



Newsletter numero 81 del 15.06.2011

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

- Antidepressivi per il trattamento di disturbo depressivo maggiore e distimia in pazienti con dipendenza da alcol: meta-analisi di *trial* randomizzati controllati con placebo
- Efficacia di iniezioni di Tossina Botulinica A nel trattamento dell'*iperattività detrusoriale di origine neurogena* e dell' incontinenza urinaria: studio randomizzato, in doppio cieco.
- Rischio di fallimento per la terapia a tre classi di farmaci in bambini con HIV: uno studio retrospettivo di coorte
- Effetto di aliskiren sul rimodellamento ventricolare sinistro in seguito a infarto del miocardio con disfunzione sistolica
- Antiepilettici di nuova generazione e rischio di malformazioni maggiori in gravidanza
- *Pattern* di consumo degli antibiotici per il trattamento delle infezioni del tratto respiratorio in anziani residenti in strutture di assistenza a lungo termine
- Ranibizumab e bevacizumab per la degenerazione maculare neovascolare legata all'età: *Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials* (CATT)
- Fattori di rischio e di protezione per il suicidio tra i pazienti con dipendenza da metanfetamina: uno studio caso controllo di tipo *nested*
- Valutazione comparativa tra amitriptilina e duloxetina nella neuropatia diabetica dolorosa

Antidepressivi per il trattamento di disturbo depressivo maggiore e distimia in pazienti con dipendenza da alcol: meta-analisi di *trial* randomizzati controllati con placebo

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Il disturbo depressivo maggiore (MDD) e il disturbo distimico sono frequentemente associati a disabilità grave, morbilità e mortalità e contribuiscono ad un significativo peso sociale, finanziario e logistico. Spesso entrambe le condizioni sono complicate dall'associazione con l'abuso di sostanze, in particolare alcol. Nei pazienti con doppia diagnosi (disturbi depressivi e dipendenza da sostanze) il decorso, la terapia e di conseguenza la risposta terapeutica del singolo disturbo è complicato dall'altro: questi pazienti tendono ad avere un'età di insorgenza di depressione precoce, una sintomatologia depressiva maggiore, una maggiore compromissione funzionale, aumentati rischi di recidiva con diminuzione della possibilità di recupero e aumento del tasso di suicidi.

I disturbi dell'umore nei pazienti con doppia diagnosi, nella pratica comune, non vengono trattati finché i pazienti non sono in astinenza da 4 settimane; si è infatti osservato che in alcuni casi il disturbo depressivo si risolveva spontaneamente con il cessare dell'abuso alcolico. Solo recentemente, è emersa qualche evidenza che gli antidepressivi possano migliorare i sintomi depressivi nei pazienti con dipendenza da alcol, anche se hanno un effetto limitato nella disassuefazione.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia del trattamento con farmaci antidepressivi nei pazienti con MDD/disturbo distimico associato a dipendenza da alcol e confrontare i tassi di risposta *vs* placebo tra i pazienti con e senza dipendenza alcolica.

È stata condotta una meta-analisi di *trial* randomizzati in doppio cieco sull'uso di antidepressivi in monoterapia *vs* placebo in pazienti con MDD e disturbi da dipendenza da alcol; sono stati confrontati il disegno degli studi, le tipologie dei pazienti e le caratteristiche dei farmaci e i risultati farmaco *vs* placebo tra gli studi focalizzati su pazienti con doppia diagnosi rispetto a quelli che non valutavano la doppia diagnosi.

I criteri di selezione degli studi sono i seguenti: 1) definizione di MDD o distimico secondo il DSM edizione III o superiore o secondo i Criteri Diagnostici di Feighner*; 2) durata minima dello studio: 4 settimane; 3) antidepressivi utilizzati in formulazioni orali; 4) studi con dati non precedentemente pubblicati; 5) studi non esclusivamente focalizzati sul trattamento di pazienti con depressione farmaco-resistente, con disturbo bipolare, depressione con tratti psicotici, depressione perinatale, disturbo depressivo minore; 6) studi non esclusivamente focalizzati in pazienti con doppia diagnosi o altre comorbilità cliniche; 7) studi con *outcome* basati su scale di valutazione della depressione validate (*Hamilton Depression Rating*, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, *Clinical Global Impression Improvement of Illness Scale*)

Con il limite temporale compreso tra 1 gennaio 1980 e 15 marzo 2010, sono stati identificati su PubMed/Medline 7.349 abstract; di questi, sono stati selezionati 195 articoli (189 riportavano i risultati di un singolo *trial*, mentre 6 riportavano i risultati di più *trial*): 11 incentrati su MDD/disturbo distimico in pazienti specificamente selezionati per la doppia diagnosi per un totale di 203 *trial* selezionati e 325 confronti fra antidepressivi *vs* placebo (46820 pazienti totali, 29664 randomizzati al trattamento con un antidepressivo *vs* placebo [n=17.156]; 12 *trial* riguardavano il trattamento dei disturbi depressivi associati all'abuso di alcol (891 pazienti totali: 443 randomizzati all'antidepressivo *vs* 448 a placebo).

È stata osservata una differenza statisticamente significativa fra i *trial* focalizzati su pazienti con doppia diagnosi rispetto agli altri per le seguenti variabili: durata media \pm DS dello studio in settimane (7,1 \pm 2,9 *vs* 13,2 \pm 5,4, rispettivamente, $p < 0,001$); gravità al basale \pm DS sulla base dei punteggi alla scala di Hamilton (21,6 \pm 4,0 *vs* 17,0 \pm 3,8, rispettivamente, $p < 0,001$); probabilità media \pm DS di ricevere placebo (35,5% \pm 9,1% *vs* 47,9% \pm 7,2%, rispettivamente, $p < 0,001$); percentuale media di donne (61,6% *vs* 37,0%, rispettivamente, $p < 0,001$) e la dimensione media del campione \pm DS per braccio di trattamento (94,4 \pm 58,8, *vs* 37,1 \pm 23,3, rispettivamente, $p < 0,001$).

Non è emersa invece alcuna differenza statisticamente significativa per l'età media \pm DS ($44,0 \pm 8,9$ vs $41,5 \pm 3,2$, rispettivamente, $p=0,167$), così come per l'anno di pubblicazione ($\pm n^{\wedge}$ di anni) ($1996 \pm 7,9$ vs al $2000 \pm 5,6$, rispettivamente, $p=0,062$).

Con l'analisi della varianza, i tassi di risposta per gli antidepressivi rispetto al placebo negli studi clinici sui pazienti con doppia diagnosi sono stati rispettivamente 57,8% (256/443) vs 47,1% (211/448). I tassi di risposta antidepressivi vs placebo negli studi clinici senza comorbidità di abuso di alcol sono stati il 53,6% (15907/29664) vs 37,7% (6469/17156), rispettivamente. Non ci sono state differenze significative nei tassi di risposta al trattamento antidepressivo ($p=0,097$) e tassi di risposta al placebo ($p=0,342$) tra i 2 diversi gruppi (cioè, il gruppo con studi su pazienti con comorbidità di abuso alcolico e quelli non).

I risultati ottenuti invece con la meta-analisi *random-effect* (si considera che OR, RR ecc. possano variare tra di loro nei diversi *trial*) indicano che la terapia antidepressiva produce tassi di risposta significativamente superiori rispetto al placebo in pazienti con doppia diagnosi di MDD/disturbo distimico e abuso di alcol (RR = 1,336; IC 95%, 1,045-1,708, $p=0,021$). Non c'è stata evidenza di eterogeneità statistica nel RR di risposta agli antidepressivi rispetto al placebo in questi studi ($p=0,105$); tuttavia, quando sono stati analizzati solo gli studi che utilizzavano gli SSRI, i risultati della *random-effect* meta-analisi hanno indicato l'assenza di significatività nella risposta agli antidepressivi nei pazienti con doppia diagnosi (RR=1,160; IC 95%, 0,895-1,503, $p=0,263$), mentre si è osservata una differenza significativa nei tassi di risposta agli SSRI negli studi clinici sui pazienti con MDD/disturbo distimico senza abuso alcolico (RR=1,346, IC 95%, 1,293-1,400, $p<0,001$).

Non sono emerse differenze nell'eterogeneità del RR di risposta agli antidepressivi vs placebo nei *trial* che includevano gli SSRI nei 2 gruppi di studio ($p=0,186$ e $p=0,392$, rispettivamente). I tassi di risposta agli SSRI rispetto al placebo nei pazienti con doppia diagnosi sono stati: 59,3% (192/324) vs 53,1% (178/335), rispettivamente; nei pazienti senza comorbidità: 52,1% (6140/11781) vs 39,3% (3143/7999) rispettivamente.

Eseguendo un'analisi statistica di meta-regressione, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi in esame nel RR di risposta agli antidepressivi rispetto al placebo e nel RR di sospensione prematura della terapia né per qualsiasi causa né per eventi avversi.

