne, con un BMI più basso e con migliore controllo metabolico. Nella popolazione italiana risulta sostanzialmente più bassa la prevalenza di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori, mentre è analoga la percentuale di soggetti con vasculopatia periferica. Probabilmente per l'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con albuminuria.

Tabella 7: Prevalenza dei singoli criteri di eleggibilità nella intera popolazione Annali AMD.

Criteri da soddisfare:	%
HbA1c compresa tra 7,0 e 10,0%	50,2
GFR ≥ 30 ml/min*1,73 m ²	96,4
Età ≥ 30 anni	99,9
Malattia CV accertata, ovvero almeno una delle seguenti condizioni: • infarto • angioplastica coronarica • bypass coronarico • angina • attacco ischemico transitorio • ictus • arteriopatia arti inferiori • angioplastica arti inferiori • bypass periferico • amputazione maggiore • amputazione minore	24,4
Età ≥ 50 anni	94,4
Durata diabete ≥ 10 anni	49,7
Pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg in terapia antiipertensiva	21,8
Fumo	17,1
Micro/macroalbuminuria	43,9
Colesterolo HDL < 39 mg/dl	20,2

Figura 3: Soggetti complessivamente eleggibili per lo studio CANVAS.

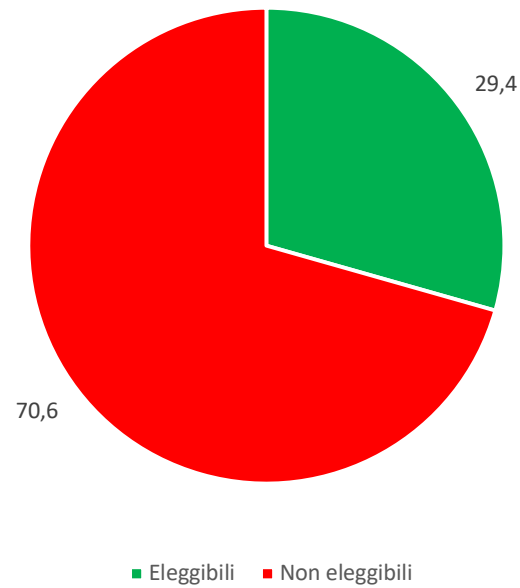


Figura 4: Soggetti eleggibili per lo studio CANVAS trattati con SGLT2i.

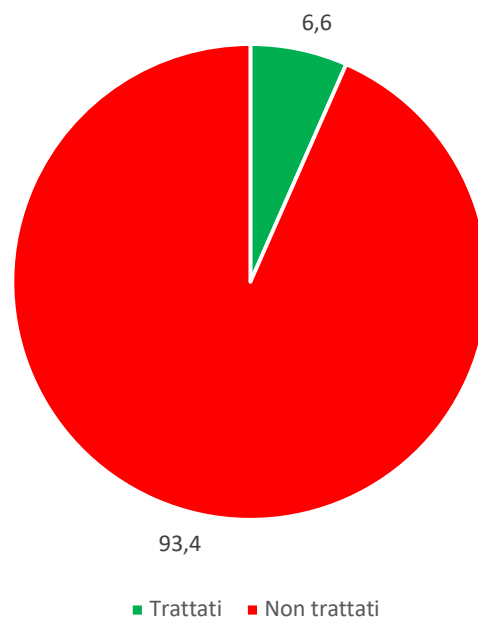


Tabella 8: Confronto tra le caratteristiche della popolazione eleggibile degli Annali AMD vs. popolazione inclusa nello studio CANVAS.

Variabile		ANNALI	CANVAS
N		43.883	10.142
Sesso (%)	Donne	36,3	35,8
	Uomini	63,7	64,2
Età (anni)		70,8±9,2	63,3±8,3
Fumatori (%)		22,9	17,8
Body mass index (Kg/m ²)		29,9±5,3	32,0±5,9
Durata del diabete (anni)		16,4±9,3	13,5±7,8
HbA1c (%)		7,9±0,8	8,2±0,9
Ipoglicemizzanti (%):	Metformina	60,5	77,2
	Secretagoghi	30,1	43,0
	DPPIV-Inibitori	22,4	12,4
	GLP-1 RA	4,8	4,0
	Insulina	53,2	50,2
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	164,8±37,9	170,1±46,4
	Colesterolo LDL	89,7±31,5	88,9±34,8
	Colesterolo HDL	46,0±13,1	46,4±11,6
	Trigliceridi	151,8±92,4	177,1±88,6
Ipolipemizzanti (%):	Statine	63,2	74,9
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	140,1±19,2	136,6±15,8
	Diastolica	77,6±9,5	77,7±9,7
Antiipertensivi (%):	Diuretici	43,6	44,3
	Beta-bloccanti	39,5	53,5
	ACE-Inibitori e/o sartani	69,2	80,0
Funzionalità renale:	Micro/macroalbuminuria (%)	63,8	30,2
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m ²)	71,9±20,5	76,5±20,5
Retinopatia (%)		36,1	21,0
Storia di malattia vascolare aterosclerotica (%)	Malattia coronarica	21,9	56,4
	Malattia cerebrovascolare	9,4	19,3
	Malattia vascolare periferica	20,5	20,8
Scompenso cardiaco (%)		3,7	14,4
Amputazione (%)		0,9	2,3
Antiaggreganti (%):		57,4	73,6