Con la stessa analisi statistica, non sono emerse differenze significative nemmeno per il RR nella risposta agli antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti con doppia diagnosi quando si sono confrontati studi che coinvolgevano la sola terapia antidepressiva rispetto a quelli che includevano una psicoterapia concomitante, così come quando si sono confrontati i *trial* che includevano pazienti con solo dipendenza da alcol rispetto a quelli che includevano sia la dipendenza da alcol che l'abuso di altre sostanze; né quando si sono confrontati *trial* che richiedevano un periodo minimo di astinenza dall'alcol rispetto a quelli che includevano pazienti bevitori attivi. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata quando si sono confrontati *trial* che includevano solo i pazienti con MDD solo rispetto a quelli che includevano pazienti con MDD/disturbo distimico. Infine, la gravità del consumo alcolico al basale (valutato come il numero di giornate con abuso pesante nella settimana prima della randomizzazione) non è risultata predittiva di una differenza significativa nei tassi di risposta agli antidepressivi.

Successivamente, è stata condotta un'analisi *post hoc* per valutare gli effetti degli antidepressivi sull'abuso di alcol, utilizzando come misura il numero di giornate con abuso alcolico pesante durante l'ultima settimana del *trial*: dai dati disponibili (solo per 2 *trial*) non è emersa alcuna differenza significativa nella percentuale di giorni di consumo pesante di alcol tra pazienti trattati con antidepressivi e quelli trattati con placebo (RR=0,691, IC 95%, 0,355-1,342, $p=0,275$) e non vi era alcuna prova di eterogeneità statistica significativa.

Questa meta-analisi, che prende in esame l'efficacia degli antidepressivi nel trattamento della depressione unipolare in pazienti con dipendenza da alcol, è una delle più complete ad oggi ed è il primo lavoro che paragona la dimensione dell'effetto degli antidepressivi rispetto al placebo in questa popolazione selezionata di pazienti e in generale nei pazienti con depressione maggiore o disturbo distimico. I risultati indicano che gli antidepressivi sono più efficaci del placebo nel trattare i pazienti con doppia diagnosi di MDD/disturbo distimico e abuso di alcol. Tuttavia, gli SSRI non hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo nel trattamento di questi pazienti. La maggior parte dei risultati riportati in questa meta-analisi sono stati ottenuti con gli antidepressivi triciclici ed il nefazodone.

I limiti denunciati dagli autori sono i seguenti: oltre ai *bias* di selezione e di pubblicazione dei *trial*; i risultati, provenendo da *trial* con criteri di inclusione e di esclusione diversi, non

possono essere generalizzati per le sottopopolazioni di pazienti affetti da depressione che generalmente vengono esclusi dagli studi; il numero relativamente esiguo dei *trial* focalizzati su pazienti con doppia diagnosi e la totale mancanza di dati su alcuni dei nuovi antidepressivi quali per es. venlafaxina, duloxetina, bupropione, agomelatina o desvenlafaxina (questi ultimi 2 non in commercio in Italia).

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che alcuni farmaci antidepressivi (nefazodone e triciclici) sono efficaci nel trattamento dei disturbi depressivi dell'umore nei pazienti che presentano come comorbidità l'abuso alcolico. Sono comunque necessari ulteriori studi per approfondire l'efficacia in popolazioni selezionate di pazienti specialmente delle classi più recenti, ad esempio gli SSRI.

Parole chiave: disturbi depressivi unipolari, dipendenza da alcol, meta-analisi

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse aziende farmaceutiche

Riferimento bibliografico

Iovieno N et al, Antidepressants for major depressive disorder and dysthymic disorder in patients with comorbid alcohol use disorders: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2011 Apr 19

* **Criteri diagnostici di Feighner** è il nome informale dato a criteri diagnostici in uso nella ricerca psichiatria. I criteri sono stati presentati in un articolo scientifico di cui JP Feighner è il primo autore: Feighner JP et al, Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*. 1972 Jan;26(1):57-63

Efficacia di iniezioni di Tossina Botulinica A nel trattamento dell'iperattività detrusoriale di origine neurogena e dell'incontinenza urinaria: studio randomizzato, in doppio cieco

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

Disfunzioni urinarie, inclusa l'incontinenza (UI), sono frequenti in pazienti affetti da sclerosi multipla (MS) o che hanno subito lesioni del midollo spinale (SCI). Il trattamento di prima linea dell'iperattività detrusoriale di origine neurogena (NDO) è basato sull'impiego di farmaci antimuscarinici, a cui si associa o meno il cateterismo intermittente che permette di ottenere lo svuotamento completo della vescica. I pazienti possono rispondere in modo incompleto al trattamento farmacologico o presentare eventi avversi (AE) che li costringano ad interrompere la terapia, ciò soprattutto alla luce del fatto che il trattamento del NDO richiede l'impiego di dosi maggiori di antimuscarinici rispetto all'iperattività detrusoriale idiopatica. Procedure chirurgiche invasive sono attualmente le uniche alternative possibili in questi pazienti.

Questo studio randomizzato in doppio cieco è volto a dimostrare l'efficacia della Tossina Botulinica A (BoNT-A) nel trattamento del NDO secondaria a SCI o MS.

E' uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, realizzato in Canada (in 7 diversi centri), da ottobre 2006 ad aprile 2009. Sono stati arruolati uomini e donne dai 18 ai 75 anni affetti da NDO secondaria a SCI o MS, che presentassero UI (1 o più episodi giornalieri), nonostante il concomitante trattamento con antimuscarinici. I criteri di inclusione sono rappresentati da una normale funzionalità renale, valutata attraverso esami ematochimici ed ecografia renale, e dall'assunzione di dosi stabili di antimuscarinici da un mese o più. I criteri di esclusione sono: sfinterotomia transuretrale, resezione del collo vescicale, prostatectomia o interventi chirurgici alla vescica precedenti e catetere vescicale a permanenza. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 1 ciclo di iniezioni intravesicali con 300U di BoNT-A diluite in 30 ml di soluzione fisiologica o con placebo (30 ml di soluzione fisiologica), somministrati attraverso un cistoscopia flessibile o rigido in 30 diversi siti della vescica, risparmiando il detrusore (al giorno 0). Le iniezioni sono state effettuate utilizzando, a discrezione dello

sperimentatore, anestesia locale, regionale o generale. Gli antimuscarinici sono stati sospesi a 3 settimane, il 50% della dose precedente poteva essere assunto a 4 settimane, mentre la dose piena a 6 settimane. A 36 settimane sono state somministrate in aperto 300U di BoNT-A. Il follow-up ha avuto una durata complessiva di 60 settimane: al tempo zero sono stati valutati il diario minzionale di almeno 3 giorni e pressione detrusoriale sottratta. Il follow-up è stato svolto telefonicamente alle settimane 1, 3 e 4; mentre la visita medica è stata programmata alle settimane 6, 24 e 36 per valutare urodinamica, *International Consultation on Incontinence Questionnaire* (ICIQ) ed *Urinary Incontinence Quality of Life Scale* (I-QoL), diario minzionale, eventuali AE e terapie concomitanti. Dopo la somministrazione in aperto di BoNT-A i pazienti sono stati seguiti per altri 6 mesi attraverso la valutazione a 48 e 60 settimane di diario minzionale, ICIQ e I-QoL.

L'*end-point* primario è stato calcolato in base al numero di episodi giornalieri di UI sulla base di quanto riportato nel diario minzionale a 6 settimane. Gli *end-point* secondari sono rappresentati dalla modificazione dei parametri urodinamici e dei punteggi ottenuti attraverso le scale ICIQ e I-QoL a 6 settimane ed episodi giornalieri di UI, urodinamica e punteggi ICIQ e I-QoL a 24, 36, 48 e 60 settimane.