Commento Studio CANVAS

I soggetti potenzialmente eleggibili per lo studio CANVAS presentano nel 50% dei casi valori di HbA1c compresi fra 7% e 10% e durata di malattia superiore o uguale a 10 anni. Un numero sensibilmente basso (24,4%) ha avuto un evento cardiovascolare accertato. Nella quasi totalità dei casi (96,4%) i valori di GFR sono superiori allo stadio di insufficienza renale 3b della classificazione KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), mentre quasi la metà dei pazienti ha una microalbuminuria. Basso è mediamente la percentuale di pazienti con PA sistolica > 140 mmHg (21,8%) (Tabella 7).

All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, il 29,4% soddisfa i criteri di eleggibilità dello studio CANVAS, il che rappresenta un numero discretamente consistente della popolazione del mondo reale (Figura 3) anche in confronto con lo studio EMPA-REG OUTCOME, ma tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio CANVAS, un numero ridotto di pazienti, il 6,6, % risulta trattato con SGLT2i nella popolazione degli Annali (Figura 4). I soggetti degli Annali eleggibili per lo studio CANVAS, presentano una distribuzione maschi e femmine comparabile rispetto a quelli arruolati nello studio, ma globalmente una età significativamente più elevata di oltre 7 anni ed una durata di malattia superiore di 3 anni.

I soggetti eleggibili negli Annali, rispetto a quelli arruolati nello studio CANVAS, presentano livelli medi di HbA1c significativamente più bassi (7,9% vs. 8,2%) ed evidenziano differenze rilevanti negli schemi di trattamento ipoglicemizzante. In particolare, negli Annali, è molto più bassa la percentuale di soggetti trattati con metformina e secretagoghi glucosio indipendenti, mentre è più elevata la quota trattata con DPPIV-inibitori ed insulina. Percentuali praticamente comparabili si sono evidenziate per i pazienti in trattamento con GLP-1 RA (Tabella 8). Rispetto ai soggetti arruolati nello studio CANVAS, inoltre presentano alcune differenze in termini di profilo di rischio cardiovascolare: sono più spesso fumatori, con livelli di pressione arteriosa sistolica più elevati e con valori di BMI più basso. Non emergono invece differenze sostanziali per quanto riguarda il profilo lipidico se si eccettua valori di trigliceridemia più bassi osservati negli Annali (Tabella 8). Nella popolazione degli Annali rispetto a quella dello studio CANVAS vi è una percentuale significativamente più elevata di soggetti microalbuminurici (63,8% vs. 30,2%) e con retinopatia diabetica (+15%). Inoltre la funzione renale pur se globalmente buona, anche in relazione all'età, risulta peggiore nei soggetti degli Annali. Sensibilmente più bassa è invece, negli Annali, la percentuale di pazienti con malattia coronarica, cerebrovascolare, scompenso cardiaco ed amputazione.

Il tentativo di applicare nella pratica clinica quotidiana, cioè nel mondo reale, i dati degli studi clinici controllati, cioè del mondo ideale, su malattia cardiovascolare e diabete di tipo 2 costituisce uno sforzo apprezzabile e giustificato dai risultati brillanti dei più recenti di tali studi, ma con evidenti limiti, rappresentati soprattutto dal rischio di trarre conclusioni non generalizzabili perché provenienti da contesti diversi. Questa doverosa premessa si applica ovviamente anche allo studio CANVAS Program, in cui un ulteriore problema è rappresentato dal fatto che in origine gli studi erano 2, CANVAS (cardiovascolare) e CANVAS-R (renale), con 2 popolazioni diverse per caratteristiche anagrafiche e cliniche, che per motivi regolatori sono stati successivamente integrati ed analizzati insieme nel CANVAS Program.

Fatta questa doverosa premessa, e quindi considerando puramente speculative le considerazioni che seguono, alcuni spunti di riflessione certamente emergono dalle analisi condotte applicando le caratteristiche della popolazione CANVAS a quella degli Annali AMD, che invece è ampiamente rappresentativa della realtà assistenziale specialistica di diabetologia nel nostro paese. Anzitutto,

meno di un terzo della popolazione degli Annali presentava i criteri di eleggibilità dello studio CANVAS, cioè età ≥ 30 anni e malattia cardiovascolare oppure età ≥ 50 e almeno altri 2 fattori di rischio + HbA1c tra 7 e 10%. Già questo fa capire che si tratta di popolazioni nel complesso differenti, cosa ampiamente attesa considerando la natura molto diversa di uno studio clinico controllato rispetto ad un archivio di dati clinici *real world* quali sono gli Annali. Questa diversità è ben evidente confrontando le caratteristiche dei pazienti degli Annali che hanno i criteri di inclusione del CANVAS e quelle dei pazienti dello studio: rispetto ai pazienti CANVAS, quelli degli Annali sono più anziani, con maggiore durata di malattia, in miglior controllo metabolico e con una prevalenza nettamente minore di patologia cardiovascolare o scompenso cardiaco. Non è pertanto possibile, partendo dai dati del CANVAS, ipotizzare un eguale beneficio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari nella popolazione degli Annali se questa fosse trattata nella stessa maniera. D'altra parte, è innegabile che le evidenze provenienti da questo e dagli altri studi con farmaci della stessa classe, pur se condotti su popolazioni anche molto diverse, vanno più o meno nella stessa direzione positiva in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari e, soprattutto, di scompenso cardiaco, oltre che di miglioramento della funzione renale, dati confermati anche da studi di *real world evidence*.