Sono stati randomizzati 58 pazienti, 29 a ricevere BoNT-A (di questi solo 28 hanno iniziato il trattamento) e 29 placebo: 27 e 25 nei due gruppi rispettivamente hanno completato il *follow-up* a 36 settimane e 24 per ciascun gruppo sono stati seguiti per 60 settimane. L'età media dei pazienti era 42,8 anni (range 32-50) ed il 60% era di sesso maschile. La NDO era secondaria a SCI e a MS in 38 e 19 pazienti rispettivamente. Le due popolazioni erano simili al tempo zero per caratteristiche demografiche, sintomi urinari e parametri urodinamici. Si sono registrati in media un minor numero di episodi giornalieri di UI nel gruppo randomizzato a ricevere BoNT-A rispetto al placebo già a 6 settimane ($1,31 \pm 1,31$ vs $4,8 \pm 2,9$, $p < 0,0001$), mantenuto a 24 e 36 settimane. Dopo il trattamento in aperto con BoNT-A si è registrata in entrambi i gruppi un'ulteriore diminuzione del numero degli episodi di UI a 48 e 60 settimane. Un miglioramento dei parametri urodinamici era evidente già a 6 settimane nei pazienti randomizzati a ricevere BoNT-A rispetto al placebo, ciò è stato confermato a 24 e 36 settimane: il volume vescicale che porta alla prima contrazione detrusoriale riflessa era maggiore a 6 settimane; la pressione massima sviluppata dal detrusore durante il riempimento vescicale era, invece, significativamente diminuita a 6, 24 e 36 settimane; il volume alla massima pressione detrusoriale durante il riempimento e la massima capacità vescicale erano notevolmente aumentati a 6 e 24 settimane. Il trattamento con BoNT-A è associato, inoltre, ad un miglioramento, a 6, 24 e 36 settimane, della QoL valutata attraverso le scale ICIQ e I-QoL: a 6 settimane un numero minore di pazienti in trattamento con BoNT-A ha riferito, rispetto al placebo, episodi di UI durante il sonno (39% vs 72%, $p < 0,05$), l'esercizio fisico (29% vs 66%, $p < 0,01$) e per altre ragioni (29% vs 55%, $p < 0,05$). A 24 e 36 settimane nel gruppo BoNT-A il 65,2% ed il 33,3% di pazienti, rispettivamente, ha riferito meno di 2 o 3 perdite settimanali vs il 3,8% al tempo zero. La completa continenza è stata raggiunta a 24 settimane dal 10,7% dei pazienti randomizzati a ricevere BoNT-A vs 0% del gruppo placebo; e dal 19% vs 26% rispettivamente durante la fase in aperto, a 48 settimane. In ogni gruppo vi è stato, infatti, un significativo miglioramento dal basale in tutte e tre le valutazioni dopo il trattamento in aperto. A 6 settimane un maggior numero di pazienti del gruppo placebo ha ricominciato ad assumere antimuscarinici, necessitando più precocemente dell'intera dose ($p < 0,05$). AE si sono sviluppati in entrambi i gruppi: infezioni delle vie urinarie (16 pazienti del gruppo BoNT-A vs 16 del gruppo placebo), cefalea (6 vs 5), nausea e vomito (6 vs 2), ritenzione urinaria/difficoltà nella minzione (6 vs 2), gonfiore/crampi/costipazione (5 vs 6), sudorazione (5 vs 0), raffreddore comune (4 vs 2), spasmi muscolari (4 vs 2), debolezza muscolare (3 vs 0), depressione (3 vs 0), incontinenza fecale/diarrea (2 vs 5), aumentata UI (2 vs 4), ematuria (2 vs 2), dolore del rachide (2 vs 1), vertigini (2 vs 1), insonnia (2 vs 0).

I dati del presente lavoro trovano conferme in letteratura, anche se esistono ancora pochi studi randomizzati, placebo-controllo a cui far riferimento. La percentuale media di riduzione degli episodi giornalieri di UI nei pazienti randomizzati a ricevere BoNT-A, pari a 57,1% a 6, 47,5% a 24 e 25,0% a 36 settimane secondo gli autori, la valutazione della QoL attraverso le scale ICIQ e I-QoL ed il miglioramento dei parametri urodinamici riportati nello studio sono sovrapponibili ai risultati riportati in altri studi. Lo studio ha dei limiti, messi in luce dagli stessi autori: una potenziale limitazione dello studio può essere rappresentata dall'impatto sui risultati del concomitante impiego di farmaci antimuscarinici; ma la possibile randomizzazione

a placebo impone l'inclusione nel protocollo della terapia già in atto per la NDO; inoltre la determinazione dell'*end-point* primario è basata sulla precisa compilazione da parte del paziente del diario minzionale, strategia comunque consigliata dall'*International Continence Society* negli adulti. Il dato riferito dal paziente viene, inoltre, supportato da parametri urodinamici oggettivi.

L'iniezione intradetrusoriale di BoNT-A è ben tollerata ed è correlata ad un evidente miglioramento clinico e a notevoli benefici nei pazienti affetti da NDO secondaria a SCI e MS, con UI refrattaria al trattamento farmacologico con antimuscarinici.

Parole chiave: tossina botulinica di tipo A (BoNT-A); incontinenza urinaria (UI) e iperattività detrusoriale di origine neurogena (NDO); studio clinico randomizzato in doppio cieco.

Conflitti di interesse: Gli autori riportano di aver ricevuto finanziamenti e/o di essere consulenti di diverse case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Herschorn S, et al. Efficacy of botulinum toxin a injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. *J Urol*. 2011 Jun;185(6):2229-35. Epub 2011 Apr 16.

In Italia la tossina botulinica è autorizzata per:

Classe H: nel trattamento del blefarospasmo, dello spasmo emifacciale, della distonia cervicale (torcicollo spasmodico) e nel trattamento della spasticità muscolare degli arti superiori ed inferiori causata da ictus.

Nel trattamento della deformità da piede equino causata da spasticità in pazienti pediatrici, di due anni di età o più, affetti da paralisi cerebrale. Nel trattamento dell'iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico.

Classe C: Indicata per il miglioramento temporaneo dell'aspetto delle rughe d'espressione glabellari (rughe verticali tra le sopracciglia) di grado da moderato a severo, osservabili al corrugamento della fronte in soggetti adulti d'età <65 anni, quando la severità di tali rughe ha un importante impatto psicologico per il paziente.

Rischio di fallimento per la terapia a tre classi di farmaci in bambini con HIV: uno studio retrospettivo di coorte

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Il fallimento terapeutico si verifica raramente negli adulti affetti da HIV trattati con farmaci antiretrovirali nella terapia a tre classi di farmaci (inibitore nucleotidico o nucleosidico della trascrittasi inversa, NRTI; inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa, non-NRTI; inibitori della proteasi) suggerendo che la soppressione virale a lungo termine viene raggiunta nella maggior parte dei casi.

Non è invece attualmente chiaro se lo stesso si verifichi nei bambini, che necessitano una soppressione virale a più lungo termine.

L'obiettivo dello studio è stato quello di determinare la frequenza e i fattori predittivi del fallimento terapeutico per terapia a tre classi di farmaci nei bambini.

Lo studio è parte del progetto PLATO II e ha coinvolto 14 coorti di dati pediatrici provenienti da *Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe*. L'analisi è stata ristretta ai bambini infettati nel periodo perinatale, di età inferiore ai 16 anni, che avevano iniziato una terapia antiretrovirale dal 1998 con un regime iniziale di uno o più NRTI e un non-NRTI o inibitore della proteasi, o solo 3 NRTI. Il *follow-up* è stato effettuato tra l'inizio della terapia e l'ultima misurazione della carica virale. Considerando che la definizione di fallimento terapeutico usata in questo studio richiedeva almeno 4 mesi di terapia, sono stati inclusi solo i bambini con almeno 4 mesi di *follow-up*.

Il principale risultato valutato è stato il fallimento terapeutico per tutte e 3 le classi di farmaci, definito come fallimento virologico di almeno 2 NRTI, 1 non-NRTI e un inibitore della proteasi.

Il fallimento di un farmaco è stato valutato come carica virale superiore a 500 copie/ml misurata a 4 mesi di trattamento continuo.

Sono stati identificati un totale di 1007 bambini nelle 14 coorti in esame. Il 90% dei bambini apparteneva alle coorti inglesi, irlandesi, spagnole, tedesche e francesi, con una minima proporzione di bambini danesi, italiani e belgi. Almeno 1/3 dei bambini era stato sottoposto a trattamento nei periodi 1998–2000 e 2001–2003 e 1/4 nel periodo 2004–2007. 55 soggetti sono stati trattati con sola zidovudina (NRTI) e 4 con non-NRTI. Circa il 20% dei soggetti aveva avuto una precedente diagnosi di AIDS. 560 bambini avevano iniziato la terapia antiretrovirale con un regime di non-NRTI: 231 con efavirenz e 328 con nevirapina.

I bambini sono stati seguiti per 4.2 anni (valore mediano) e 932 per almeno 12 mesi, con una mediana di 90 giorni tra le misurazioni della carica virale. Duecentocinquanta pazienti hanno interrotto la terapia e di questi 158 l'hanno poi iniziata nuovamente.

Duecentotrentasette soggetti sono stati esposti alle tre classi di farmaci e 105 mostravano un fallimento terapeutico. Tra questi 29 non hanno mai presentato carica virale inferiore a 500 copie/ml. L'incidenza del fallimento aumentava col tempo e il rischio a 5 anni dall'inizio della terapia antiretrovirale è stato del 12%.

Una età maggiore di inizio terapia (10-15 anni) è stata associata con un aumento del rischio di fallimento terapeutico. Nei 686 pazienti che avevano iniziato la terapia con NRTI e con un non-NRTI o un inibitore della proteasi rinforzato con ritonavir, il rischio di fallimento è risultato essere superiore che negli adulti con HIV trasmesso per via eterosessuale.

Non sono state registrate associazioni tra le classi di farmaci usate e il fallimento terapeutico, supportando così l'uso di regimi terapeutici contenenti sia non-NRTI o inibitori della proteasi come farmaci di prima linea nella terapia antiretrovirale, in accordo con le attuali linee guida.

Lo studio mostra che la frequenza con cui si verifica il fallimento terapeutico nei bambini con HIV in Europa è bassa, ma è comunque più alta rispetto agli adulti. Questi bambini dovranno ricevere la terapia per l'intera vita e questi risultati sottolineano l'importanza nel raggiungere una soppressione virale a lungo termine. Una precoce individuazione dei non-responder, l'aderenza, specialmente nei bambini più grandi di 13 anni che iniziano una terapia antiretrovirale, e la semplificazione delle strategie terapeutiche sono obiettivi da raggiungere per ottenere la soppressione virale.

Il 12% dei bambini analizzati è andato incontro a fallimento terapeutico della terapia a 3 classi di farmaci dopo 5 anni di terapia antiretrovirale e in circa un quinto il fallimento si è verificato dopo 8 anni di trattamento.