Questa ultima considerazione induce a riflettere sul fatto che, nonostante gli ipotizzabili benefici, poco più del 6% della popolazione eleggibile degli Annali sia trattata con questa famiglia di farmaci. La prima, ovvia spiegazione è che il dato si riferisce alle prescrizioni dell'anno 2016 e che l'utilizzo attuale certamente è superiore. A questo si devono aggiungere le limitazioni prescrittive ancora presenti in scheda tecnica, in particolare il filtrato glomerulare che deve essere > 60 ml/min all'inizio del trattamento e quelle relative alla rimborsabilità. Infine non va sottovalutato il timore di effetti collaterali, alcuni dei quali molto comuni e, anche se clinicamente non di grande rilievo, quantomeno fastidiosi: nello stesso studio CANVAS, quindi in un contesto assistenziale ottimale, l'infezione genitale maschile era 3 volte e quella femminile 4 volte più frequente nei pazienti trattati. Anche l'aumentata diuresi osmotica e la conseguente deplezione di volume sono eventi che vanno attenzionati, specialmente nelle persone anziane. Certamente rari, ma molto più pericolosi, altri eventi segnalati in corso di trattamento con questi farmaci e cioè gli episodi di chetoacidosi e quelli di gangrena di Fournier. Va infine ricordato che nello studio CANVAS è stato osservato un aumento significativo e ancora inspiegato delle amputazioni, peraltro non riportato negli studi clinici con gli altri SGLT-2 inibitori e in quelli osservazionali con lo stesso farmaco. Queste considerazioni spiegano almeno in parte perché, a fronte dei loro indiscutibili benefici, questa farmaci ancora oggi sono poco prescritti. È verosimile che l'esperienza che verrà acquisita nei prossimi anni definirà meglio indicazioni e limiti al loro impiego e renderà concreta e sicura una loro più ampia utilizzazione.

A cura di Domenico Cucinotta e Riccardo Candido

3. Studio DECLARE-TIMI 58

I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 257.694 soggetti, le cui caratteristiche riguardo i criteri da soddisfare sono riportate in Tabella 9.

Tre quarti dei pazienti presentano valori di HbA1c $\geq 6.5\%$, mentre uno su quattro presenta un evento cardiovascolare accertato. Complessivamente, all'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 144.166 soggetti (55,9%) soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio DECLARE-TIMI 58 (Figura 5). Tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio, 6.373 (4,4%) risultano trattati con SGLT2i (Figura 6).

Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio DECLARE-TIMI 58 emergono sostanziali differenze (Tabella 10). In particolare, la popolazione Annali AMD risulta più anziana di 8 anni rispetto a quella del trial, con una più elevata presenza di donne, con un BMI marcatamente più basso e con migliore controllo metabolico, nonostante la maggiore durata del diabete. Nella popolazione italiana risulta sostanzialmente più bassa la prevalenza di eventi cardiovascolari maggiori, mentre, probabilmente per l'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con filtrato glomerulare ridotto o con albuminuria.

Tabella 9: Prevalenza dei singoli criteri di eleggibilità nella intera popolazione Annali AMD.

Criteri da soddisfare:	%
HbA1c $\geq 6,5\%$	74,8
Età	
≥ 40 anni	99,0
≥ 55 anni	88,4
≥ 60 anni	79,5
Sesso	
Maschi	57,7
Femmine	42,3
Almeno uno tra i seguenti eventi CV pregressi: • infarto • cardiopatia ischemica • angioplastica coronarica • bypass coronarico • angina • ictus • arteriopatia arti inferiori • angioplastica arti inferiori • bypass periferico • amputazione maggiore • amputazione minore	25,1
Colesterolo LDL >130 mg/dl (%)	11,8
Ipertesi/trattati con antiipertensivi (%)	72,0
Fumatori (%)	16,7

Figura 5: Soggetti complessivamente eleggibili per lo studio DECLARE-TIMI 58.

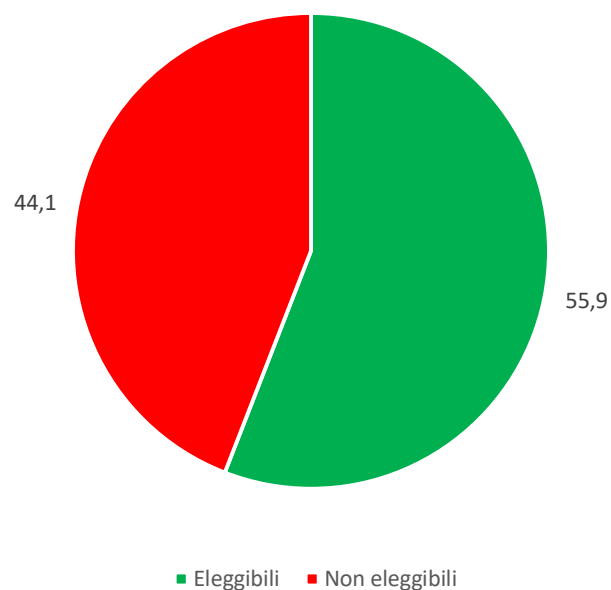


Figura 6: Soggetti eleggibili per lo studio DECLARE-TIMI 58 trattati con SGLT2i.