Benché questo rischio sia basso, e sottolinei il successo della terapia antiretrovirale nei bambini, rende di notevole impatto il problema della proporzione di bambini che iniziano la terapia antiretrovirale per mantenere la soppressione virale per tutta la durata della vita, nonostante la disponibilità potenziale di nuovi farmaci di altre classi.

Parole chiave: bambini, terapia antiretrovirale, studio retrospettivo di coorte

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico

The Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE). Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 377: 1580–87.

Effetto di aliskiren sul rimodellamento ventricolare sinistro in seguito a infarto del miocardio con disfunzione sistolica

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Gli ACE-inibitori (ACE-I), e in alternativa i sartani, rappresentano due trattamenti efficaci nel ridurre il rischio di rimodellamento ventricolare sinistro, insufficienza cardiaca e mortalità in pazienti post-infartuati con disfunzione sistolica. Nonostante le discrepanze ancora evidenti tra

diversi studi clinici sull'efficacia della terapia combinata in pazienti post-infartuati, un'analisi *post hoc* dello studio VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction*) ha suggerito che la somministrazione di un secondo inibitore del sistema renina-angiotensina in fase subacuta di un infarto in aggiunta ad una terapia già in corso presenta un buon profilo di efficacia e tollerabilità.

L'obiettivo del presente studio era valutare se la somministrazione di aliskiren, un inibitore diretto della renina, in aggiunta ad una terapia a base di una dose stabilizzante di ACE-I o sartano, risulti in una maggiore attenuazione del rimodellamento ventricolare sinistro dopo un infarto acuto del miocardio (IMA). Lo studio è stato disegnato per definire la possibilità di considerare il trattamento di aliskiren in successivi *trial* di valutazione di mortalità e morbilità.

ASPIRE (*Aliskiren Study in Post-MI Patients to Reduce Remodeling*) è uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, condotto su pazienti di età >18 anni, ad alto rischio di rimodellamento ventricolare sinistro dopo un IMA avvenuto tra le due e le otto settimane precedenti e in trattamento da due settimane con una dose stabilizzante di antiaggregante piastrinico, statine, beta-bloccante e una dose ottimale di ACE-I o sartano. Inoltre, requisito essenziale era la presenza all'esame ecocardiografico di una frazione di eiezione $\leq 45\%$ e un'estensione della zona necrotica $\geq 20\%$. Tra i criteri di esclusione dello studio erano compresi: il trattamento combinato di ACE-I + sartano, eGFR $< 30 \text{ mL/min/1,72 m}^2$ e potassemia $> 5 \text{ mmol/L}$.

Gli 820 pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione sono stati randomizzati a ricevere aliskiren (n=423) o placebo (n=397), titolato da 75 mg a 300 mg/die fino a 36 settimane, al termine delle quali veniva effettuato un esame ecocardiografico.

L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione del volume di postcarico dall'inizio alla fine del trattamento. Gli endpoint secondari includevano un composito di mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e riduzione della frazione di eiezione maggiore di 6 unità e un composito di mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, infarto del miocardio ricorrente, ictus e rianimazione dopo arresto cardiaco. Altri endpoint erano rappresentati da 1) variazioni del volume ventricolare e altre funzioni cardiache tramite valutazioni ecocardiografiche, e 2) valutazione del profilo di sicurezza e tollerabilità di aliskiren in combinazione alla terapia standard. Gli eventi avversi cardiovascolari maggiori, quali decesso, infarto del miocardio ricorrente, ictus, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, sono stati valutati in cieco sulla base di definizioni standard prespecificate.

Al basale, le caratteristiche della popolazione in studio erano distribuite uniformemente tra i due gruppi sebbene il gruppo in trattamento con aliskiren fosse più anziano (> 65 anni), presentasse un eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,72 m}^2$, storia pregressa di infarto del miocardio o insufficienza cardiaca e fosse in trattamento con antagonisti dell'aldosterone. Quasi tutti i pazienti ricevevano una terapia antiaggregante piastrinica, con statine, beta-bloccanti e un ACE-I o un sartano (44%); circa il 27% assumeva anche un antagonista dell'aldosterone. Il volume di precarico raggiungeva circa i 132 mL e quello di postcarico 84 mL.

Dopo una media di 43 settimane di trattamento, non è emersa nessuna differenza significativa tra il gruppo attivo e il gruppo placebo relativamente alla riduzione del volume di postcarico [$-3,5 (\pm 16,3)$ ml per il placebo; $-4,4 (\pm 16,8)$ ml per aliskiren, $p=0,44$]. Ugualmente, le variazioni di volume di precarico, frazione di eiezione, lunghezza del segmento necrotizzato, percentuale dei pazienti con una frazione di eiezione ridotta di oltre 6 unità non differivano significativamente tra i due gruppi. Anche relativamente agli outcome compositi secondari, aliskiren non è risultato significativamente superiore al placebo né rispetto al composito di mortalità cardiaca, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e riduzione della frazione di eiezione di oltre 6 unità (HR 1,06, IC 95% 0,60-1,85, $p=0,85$) né rispetto al composito di mortalità cardiaca, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, infarto del miocardio ricorrente, ictus, rianimazione dopo arresto cardiaco (HR 1,01, 0,62-1,63, $p=0,98$). Non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi nemmeno rispetto alla mortalità da tutte le cause, eccetto che per numero assoluto di decessi (15 nel gruppo aliskiren, 7 nel gruppo placebo; HR 1,77, 0,72-4,36, $p=0,22$).

Il profilo di sicurezza di aliskiren è risultato più basso del placebo solo nell'occorrenza di eventi avversi meno gravi come disfunzione renale ($p=0,09$), ipotensione ($p=0,02$) e iperkalemia ($p=0,001$), ma non sono emerse differenze rispetto ad eventi avversi gravi.

Nei pazienti con disfunzione sistolica in seguito ad un recente infarto del miocardio, la somministrazione dell'inibitore diretto della renina aliskiren, in aggiunta ad una terapia standard a regime ottimale, che comprende un ACE-I o un sartano, un beta-bloccante e un antagonista dell'aldosterone (in alcuni casi), non è risultata superiore nel rimodellamento ventricolare rispetto al placebo.

I risultati di questo studio non supportano la realizzazione su larga scala di *trial* clinici di mortalità e morbilità che prendano in considerazione il trattamento con aliskiren in pazienti ad alto rischio post infarto.

Alcuni limiti di questo studio sono rappresentati dal trattamento con aliskiren in pazienti già esposti ad una terapia stabilizzante e dalla durata relativamente breve del trattamento. Dal momento che i pazienti erano stabilizzati con terapia medica ottimale prima dell'inizio del trattamento in studio, il farmaco non ha avuto l'opportunità di incidere sul rimodellamento nella fase precoce post infarto, quando il tasso di rimodellamento ventricolare è più alto. Ancora, un potenziale beneficio del farmaco potrebbe verificarsi in seguito ad un'esposizione protratta.

Parole chiave: infarto del miocardio e rimodellamento, sistema renina-angiotensina, RCT.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Novartis. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Solomon SD. et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2011; 32(10):1227-34.

Antiepilettici di nuova generazione e rischio di malformazioni maggiori in gravidanza

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e dei Dott. Giulio Giustarini e Marco Tuccori

La prevalenza dell'uso di farmaci antiepilettici in gravidanza varia tra lo 0,2 e lo 0,5% in Danimarca, ma dati simili sono stati riportati per gli USA. L'uso di farmaci antiepilettici di vecchia generazione (valproato, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) è stato associato con un aumento di 3 volte del rischio di malformazioni alla nascita. Le informazioni relative all'uso di antiepilettici di nuova generazione nel primo trimestre di gravidanza e il rischio di malformazioni alla nascita sono limitate.

L'obiettivo di questo studio è quello di studiare l'associazione tra esposizione fetale ai nuovi farmaci antiepilettici (lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, gabapentina e levetiracetam) nel corso del primo trimestre di gravidanza ed il rischio di malformazioni maggiori alla nascita.

Questo studio di coorte ha analizzato i dati relativi a tutti i nati vivi in Danimarca tra il 1996 e il 2008 utilizzando i registri sanitari nazionali, con l'obiettivo primario di valutare l'associazione tra l'uso di lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, gabapentin e levetiracetam durante il primo trimestre di gravidanza e il rischio di malformazioni maggiori alla nascita.

Informazioni anagrafiche e cliniche sui neonati e sui genitori sono state ottenute dal *Medical Birth Registry* e comprendevano numero di identificazione personale dei genitori e del neonato, data di nascita, indicazione sul numero di figli per parto (singolo/multipli), età gestazionale, stato vitale e altre informazioni cliniche sul neonato. L'inizio della gravidanza è stato definito come il primo giorno dell'ultimo periodo mestruale e calcolato tramite sottrazione dell'età gestazionale dalla data di nascita.

I dati sulle prescrizioni dei farmaci antiepilettici sono stati ottenuti dal *Registry of Medicinal Product Statistics*, che contiene i dati individuali dei pazienti per tutte le prescrizioni dispensate

nelle farmacie danesi dal 1994. Le informazioni registrate comprendevano numero di identificazione personale del paziente, data di compilazione della prescrizione, ATC del farmaco, numero di confezioni o unità vendute e il numero di dosi definite giornaliere (DDD) contenute nella prescrizione. I casi di malformazione neonatale sono stati identificati attraverso il *National Patient Registry* nel periodo 1996-2009. Il registro contiene i dati individuali di ciascun paziente, ambulatoriale e ospedaliero, compresi numero di identificazione personale, data di ricovero e dimissione e diagnosi classificata secondo l' *International Classification System of Diseases* (ICD). Le informazioni sulle malformazioni maggiori alla nascita sono state definite secondo il sistema di classificazione *European surveillance of congenital anomalies* (EUROCAT). Malformazioni minori sono state escluse secondo la lista di esclusione di EUROCAT. I neonati con alterazioni cromosomiche (n=1614), malattie genetiche (n=1323) e malformazioni alla nascita per cause note (n=369), quali la sindrome alcolica fetale, sono stati esclusi dalla coorte di studio. Il registro era limitato alle diagnosi ospedaliere e ambulatoriali. Sono state incluse nello studio le diagnosi effettuate nei bambini entro il primo anno di vita.

L'*outcome* primario è rappresentato dal numero di malformazioni neonatali maggiori. Come misura di rischio è stato calcolato il *prevalence odds ratio* (POR), definito dal rapporto tra il *prevalence odds* di difetti neonatali in bambini nati da gravidanze esposte a farmaci anti-epilettici e il *prevalence odds* di difetti neonatali in bambini nati da gravidanze non esposte. La data di prescrizione è stata utilizzata come data di esposizione. Il periodo principale di esposizione di interesse è il primo trimestre di gravidanza.

Tra i 1532 neonati esposti a lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, gabapentin o levetiracetam durante il primo trimestre, 49 sono stati diagnosticati con una malformazione maggiore alla nascita, in confronto ai 19911 dei 836263 che non erano esposti ad un farmaco antiepilettico (rispettivamente 3,2% vs 2,4%; POR aggiustato [APOR] 0,99; 95% IC 0,72-1,36). Una malformazione maggiore alla nascita è stata diagnosticata in 38 di 1019 bambini (3,7%) esposti in utero a lamotrigina durante il primo trimestre (APOR, 1,18; 95% IC 0,83-1,68), in 11 di 393 bambini (2,8%) esposti ad oxcarbazepina (APOR, 0,86; 95% IC 0,46-1,59) e in 5 di 108 bambini (4,6%) esposti a topiramato (APOR, 1,44; 95% IC 0,58-3,58). L'esposizione a gabapentin (n=59) e levetiracetam (n=58) durante il primo trimestre è risultata poco frequente, rispettivamente con solo 1 (1,7%) e 0 bambini diagnosticati con malformazioni alla nascita.

In conclusione, in una largo studio di coorte di 837795 gravidanze in Danimarca, non sono state rilevate associazioni tra l'uso dei nuovi farmaci antiepilettici descritti durante il primo trimestre di gravidanza ed il rischio di malformazioni maggiori alla nascita.

Questo studio presenta alcuni punti di forza e alcune limitazioni. Un'analisi di sensibilità con differenti definizioni di esposizione ha confermato la robustezza dei risultati. Le diagnosi delle malformazioni neonatali sono state identificate tramite il registro nazionale danese dei pazienti che è stato ampiamente validato in altri studi. Le informazioni sulle prescrizioni sono state ottenute dal registro nazionale delle prescrizioni e questo elimina il *recall bias* e aumenta la completezza e l'accuratezza dell'esposizione al farmaco rispetto all'uso auto-dichiarato. Tuttavia l'uso della data di prescrizione come data di esposizione non tiene conto della possibile *non-compliance*, circostanza che sposta i risultati verso l'assenza di rischio. Inoltre dai registri non è possibile estrapolare diagnosi ed interventi effettuati in medicina generale, dati che avrebbero potuto costituire fattori di confondimento. Infine, l'esclusione dei casi di aborto dallo studio sposta i risultati verso l'assenza di rischio perché potenzialmente esclude le malformazioni che aumentano il rischio di aborto indotto o spontaneo.

Nei bambini nati vivi in Danimarca, l'esposizione durante il primo trimestre a lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, gabapentin, o levetiracetam rispetto alla non-esposizione non risulta associata ad aumento del rischio di difetti neonatali maggiori.

Parole chiave: farmaci antiepilettici, malformazioni neonatali maggiori, studio di coorte

Conflitto di interessi: gli autori non dichiarano conflitto di interesse. Lo studio è stato finanziato dalla Danish Medical Foundation e dalla Lundbeck Foundation.

Riferimento bibliografico

Nielsen DM and Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. JAMA 2011;305 (19).

Pattern di consumo degli antibiotici per il trattamento delle infezioni del tratto respiratorio in anziani residenti in strutture di assistenza a lungo termine

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Le infezioni si verificano con maggiore frequenza negli anziani residenti in strutture di assistenza a lungo termine (LTCF) rispetto a coloro che vivono nelle residenze di comunità e rappresentano le più comuni cause di ospedalizzazione e visite al pronto soccorso. Vi è il potenziale di un ampio uso degli antibiotici alcuni dei quali possono essere inappropriati.

L'obiettivo del presente studio è stato di valutare il tipo di antibiotici utilizzati per il trattamento delle infezioni del tratto respiratorio (RTI) in una coorte degli anziani residenti in LTCF in Massachusetts. Questa analisi è stata condotta per informare sulla necessità di istituire programmi di gestione degli antibiotici nelle LTCF.

Sono stati utilizzati i dati raccolti nel corso di un precedente *trial* randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (JAMA 2004;292:828-836). Il *trial* è stato progettato per indagare l'effetto della supplementazione di vitamina E per il trattamento delle RTI in una popolazione residente in una casa di riposo. I dati sono stati raccolti da aprile 1998 ad agosto 2001. Seicentodiciassette soggetti sono stati arruolati e randomizzati ad assumere vitamina E o placebo. I partecipanti sono stati reclutati da 33 LTCF della zona di Boston.

Al termine dello studio, due dei medici del trial hanno valutato i dati raccolti dalle infermiere e hanno classificato in 7 categorie le RTI sulla base di definizioni pubblicate: bronchite acuta; polmonite; raffreddore comune; sindrome simil-influenzale; faringite; sinusite; otite media.

Per i casi in cui è stato somministrato il trattamento farmacologico, l'uso degli antibiotici è stato valutato a seconda dei casi come appropriato (quando è stato utilizzato il farmaco efficace), inadeguato (quando un farmaco più efficace era stato indicato) o ingiustificato (quando l'uso degli antibiotici non è stato indicato). Per i casi di infezione in cui non sono stati somministrati antibiotici, il trattamento è stato valutato a seconda dei casi come appropriato (quando l'uso di un antimicrobico non è stato indicato) o ingiustificato (quando l'uso degli antibiotici è stato indicato).

Trecentonovantatré dei 617 partecipanti allo studio hanno sviluppato una o più RTI durante il periodo di studio; 226 pazienti sono stati sottoposti al trattamento antibiotico e 167 non hanno ricevuto trattamento antibiotico. L'età media di entrambi i gruppi era di 85 anni. Settantadue per cento dei partecipanti erano donne e il 95% erano bianchi. Dei pazienti arruolati, un quarto era affetto da BPCO, un quinto da diabete mellito e la metà da demenza. Sono stati documentati 752 episodi di RTI: 101 episodi di bronchite acuta (89% trattati, 11% non trattati), 193 episodi di polmonite (96% trattati, 4% non trattati), 389 episodi di raffreddore comune (14% dei pazienti trattati, 86% non trattati), 17 episodi di sindrome simil-influenzale (24% dei pazienti trattati, 76% non trattati), 41 episodi di faringite (15% dei pazienti trattati, 85% non trattati) e 11 episodi di sinusite (55% dei pazienti trattati, 45% non trattati). Il trattamento complessivo è stato considerato appropriato nel 79% degli episodi, inopportuno nel 2% e ingiustificato nel 19%. Per la bronchite acuta, il trattamento è stato ritenuto opportuno nel 35%. Nei pazienti con BPCO e bronchite acuta che non avevano ricevuto antibiotici e nei pazienti senza BPCO che avevano ricevuto antibiotici, il trattamento è stato ritenuto ingiustificato e si è verificato nel 65% dei casi. Per la polmonite, il trattamento era adeguato nel 87% e inopportuno nel 9% dei casi. Il trattamento antibiotico è stato ingiustificato per 54 episodi di raffreddore comune. Di conseguenza, 335 episodi di raffreddore comune non sono stati adeguatamente trattati. I fluorochinoloni e le cefalosporine sono state gli antibiotici più comunemente utilizzati e sono stati prescritti in modo adeguato in due terzi dei casi. Per la diagnosi di polmonite e bronchite acuta, i fluorochinoloni sono stati i farmaci più comunemente somministrati (41% e 32%, rispettivamente). Le cefalosporine erano al secondo

posto per il trattamento della polmonite. I macrolidi sono stati utilizzati in modo appropriato nel 46% dei casi, ma il loro uso è stato ingiustificato nel 43% dei casi.