Tabella 10: Confronto tra le caratteristiche della popolazione eleggibile degli Annali AMD vs. popolazione inclusa nello studio DECLARE-TIMI 58.

		ANNALI	DECLARE-TIMI 58
N		144.166	17.160
Sesso (%)	Donne	42,3	37,4
	Uomini	57,7	62,6
Età (anni)		71,9±8,4	63,8±6,8
Fumatori (%)		17,5	14,5
Body mass index (Kg/m²)		29,7±5,3	32,1±6,0
Durata del diabete (anni)		13,9±9,6	11,8±7,8
HbA1c (%)		7,6±1,1	8,3±1,2
Ipoglicemizzanti (%):	Metformina	59,5	78,5
	Secretagoghi	27,5	41,1
	DPPIV-Inibitori	21,1	16,0
	GLP-1 RA	3,6	4,2
	Insulina	41,4	39,6
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	169,2±39,5	169,8±46,3
	Colesterolo LDL	93,3±33,6	88,8±34,7
	Colesterolo HDL	48,3±13,3	46,3±11,6
	Trigliceridi	144,2±84,6	177,0±132,7
Ipolipemizzanti (%):	Statine	61,4	71,3
	Fibrati	3,2	8,3
	Omega-3	7,9	4,6
	Ezetimibe	3,5	7,4
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	137,6±18,6	135,0±15,5
	Diastolica	76,9±9,5	78,0±9,1
Antiipertensivi (%):		88,5	89,4
	Diuretici	48,2	38,6
	Beta-bloccanti	40,7	46,2
	Calcio-antagonisti	27,0	33,0
	ACE-Inibitori e/o sartani	72,1	77,1
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	48,8	30,2
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m ²)	70,1±21,7	86,1±21,8
	eGFR <60 ml/min*1.73 m ²	31,7	9,1
Retinopatia (%)		28,2	12,4
Malattia cardiovascolare (%)	Infarto del miocardio	6,6	20,9
	Rivascolarizzazione coronarica	8,3	21,3
	By-pass coronarico	4,4	9,8

	Ictus	5,4	6,5
	Arteriopatia arti inferiori	14,6	6,0
	Rivascolarizzazione periferica	0	1,3
	By-pass periferico	0,6	1,6
	Amputazione	0,6	0,6
Antiaggreganti (%):	Aspirina	47,1	52,1
	Clopidogrel	6,1	10,9

Commento Studio DECLARE-TIMI 58

Lo studio DECLARE-TIMI 58 è un trial clinico di fase 3b, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo in cui sono state analizzate l'efficacia e la sicurezza cardiovascolare di dapagliflozin vs. placebo. L'obiettivo primario di sicurezza era un endpoint composito (MACE: mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus ischemico non fatale) e obiettivi co-primari di efficacia erano il MACE e un composito di morte CV o ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Endpoint secondari erano un endpoint composito renale (riduzione sostenuta $\geq 40\%$ dell'eGFR fino a eGFR < 60 mL/min/1,73 m² e/o insorgenza di insufficienza renale terminale e/o decesso per causa renale o CV) e la mortalità per tutte le cause.

Lo studio ha arruolato 17.160 pazienti con diabete di tipo 2, seguiti per un follow up medio di 4,2 anni, con un livello medio di HbA1c al baseline di 8,3% e con una durata media di diabete di 11 anni.

Lo studio prevedeva l'inclusione sia di pazienti con pregresso evento CV maggiore, sia di soggetti con fattori di rischio multipli (≥ 2). In particolare, era previsto l'arruolamento di uomini di età ≥ 55 anni e donne di età ≥ 60 anni con almeno uno dei seguenti fattori: dislipidemia, ipertensione o abitudine al fumo ed ancora pazienti con età ≥ 40 anni con malattia aterosclerotica accertata (cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica o malattia cerebro-cardiovascolare). La popolazione inclusa nel trial era costituita dal 41% di pazienti in prevenzione secondaria (33,0% con storia di evento coronarico, 6,0% con evento vascolare periferico, 7,6% con pregresso evento cerebrovascolare) e dal 59% di pazienti con fattori di rischio multipli.

I risultati dello studio per quanto riguarda il MACE sono stati di non inferiorità di dapagliflozin rispetto a placebo mentre il trattamento con dapagliflozin è risultato in grado di ridurre in modo significativo l'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso (4,9% vs. 5,8%; HR 0.83; p=0.005). Questo dato è essenzialmente legato alla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco mentre non c'è nessuna differenza significativa nei due gruppi in termini di mortalità cardiovascolare. Una recente sotto-analisi dello studio presentata all'American College of Cardiology 2019 ha evidenziato che dapagliflozin raggiunge la significatività statistica anche nel MACE in una popolazione con diabete mellito di tipo 2 che però aveva già avuto un infarto acuto del miocardio.