Nessuna differenza statisticamente significativa nel pattern di utilizzo degli antibiotici è stata osservata tra gli anziani residenti di età compresa tra 65-79 e quelli di 80 anni; tra i sessi o etnie, tra i pazienti con diabete mellito, demenza o malattia renale cronica. Gli antibiotici sono stati più comunemente somministrati adeguatamente nei pazienti con sottostante BPCO rispetto a quelli senza.

Questo studio ha dimostrato come gli antibiotici fossero più comunemente somministrati in modo appropriato nei pazienti residenti affetti da RTI con diagnosi di BPCO rispetto a quelli senza. Questo comportamento può essere giustificato dal fatto che l'uso degli antibiotici per la bronchite acuta è stato definito appropriato nei pazienti con BPCO, piuttosto che dall'adozione di migliori pratiche mediche; i medici probabilmente prescrivevano antibiotici per la bronchite acuta indipendentemente dalla BPCO, ritenendone un uso adeguato in tutti i loro pazienti con bronchite acuta.

Tra i limiti dello studio gli autori sottolineano come lo studio originale era stato progettato principalmente per valutare l'effetto della supplementazione di vitamina E sulle RTI e non per analizzare il *pattern* di consumo degli antibiotici. I dati microbiologici sono raramente disponibili e la diagnosi di infezione si è basata principalmente su criteri clinici. I dati sono stati raccolti tra il 1998 e il 2001 e da allora l'uso può essere cambiato.

Gli antibiotici sono stati usati ingiustificatamente in un quinto delle RTI e per più di due terzi dei casi di bronchite acuta. I macrolidi sono la classe di antibiotici più comunemente utilizzata senza giustificazione. Questi dati suggeriscono che esistono le opportunità per migliorare le pratiche di prescrizione degli antibiotici. Programmi per promuovere l'uso razionale degli antibiotici e per minimizzare la tossicità, il costo e l'emergenza di patogeni resistenti dovrebbero essere istituiti presso le LTCF.

Parole chiave: Anziani, antibiotici e infezioni del tratto respiratorio, RCT.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

Vergidis P et al. Patterns of Antimicrobial Use for Respiratory Tract Infections in Older Residents of Long-Term Care Facilities. J Am Geriatr Soc. 2011 May 3. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03406.x.

Ranibizumab e bevacizumab per la degenerazione maculare neovascolare legata all'età: *Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT)*

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Studi clinici hanno stabilito l'efficacia del ranibizumab (il frammento legante l'antigene del bevacizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-VEGF) nel trattamento della degenerazione maculare neovascolare legata all'età (*Age-related Macular Degeneration, AMD*). Data la simile specificità e il più basso costo, molti oculisti statunitensi, in attesa dell'approvazione del ranibizumab da parte della FDA, hanno trattato l'AMD con il bevacizumab, di solito somministrato in presenza di segni di malattia attiva, nonostante tale utilizzo sia *off-label* e non supportato da dati sulla sicurezza intraoculare del farmaco e sulla durata dell'effetto terapeutico.

Scopo di CATT, uno studio di non inferiorità, multicentrico e in singolo cieco, è stato valutare l'efficacia relativa e la sicurezza del ranibizumab e del bevacizumab e determinare se la somministrazione al bisogno, rispetto a quella mensile, compromette l'acuità visiva a lungo termine.

Da febbraio 2008 a dicembre 2009 sono stati arruolati 1208 pazienti afferenti a 44 centri statunitensi. I criteri di eleggibilità sono stati: età ≥ 50 anni; presenza nell'occhio in studio (un solo occhio per paziente) di neovascolarizzazione coroidale attiva da AMD non trattata in

precedenza; acuità visiva tra 20/25 e 20/320 all'esame elettronico. Criteri di inclusione sono stati: presenza di neovascolarizzazione, di fluido o di emorragie sotto la fovea. I pazienti sono stati randomizzati a uno di quattro gruppi: ranibizumab o bevacizumab ogni 28 giorni (somministrati mensilmente); ranibizumab o bevacizumab solo in presenza di segni di neovascolarizzazione attiva (al bisogno). Le dosi impiegate sono state: ranibizumab 0,50 mg in 50 µl di soluzione; bevacizumab 1,25 mg in 50 µl di soluzione. Ogni 28 giorni, i pazienti nei due gruppi al bisogno sono stati visitati per valutare l'attività della malattia e per stabilire l'opportunità di ripetere il trattamento. La rilevazione di fluido tramite la *time-domain Optical Coherence Tomography* (OCT), di emorragie nuove o persistenti, la diminuzione dell'acuità visiva rispetto alla visita precedente, oppure la diffusione del colorante o l'aumento della dimensione della lesione, osservata tramite angiografia con fluoresceina, sono stati definiti segni di neovascolarizzazione attiva.

L'*end-point* primario è stato il cambiamento medio dell'acuità visiva a un anno. Gli *end-point* secondari hanno compreso la percentuale di pazienti con un cambiamento dell'acuità visiva di almeno 15 lettere, il numero di iniezioni, il cambiamento nello spessore di fluido e della fovea, il cambiamento della dimensione delle lesioni, l'incidenza di eventi avversi oculari e sistemici e il costo annuo dei farmaci (costo per dose, approssimativamente 2000\$ per il ranibizumab, 50\$ per il bevacizumab).

Al basale le caratteristiche demografiche e oculari sono risultate ben bilanciate tra i gruppi: età media 79 anni, 60% femmine, 98% bianchi, acuità visiva 60±13 lettere, spessore totale della fovea 460±180 µm, spessore della retina più spessore del fluido al di sotto della fovea in corrispondenza della fovea 252±120 µm. A un anno dall'arruolamento sono risultati in vita 1.161 pazienti; per il 95,2% di questi erano disponibili i punteggi di acuità visiva.

Nel gruppo ranibizumab al bisogno sono state effettuate 3.268 valutazioni delle scansioni OCT, che nel 71,5% delle volte hanno portato l'oculista a decidere di ritrattare il paziente. Nel gruppo bevacizumab al bisogno sono state effettuate 3.133 valutazioni, che nel 74,3% delle volte hanno portato a trattare nuovamente il paziente. La presenza di fluido è stata la principale causa di discrepanza tra esito della OCT e decisione di non trattare il paziente (92,8% nel gruppo ranibizumab e 91,1% in quello bevacizumab).

Il miglioramento dell'acuità visiva a un anno è risultato pari a 8,0 e 8,5 lettere, rispettivamente, nei gruppi bevacizumab e ranibizumab somministrati mensilmente; 5,9 e 6,8 lettere in quelli bevacizumab e ranibizumab somministrati al bisogno. Applicando un modello di regressione longitudinale, il cambiamento della acuità visiva stimato ed espresso come aumento medio del numero di lettere rispetto al basale è stato di 7,2±0,7 per il ranibizumab somministrato mensilmente, di 7,3±0,8 per il bevacizumab somministrato mensilmente, di 6,4±0,6 per il ranibizumab al bisogno e di 6,1±0,7 per il bevacizumab al bisogno.

La percentuale di pazienti che a un anno non hanno avuto una diminuzione dell'acuità visiva ≥15 lettere è stata 94,4% nel gruppo ranibizumab somministrato mensilmente, 94,0% in quello bevacizumab somministrato mensilmente, 95,4% in quello ranibizumab al bisogno, 91,5% in quello bevacizumab al bisogno. La percentuale di pazienti che a un anno hanno avuto un miglioramento dell'acuità visiva ≥15 lettere è stata 34,2% nel gruppo ranibizumab somministrato mensilmente, 31,3% in quello bevacizumab somministrato mensilmente, 24,9% in quello ranibizumab al bisogno, 28,0% in quello bevacizumab al bisogno.

Il numero medio di trattamenti è stato 11,7±1,5 nel gruppo ranibizumab somministrato mensilmente, 11,9±1,2 nel gruppo bevacizumab somministrato mensilmente, 6,9±3,0 nel gruppo ranibizumab al bisogno e 7,7±3,5 in quello bevacizumab al bisogno. Il costo medio dei farmaci è stato 23.400\$ per il gruppo ranibizumab somministrato mensilmente, 13.800\$ per quello ranibizumab al bisogno, 595\$ per quello bevacizumab somministrato mensilmente, 385\$ per quello bevacizumab al bisogno. La diminuzione dello spessore al centro della retina è risultata maggiore nel gruppo ranibizumab somministrato mensilmente (196 µm) rispetto agli altri gruppi (152-168 µm; P=0,03 per l'analisi della varianza).

Sono risultate simili tra i gruppi la mortalità da tutte le cause (1,3-3,7%), le percentuali per l'infarto del miocardio non fatale (0,3-1,0%) e per lo *stroke* non fatale (0,3-1,0%). La percentuale di pazienti con eventi avversi sistemici seri è stata maggiore per i gruppi bevacizumab rispetto a quelli ranibizumab (24,1% vs 19,0%), con eventi ampiamente distribuiti in categorie di malattie non previste. Si sono sviluppate endoftalmiti dopo 2/5449 iniezioni a 599 pazienti trattati con ranibizumab e dopo 4/5508 iniezioni a 586 pazienti trattati

con bevacizumab. Le uveiti, i distacchi della retina, le occlusioni di vasi retinici o le embolie, le lesioni retinica e le emorragie nel vitreo si sono verificate in meno dell'1% dei pazienti.