Per quanto riguarda l'endpoint composito renale dapagliflozin ha ridotto del 24% rispetto al placebo il tasso di nefropatia di nuova diagnosi o il peggioramento di quella preesistente (4,3% vs. 5,6%; HR 0,76); ci sono stati inoltre meno decessi con dapagliflozin vs. placebo, sebbene la significatività statistica non sia stata raggiunta (6,2% vs. 6,6%; HR 0,93 [95% CI 0,82-1,04]).

Le caratteristiche dei pazienti degli Annali AMD 2018 eleggibili per lo studio DECLARE-TIMI 58 sono state confrontate con quelle dei pazienti inclusi nel trial.

Complessivamente, all'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 144.166 soggetti (55,9%) soddisfacevano i criteri di eleggibilità dello studio DECLARE-TIMI 58. Questa percentuale è molto più alta di quelle dello studio EMPA-REG OUTCOME (11,7%) e dello studio VERTIS-CV (12,8%), che arruolavano solo pazienti in prevenzione secondaria, mentre lo studio DECLARE-TIMI 58 include molti soggetti in prevenzione primaria, con una popolazione che si avvicina di più ai nostri pazienti del "real world".

Se mettiamo a confronto le caratteristiche della popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile con quella reclutata nello studio DECLARE-TIMI 58, le differenze più evidenti sono soprattutto una età più avanzata, una durata del diabete più lunga ed una più bassa prevalenza di eventi cardiovascolari maggiori negli Annali rispetto alla popolazione del trial e, al contrario, una prevalenza maggiore di soggetti con un filtrato glomerulare ridotto, con microalbuminuria e con retinopatia diabetica nella popolazione degli Annali rispetto a quella del trial. L'età più avanzata e la maggiore durata del diabete della popolazione Annali AMD possono spiegare queste differenze.

Purtroppo solo una piccola quota di pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio DECLARE-TIMI 58 (4,4%) risultano trattati con SGLT2i negli Annali e questo si traduce in un mancato vantaggio su riduzione di eventi cardiovascolari maggiori, mortalità, ricoveri per scompenso e sulla protezione del danno renale legata all'uso di questi farmaci. L'analisi eseguita si riferisce al 2016, quando i soli dati dello studio EMPA-REG OUTCOME erano stati pubblicati, e a distanza di un solo anno dall'autorizzazione alla prescrivibilità degli SGLT2 inibitori nel nostro Paese. Sarà pertanto importante verificare l'andamento delle prescrizioni negli anni più recenti.

In conclusione, la malattia cardiovascolare è la prima causa di morte nei pazienti con diabete mellito. Il messaggio che arriva da uno studio come il DECLARE-TIMI 58 è che scegliere un SGLT-2 inibitore significa unire ad un effetto anti-iperglicemizzante un effetto protettivo cardiovascolare e renale. La vera sfida sarà la capacità del diabetologo di tradurre nella pratica clinica le evidenze che derivano dai numerosi studi di outcome cardiovascolare.

A cura di Franco Tuccinardi

4. Studio VERTIS-CV

I casi valutabili (presenza di informazioni su tutti i criteri di eleggibilità) sono risultati pari a 342.205 soggetti, le cui caratteristiche riguardo i criteri da soddisfare sono riportate in Tabella 11.

La metà dei pazienti presenta valori di HbA1c compresi fra 7% e 10,5%, mentre circa uno su quattro presenta un evento cardiovascolare accertato. All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, 46.631 (12,8%) soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio VERTIS-CV. (Figura 7). Tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio VERTIS-CV, 2.148 (4,9%) risultano trattati con SGLT2i (Figura 8).

Dal confronto fra la popolazione degli Annali AMD potenzialmente eleggibile e quella effettivamente reclutata nello studio VERTIS-CV emergono numerose differenze (Tabella 12). In particolare, la popolazione Annali AMD risulta più anziana di oltre 8 anni e con maggiore durata del diabete rispetto a quella del trial, con una analoga prevalenza di donne, con un BMI più basso e con migliore controllo metabolico. Nella popolazione italiana risulta sostanzialmente più bassa la prevalenza di eventi cardio-cerebrovascolari maggiori, mentre è più elevata la percentuale di soggetti con vasculopatia periferica. Probabilmente per l'età più avanzata e la maggiore durata del diabete, risulta maggiore la quota di soggetti con albuminuria, ridotto filtrato glomerulare e retinopatia diabetica.

Tabella 11: Prevalenza dei singoli criteri di eleggibilità nella intera popolazione Annali AMD.

Criteri da soddisfare:	%
HbA1c compresa tra 7,0 e 10,5%	51,4
BMI ≥ 18 Kg/m ²	96,2
Età ≥ 40 anni	99,0
Malattia CV accertata, ovvero almeno una delle seguenti condizioni: • infarto • cardiopatia ischemica • angioplastica coronarica • bypass coronarico • angina • ictus • arteriopatia arti inferiori • angioplastica arti inferiori • bypass periferico • amputazione maggiore • amputazione minore	23,6

Figura 7: Soggetti complessivamente eleggibili per lo studio VERTIS-CV.

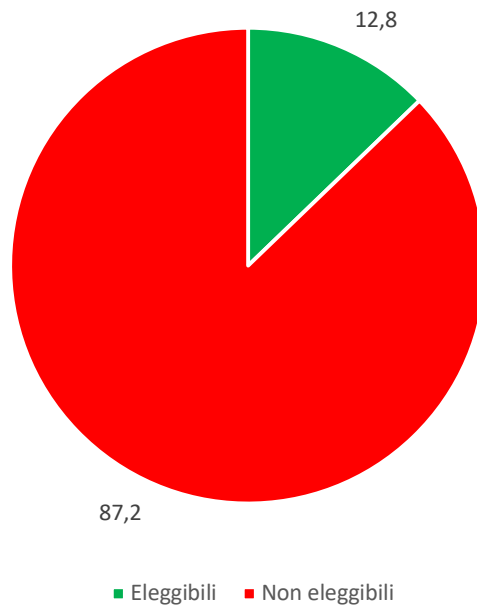


Figura 8: Soggetti eleggibili per lo studio VERTIS-CV trattati con SGLT2i.

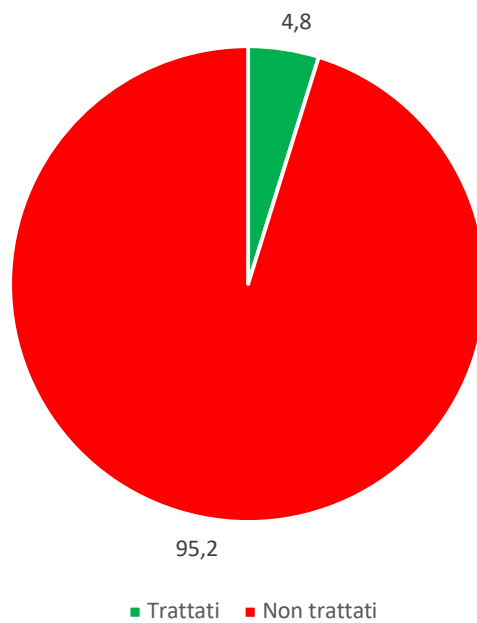


Tabella 12: Confronto tra le caratteristiche della popolazione eleggibile degli Annali AMD vs. popolazione inclusa nello studio VERTIS-CV.

		ANNALI	VERTIS-CV
N		80.797	8.238
Sesso (%)	Donne	32,2	30,0
	Uomini	67,8	70,0
Età (anni)		72,9±9,0	64,4±8,1
Body mass index (Kg/m²)		29,5±5,1	32,0±5,4
Durata del diabete (anni)		16,9±10,3	12,9±8,3
HbA1c (%)		7,9±0,8	8,3±0,9
Ipoglicemizzanti (%):	Metformina	50,3	76,3
	Secretagoghi	26,9	41,1
	Glitazonici	3,1	1,9
	DPPIV-Inibitori	19,5	11,0
	GLP-1 RA	3,3	3,4
	Insulina	59,1	47,2
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	158,2±37,8	169±46,5
	Colesterolo LDL	84,4±30,9	89±38,3
	Colesterolo HDL	45,5±12,7	44±12,1
	Trigliceridi	148,6±88,9	181±114,6
Ipolipemizzanti (%):	Statine	71,7	81,4
	Ezetimibe	4,5	3,6
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	135,9±18,5	133±13,8
	Diastolica	75,3±9,4	77±8,5
Antiipertensivi (%):	Diuretici	49,7	40,6
	Beta-bloccanti	54,9	69,1
	Calcio-antagonisti	27,8	-
	ACE-Inibitori e/o sartani	68,8	81,4
Funzionalità renale	Micro/macroalbuminuria (%)	57,8	39,4
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m ²)	65,5±22,9	76,0±20,9
	eGFR <60 ml/min*1.73 m ²	40,9	22,0
Retinopatia (%)		39,4	16,8
Malattia cardiovascolare (%)	Scompenso cardiaco	6,2	23,1
	Infarto del miocardio	18,1	47,9
	Rivascolarizzazione coronarica	25,4	41,4
	By-pass coronarico	13,3	22,0
	Ictus	15,5	21,0

	Arteriopatia arti inferiori	40,2	18,8
	Rivascolarizzazione periferica	0,1	8,2
	Amputazione	1,6	3,6
Antiaggreganti (%):		73,0	84,6

Commento Studio VERTIS-CV

Il trial di safety cardiovascolare VERTIS-CV è stato disegnato per testare la non inferiorità dell'ertugliflozin rispetto al placebo, utilizzando come outcome primario il classico endpoint combinato di infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare. Come obiettivi secondari, lo studio vuole valutare la superiorità di ertugliflozin verso placebo sull'endpoint composito morte cardiovascolare+ricovero per scompenso cardiaco, sulla morte cardiovascolare e su un endpoint composito renale (morte renale, dialisi/trapianto o raddoppio dei livelli di creatinemia rispetto al basale).