A un anno, bevacizumab e ranibizumab hanno esercitato effetti equivalenti sull'acuità visiva quando somministrati secondo il medesimo schema. Ranibizumab, somministrato al bisogno con valutazioni mensili dell'attività di malattia, ha prodotto effetti sulla visione equivalenti a quelli ottenuti con ranibizumab somministrato mensilmente. Gli eventi avversi seri necessitano di ulteriori approfondimenti.

La scelta di trattare i pazienti solo in presenza di segni di malattia attiva, senza considerare soglie minime di spessore della retina, potrebbe aver consentito di ottenere una migliore risposta alla terapia. Inoltre, rispetto agli studi precedenti, i pazienti assegnati al gruppo ranibizumab al bisogno hanno ricevuto il farmaco un numero di volte medio maggiore. Sia il ranibizumab sia il bevacizumab hanno sostanzialmente e immediatamente diminuito la quantità di fluido nella o sotto la retina, con il ranibizumab più efficace del bevacizumab: a 4 settimane dalla prima iniezione la percentuale di pazienti privi di fluido è stata 27,5% nel gruppo ranibizumab e 17,3% in quello bevacizumab, differenza che si è mantenuta durante il periodo di *follow-up*.

Nell'editoriale di accompagnamento Philip J. Rosenfeld sottolinea che i risultati di CATT dimostrano che il bevacizumab somministrato al bisogno è il regime meno favorevolmente confrontabile sia alla somministrazione mensile sia al regime ranibizumab al bisogno. Forse questo potrebbe essere dipeso dal fatto che in un sottogruppo di pazienti il bevacizumab ha esercitato un effetto meno durevole, che ha comportato la necessità di effettuare un numero maggiore di somministrazioni. Inoltre, l'editorialista osserva che nonostante lo studio non abbia una potenza statistica sufficiente per evidenziare differenze negli eventi avversi, esso non riporta gli eventi avversi attesi associati alla terapia sistemica anti-VEGF. Questo punto, insieme a quelli legati all'efficacia, potranno essere chiariti sia dai dati raccolti nel secondo anno di CATT sia da quelli di cinque altri ampi studi comparativi multicentrici che si stanno svolgendo in Europa. I risultati di CATT, insieme all'esperienza accumulata, supportano l'uso o del bevacizumab o del ranibizumab per il trattamento dell'AMD. La somministrazione al bisogno è un'accettabile alternativa a quella mensile, ma richiede una stretta *compliance* del medico e del paziente. I sistemi sanitari e gli istituti di finanziamento saranno da ora chiamati a giustificare i costi associati all'uso del ranibizumab. Inoltre, le agenzie regolatorie di alcuni paesi dovranno sforzarsi di riconsiderare le loro politiche intese a rendere illegale l'uso *off-label*, specialmente quando molti cittadini non possono accedere al ranibizumab. Infatti i dati di CATT supportano l'uso del bevacizumab intravitreale quale alternativa efficace e a basso costo del ranibizumab.

Parole chiave: ranibizumab/bevacizumab, degenerazione maculare neovascolare, studio di non inferiorità

Conflitto d'interesse: Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto onorari da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:1897-1908.

Rosenfeld P.J. Bevacizumab versus ranibizumab for AMD. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:1966-1967.

In Italia bevacizumab è autorizzato (classe H, uso OSP) in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto. In combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico. In aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare. In combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

Fattori di rischio e di protezione per il suicidio tra i pazienti con dipendenza da metanfetamina: uno studio caso controllo di tipo *nested*

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

La metanfetamina è uno stimolante sintetico del Sistema Nervoso Centrale che causa un aumento della concentrazione sinaptica dei neurotrasmettitori monoaminergici. L'uso a lungo termine determina conseguenze sia fisiche che mentali, tra cui sbalzi d'umore e psicosi; il suicidio è una delle più gravi conseguenze dell'abuso da metanfetamina.

Lo scopo di questo studio, un caso-controllo di tipo *nested*, bilanciato per sesso ed età, è stato individuare i potenziali fattori clinici associati alla morte per suicidio in una coorte di pazienti dipendenti da metanfetamina e ricoverati, compresi i sintomi psicopatologici durante la fase acuta di ospedalizzazione e il periodo post-dimissione.

Sono stati arruolati 1480 pazienti ricoverati presso il *Taipei City Psychiatric Center* (Taiwan), tra il 1 gennaio 1990 e il 31 dicembre 2006. Il criterio d'inclusione è stata la diagnosi psichiatrica di dipendenza da metanfetamina in accordo ai criteri *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, terza edizione rivisitata (DSM-III-R) e quarta edizione (DSM-IV).

I criteri di esclusione sono stati: una storia di psicosi precedente all'uso della metanfetamina e la possibile correlazione tra i sintomi psicotici e l'uso di sostanze psichedeliche, comunque diverse dalla metanfetamina. Sono stati anche esclusi i consumatori occasionali: coloro che hanno usato la metanfetamina meno di 20 volte nell'anno precedente. Ogni membro della coorte era registrato nel database *Death Certification System of the Taiwan Department of Health*. Tra gennaio 1990 e dicembre 2006 sono stati identificati 127 decessi, 79 dei quali per cause non naturali: 41 suicidi, 25 per cause accidentali e i rimanenti 13 per cause non identificate. I tassi grezzi di mortalità totale e di suicidi sono stati rispettivamente 1.336/100.000 e 427/100.000 per anno, più elevati rispetto a quelli relativi alla popolazione generale di Taiwan, i cui valori medi sono stati rispettivamente 557/100.000 e 11/100.000 per anno, dal 1990 al 2006.

Se il paziente ha avuto più ricoveri durante lo studio, il primo è stato definito come data indice di ammissione. Lo studio è stato condotto usando i decessi come casi e una campionatura *risk-set** per i controlli (processo tramite cui i controlli sono scelti dall'insieme degli individui della popolazione scelta che sono a rischio dell'evento studiato quando il "caso" è stato incluso).

Per ottenere un rapporto di rischio privo di errori, i controlli sono stati selezionati casualmente tra i soggetti in vita al momento della morte di ogni nuovo caso, in un rapporto 2:1 correlato all'età (± 5 anni), sesso e anno della data-indice di ammissione. Per indagare l'effetto dell'uso della metanfetamina senza confondimenti da altre sostanze, è stato escluso qualsiasi paziente la cui diagnosi psichiatrica sia stata variata, dopo la data indice di ammissione, ad un altro tipo di disordine non correlato alla metanfetamina. Sono stati inclusi nello studio un totale di 38 coppie caso-controllo (38 casi e 76 controlli). Tra i 114 soggetti, 29 hanno avuto ripetuti ricoveri, ma l'incidenza non è variata tra casi e controlli.

Per ogni paziente ammesso al *Taipei City Psychiatric Center* è stato utilizzato un questionario semistrutturato. Il format usato conteneva oltre 95 voci sia a carattere socio-demografico che riguardanti valutazioni psichiatriche dettagliate. Parallelamente sono stati intervistati i famigliari al fine di ottenere conferme sulle informazioni raccolte. Il primo mattino dopo l'ammissione in ospedale è stato effettuato un prelievo di sangue a digiuno per le analisi biochimiche.

Dopo la dimissione, i soggetti sono stati seguiti durante un *follow-up* intensivo; sulla base delle informazioni raccolte, nessuno dei soggetti mostrava segni di uso di metanfetamina. Per la diagnosi di sindrome depressiva dopo la dimissione dall'ultimo ricovero è stata richiesta almeno una delle seguenti condizioni:

- 1- prescrizione di qualsiasi antidepressivo (es. inibitori della ricaptazione della serotonina o antidepressivi triciclici)
- 2- umore depresso, più almeno un altro sintomo di depressione maggiore, in accordo con DSM-IV.

I tentativi di suicidio sono stati definiti come qualsiasi azione grave, potenzialmente pericolosa per la vita, esclusi gli atti di automutilazione. Un'azione catalogata nella documentazione

medica come non letale o provocante un danno insignificante e associata ad un tentativo di richiamare l'attenzione altrui non è stata considerata tentativo di suicidio.

L'entità con cui ogni fattore di rischio ha contribuito al suicidio è stata stimata usando la seguente formula: $(RR - 1)/RR$, dove RR è stato il rapporto di rischio stimato dall'analisi di regressione logistica condizionale multivariata. Se l'RR era minore di 1, la frazione protettiva era invece derivata come $1 - RR$.