Lo studio, ancora in corso, ha arruolato 8.234 pazienti con diabete di tipo 2, di età ≥ 40 anni, con livelli di HbA1c fra 7,0% e 10,5%, e con malattia aterosclerotica cardiovascolare accertata del distretto coronarico, cerebrale e/o vascolare periferico. Analogamente allo studio EMPA-REG OUTCOME, il trial include solo pazienti in prevenzione secondaria (76,3% con pregresso evento cardiovascolare, 23,1% con pregresso evento cerebrovascolare e 18,8% con evento vascolare periferico). Inoltre, il 23,1% dei pazienti presentavano scompenso cardiaco e il 21,6% malattia renale cronica di stadio 3.

Il focus su pazienti ad elevatissimo rischio cardiovascolare si riflette sulla percentuale contenuta (12,8%) dei pazienti presenti nel database Annali AMD che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio. La percentuale è molto simile a quella che risponde ai criteri di eleggibilità dello studio EMPA-REG OUTCOME (11,7%), ed inferiore a quella degli studi DECLARE-TIMI 58 (55,9%) e CANVAS (29,4%).

Nella popolazione Annali AMD, circa un quarto dei pazienti presentava un pregresso evento cardiovascolare maggiore (23,6%); tuttavia, il range di valori di HbA1c imposto dallo studio VERTIS-CV (7,0-10,5%) dimezza la percentuale di soggetti potenzialmente arruolabili in questo studio.

Le caratteristiche dei pazienti Annali AMD eleggibili per lo studio VERTIS-CV sono state confrontate con quelle dei pazienti inclusi nel trial. I dati mostrano come, pur soddisfacendo i criteri di selezione dello studio, i soggetti del "real world" sono sistematicamente diversi, avendo un'età media più avanzata di oltre 8 anni, una durata del diabete maggiore di 4 anni, un BMI più basso di 2,5 punti e valori di HbA1c più bassi dello 0,4%. La popolazione assistita dalle strutture di diabetologia italiane risulta inoltre più spesso trattata con DPP4i ed insulina, e meno spesso con metformina e farmaci secretagoghi rispetto a quella del trial. Diverso risulta anche lo spettro delle complicanze nel mondo reale: maggiore prevalenza di albuminuria, di GFR < 60 ml/min e di retinopatia (verosimilmente legata alla età più avanzata e alla maggiore durata del diabete), minore prevalenza di scompenso cardiaco, complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari, maggiore prevalenza di complicanze vascolari periferiche. Queste differenze potrebbero dipendere da diversità nei criteri diagnostici e nella completezza dei dati presenti nel database Annali AMD; d'altra parte, la sostanziale differenza nelle caratteristiche anagrafiche ed assistenziali potrebbe svolgere un ruolo importante.

Solo una quota esigua dei pazienti potenzialmente eleggibili per lo studio VERTIS-CV è risultata effettivamente in trattamento con un inibitore degli SGLT-2 nel 2016 (4,8%). È verosimile che l'accumularsi di nuove evidenze riguardo l'efficacia di questa classe di farmaci sugli eventi cardiovascolari maggiori, sulla mortalità, sui ricoveri per scompenso cardiaco e sulla progressione del danno renale porteranno ad una progressiva crescita del numero di pazienti trattati. Le recenti raccomandazioni per la pratica clinica sia italiane che internazionali forniscono in tal senso un importante punto di riferimento riguardo il ruolo di questa opzione terapeutica, soprattutto nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare come quelli arruolati nello studio VERTIS-CV. I risultati di questo trial ci permetteranno di capire se anche ertugliflozin, così come già dimostrato in varia misura per empagliflozin, dapagliflozin e canagliflozin, possa avere importanti effetti sulle principali complicanze macro e microvascolari del diabete, arricchendo ulteriormente l'offerta terapeutica per le persone con diabete di tipo 2. Infine, utilizzando l'approccio delle meta-analisi, lo studio VERTIS-CV potrà contribuire a definire meglio, in combinazione con i risultati degli altri trials di safety cardiovascolare, il profilo di efficacia e sicurezza degli SGLT-2i su specifici endpoint, per i quali i risultati finora ottenuti non sono stati univoci. Come ultima considerazione, le sistematiche differenze fra le caratteristiche dei pazienti provenienti dalla realtà assistenziale rispetto a quelle dei trial sottolineano l'enorme potenzialità del database Annali AMD come fonte di informazione riguardo l'effectiveness dei trattamenti al di fuori del contesto artificioso degli studi sperimentali e la loro generalizzabilità a popolazioni più ampie e meno selezionate.

A cura di Antonio Nicolucci

Sintesi delle principali analogie e differenze nelle caratteristiche dei pazienti inclusi nel database Annali e nei CVOT

	DECLARE-TIMI 58	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	VERTIS-CV
	Dapagliflozin	Empagliflozin	Canagliflozin	Ertugliflozin
Età media (anni)				
CVOT	65	63	63	64
Annali AMD	72	73	71	73
HbA1c media (%)				
CVOT	8,3	8,1	8,2	8,3
Annali AMD	7,6	7,9	7,9	7,9
Malattia CV accertata (%)				
CVOT	41%	>99%	66%	>99%
Annali AMD	35%	100%	42%	100%
Fattori di rischio multipli (%)				
CVOT	59%	-	34%	-
Annali AMD	65%	-	58%	-

Discussione

Questa analisi retrospettiva ha valutato fino a che punto i risultati dei CVOT ultimati o in corso sull'impiego degli SGLT2i possano essere generalizzati ai pazienti assistiti dai servizi di diabetologia italiani afferenti alla rete Annali AMD. Lo studio ha documentato differenze sostanziali nella eleggibilità per i diversi studi, che oscilla fra il 55,9% dello studio DECLARE-TIMI 58 e l'11,7% dello studio EMPA-REG OUTCOME. Questi dati documentano la difficoltà nel trasferire alla pratica clinica i risultati delle sperimentazioni cliniche controllate, che includono popolazioni altamente selezionate in relazione al rischio cardiovascolare.

Rispetto ad una analoga valutazione eseguita sulla popolazione americana (7), le percentuali di pazienti eleggibili per i diversi CVOT sono risultate più elevate in Italia (DECLARE-TIMI 58: 55,9% vs. 39,8%; EMPA-REG OUTCOME: 11,7% vs. 4,1%; CANVAS: 29,4% vs. 8,8%; VERTIS-CV 12,8% vs. 4,8%). Tuttavia, va sottolineato che i dati statunitensi si riferiscono alla survey NHANES, e quindi riportano informazioni autoriferite dagli intervistati, con concrete possibilità di sottostima/misclassificazione dei fattori di rischio e delle patologie indicative di CVD. Il database Annali AMD, fornendo dati clinici contenuti nelle cartelle informatizzate, consente una valutazione molto più accurata dei criteri di eleggibilità e dei profili clinici degli assistiti. Il confronto delle caratteristiche dei soggetti italiani potenzialmente eleggibili e quelle dei pazienti effettivamente arruolati nei diversi CVOT mostra età medie consistentemente più elevate nel "real world", associate a maggiore durata del diabete, BMI meno elevato e miglior controllo metabolico.

Questi dati potrebbero in parte giustificare l'uso ancora molto limitato degli SGLT-2i nella pratica clinica nel 2016, anno della presente analisi. La recente introduzione di questa classe di farmaci può rappresentare una ulteriore ragione per la bassa prevalenza di uso, che, pur selezionando le popolazioni potenzialmente eleggibili per i CVOT, oscilla fra il 4,4% e il 6,6%. È da sottolineare che nelle popolazioni italiane eleggibili per i diversi CVOT sono rappresentati in modo importante soggetti con vasculopatia periferica e soggetti con nefropatia diabetica. Nello studio CANVAS, l'uso di SGLT-2i era associato ad un raddoppio del rischio di amputazioni agli arti inferiori. Sebbene la ragione di questo eccesso di rischio sia ancora da chiarire e non sia stata confermata negli altri CVOT, l'uso di questa classe di farmaci nei soggetti con vasculopatia periferica richiede ulteriori valutazioni. D'altra parte, l'elevata prevalenza di soggetti con nefropatia diabetica richiama l'attenzione su un ulteriore potenziale beneficio derivante dall'uso degli SGLT-2i, rappresentato dall'effetto positivo sulla funzionalità renale. Una recente metanalisi dei tre CVOT finora ultimati ha evidenziato una riduzione del rischio di progressione del danno renale del 45% (8).

In conclusione, l'analisi svolta evidenzia la parziale trasferibilità dei dati dei CVOT al "real world" e pertanto – mentre nei diabetici che hanno avuto un evento CV la scelta di un SGLT2i dovrebbe essere la norma - lascia aperta la domanda su quali debbano essere i farmaci di prima scelta nel caso occorra intensificare la terapia nei soggetti a rischio cardiovascolare medio-basso, che rappresentano la quota più numerosa di soggetti con diabete di tipo 2. D'altra parte, questo studio dimostra un utilizzo ancora molto basso degli SGLT-2i fra i pazienti che rientrano nei criteri di eleggibilità dei CVOT, e che quindi potrebbero beneficiare di questi farmaci in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità.

È auspicabile che l'accumularsi di nuove evidenze ed una maggiore penetrazione delle nuove raccomandazioni, sia italiane che internazionali, per la pratica clinica possano portare ad un uso più diffuso di questa classe di farmaci, con benefici clinici per i pazienti ed economici anche per il sistema sanitario pubblico.

A cura di Valeria Manicardi e Antonio Nicolucci

Riferimenti bibliografici

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
2. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
5. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1102-1110.
6. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Charbonnel B, Shih WJ, Gallo S, Masiukiewicz U, Golm G, Cosentino F, Laurant B, Terra SG; VERTIS-CV Investigators. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J* 2018;206:11-23.
7. Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, Enhoffer DM, Latham K, Green JB. Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population. *Am J Manag Care* 2018;24(8 Suppl):S138-S145.
8. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-39.

FINITO DI STAMPARE NEL MESE DI MAGGIO MMXIX
DA OFFICINE GRAFICHE FRANCESCO GIANNINI & FIGLI S.P.A. - NAPOLI



PER CONTO DELLE EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI 1908 S.R.L.