Tra i 38 suicidi completati, l'intervallo medio tra la data di ricovero e quella del suicidio è stato di 3,8 (SD=3,1) anni e l'intervallo medio dall'ultimo ricovero al suicidio è stato di 2,8 (SD=3) anni. I metodi adottati per il suicidio hanno compreso l'uso di farmaci/veleni (n=15), l'impiccagione (n=7), il gettarsi nel vuoto (n=7), l'asfissia con gas (n=6), l'annegamento (n=1) e altri (n=2); nessuno ha usato armi da fuoco. Non c'era differenza tra i 2 gruppi in termini di storia familiare di disordini psichiatrici, inclusa la schizofrenia, disordini da abuso di sostanze e suicidi. Tra i sintomi esaminati, chi ha completato il suicidio ha avuto una maggior incidenza di allucinazioni e un maggior numero di tentativi di suicidio rispetto ai controlli. Riguardo ai parametri di laboratorio che sono stati analizzati, chi ha completato il suicidio aveva un livello medio di emoglobina inferiore rispetto ai controlli. Tra i 114 pazienti inseriti nello studio, 24 sono stati persi al *follow-up*. Nel periodo post-dimissione coloro che hanno effettuato il suicidio hanno avuto una maggior incidenza di sindrome depressiva e tentativi di suicidio rispetto ai controlli. La distribuzione dei sintomi di depressione maggiore è risultata significativamente differente tra casi e controlli dopo l'ultima dimissione, incluso il ricorrente pensiero di morte (34,5% vs 8,2%, p=0,05) e una significativa variazione nel peso e nell'appetito (41,4% vs 21,3%, p=0,04). Le allucinazioni visive durante l'ultimo ricovero per dipendenza da metanfetamina sono state associate (casi vs controlli) ad una più alta incidenza di tentativi di suicidio non fatali dopo la dimissione (46,7% vs 9,7%, p=0,008), ma non alla sindrome depressiva (45,5% vs 41,2%, p=0,72). Dai profili dei pazienti al momento dell'ultima dimissione è emerso che l'indipendenza finanziaria ha ridotto il rischio di suicidio, mentre la presenza di allucinazioni visive ha incrementato questo rischio. Per i profili in seguito alla dimissione, invece, l'indipendenza finanziaria rimaneva correlata ad un ridotto rischio di suicidio, ma i tentativi di suicidio e la sindrome depressiva erano associati ad un incremento del rischio. Rispetto al rischio di suicidio tra pazienti con dipendenza da metanfetamina, l'indipendenza finanziaria è stata considerata un fattore protettivo del 67% all'ultimo ricovero in ospedale e dell'89% dopo l'ultima dimissione. Alle allucinazioni visive è stato invece attribuito un contributo al rischio pari al 61% al momento dell'ultima ammissione in ospedale e all'89% rispetto ai tentativi di suicidio. La frazione attribuibile alla sindrome depressiva come fattore di rischio dopo la dimissione è stata del 70%.

Gli autori stessi riconoscono che lo studio presenta alcuni limiti. Primo, lo schema utilizzato, che non prevedeva interviste personali dirette, può aver determinato una sottostima dell'incidenza di sintomi psicotici, tuttavia, dalle comparazioni effettuate nello studio emerge che la sottostima dei sintomi è stata probabilmente marginale. Secondo, ci potrebbero essere stati degli errori di classificazione dei decessi che porterebbero ad una sottostima dei suicidi, erroneamente classificati come morti accidentali. Infine, al *follow-up* è stato perso un numero di pazienti relativamente alto.

La presenza di allucinazioni visive durante la fase acuta di ricovero e di tentativi di suicidio non fatali o di sindrome depressiva durante il periodo post-dimissione sono associati ad un elevato rischio di suicidio, al contrario invece l'indipendenza finanziaria è stata associata ad una sua riduzione. Questo studio indica quindi che sia un miglioramento dei fattori protettivi che una diminuzione dei fattori di rischio potrebbero prevenire la morte per suicidio.

E' da sottolineare che la mortalità per suicidio nei pazienti esaminati era associata solo a sintomi relativi all'ultimo ricovero e non a quelli rilevati alla data indice di ammissione. Questo indica che, anche per pazienti con uso cronico di metanfetamina, il trattamento clinico dell'esacerbazione acuta ha un importante valore nella prevenzione del suicidio nella fase post-dimissione.

Parole chiave: rischio di suicidio, metanfetamina, studio caso controllo tipo *nested*.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

Kuo CJ, et al. Risk and Protective Factors for Suicide Among Patients With Methamphetamine dependence: A Nested Case-Control Study. *J Clin Psychiatry* 2011;72:487-493.

Valutazione comparativa tra amitriptilina e duloxetina nella neuropatia diabetica dolorosa

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

La gestione della neuropatia diabetica dolorosa (PDN) si basa su uno stretto controllo glicometabolico e sull'utilizzo di farmaci per alleviare il dolore. L'amitriptilina, noto antidepressivo triciclico, è raccomandato dall' *American Diabetes Association* come prima scelta per il trattamento della PDN anche se l'impiego delle dosi più alte è limitato dagli eventi avversi anticolinergici. Per il trattamento della PDN, la FDA ha approvato la duloxetina, un inibitore selettivo del reuptake di serotonina e noradrenalina. Tali farmaci attenuano i meccanismi del dolore persistente agendo sulle vie centrali di sensibilizzazione e di ipereccitabilità spinali e sopraspinali, migliorando la funzionalità e la qualità della vita dei pazienti con PDN.

Obiettivo del presente studio è quello di comparare l'efficacia e la sicurezza di duloxetina e amitriptilina, non essendo presenti in letteratura studi di comparazione tra i due farmaci che permettano di stabilire la terapia di prima linea per il trattamento della PDN.

Lo studio è un *trial* randomizzato, doppio cieco, *cross-over*, controllo-attivo, con titolazione opzionale della dose. Sono stati inclusi nello studio pazienti di entrambi i sessi, di età compresa tra 18 e 75 anni, affetti da diabete di tipo 2, che hanno praticato terapia ipoglicemizzante stabile nell'ultimo mese e che presentano PDN da almeno un mese. La PDN è stata valutata attraverso la scala analogica visiva (VAS) e sono stati arruolati nello studio i pazienti con un *pain score* >50%. La PDN è stata confermata dalla storia clinica dei pazienti, dallo score dei sintomi della neuropatia diabetica (DNS) >1 punto, dallo score dell'esame della neuropatia diabetica (DNE) >3 punti, della modifica dello score dei sintomi neuropatici (NSS) e dall'incremento della soglia al test della percezione vibratoria e del monofilamento.

I criteri di esclusione sono stati: pazienti con patologie rilevanti cliniche o psichiatriche instabili, pazienti con neuropatia da altre cause, disfunzioni renali (creatinina >132 µmol/L), malattia epatica (alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi superiori di tre volte i livelli normali), epilessia, malattia psichiatrica, ipertensione non controllata, neoplasie maligne, uso di sostanze d'abuso, soggetti che assumono anticonvulsivanti, antidepressivi, anestetici locali o oppioidi, donne in stato di gravidanza o in allattamento.

La durata dello studio è stata di 14 settimane. I pazienti eleggibili hanno effettuato un periodo di *run-in* di 2 settimane, durante il quale è stato sospeso qualunque trattamento praticato per la PDN. Dopo la randomizzazione nei 2 bracci (amitriptilina o duloxetina) il trattamento ha avuto una durata di 6 settimane, durante le quali è stato effettuato il *cross-over* con un periodo di *wash-out* di 2 settimane tra i due trattamenti. Il trattamento è stato iniziato alle dosi più basse di ciascun farmaco con valutazioni quindicinali del dosaggio. Sono stati utilizzati tre dosaggi ciascuno di amitriptilina (10, 25 o 50 mg/die la sera) o duloxetina (20, 40 o 60 mg/die la sera). Alla fine delle 14 settimane i pazienti hanno effettuato un periodo di *run-out* di 4 settimane durante il quale è stata valutata la risposta placebo in singolo cieco.

Lo studio è stato condotto tra Marzo 2009 e Aprile 2010. L' *endpoint* primario dello studio è stato la riduzione della mediana della valutazione del dolore dal basale valutata tramite VAS; riduzioni in VAS >50%, tra 25 e 50% e <25% sono state considerate rispettivamente buone, moderate o lievi. Sono stati inoltre valutati i miglioramenti nell'intensità del dolore ≥30% e ≥50%. L' *endpoint* secondario ha incluso la valutazione della neuropatia dolorosa tramite il McGill Pain Questionnaire* nella forma ridotta, la scala del dolore a 11 punti di Likert**, miglioramento del DNE score, DNS score, modifiche nell'NNS*** e nella scala Hamilton Rating**** per la depressione a 24 punti, cambiamenti nelle modalità del sonno, e una autovalutazione del paziente su qualunque cambiamento dal basale valutato tramite la scala dell'impressione globale dei cambiamenti (PGIC). Sono stati valutati, inoltre, gli eventi avversi

emersi durante il trattamento (TEAE) attraverso una valutazione clinica e di parametri di laboratorio.

Sono stati valutati 203 pazienti di cui 86 eleggibili, di questi 65 hanno superato il periodo di *run-in* di 2 settimane e sono stati randomizzati. Su un totale di 58 pazienti, 53 pazienti (91%) hanno completato lo studio, con una *compliance* superiore all'80%.

I precedenti trattamenti per il dolore neuropatico includevano l'uso di pregabalin nel 20% dei casi, amitriptilina 8% e duloxetina e gabapentina 2%.

I pazienti trattati con duloxetina hanno mostrato nel 59% (n=34) un buon miglioramento, nel 22% (n=13) un miglioramento moderato e nel 9% (n=5) un miglioramento lieve.

I pazienti trattati con amitriptilina hanno mostrato nel 55% (n=32) un buon miglioramento, nel 24% (n=14) un miglioramento moderato e nel 16% (n=9) un miglioramento lieve.

Sollievo dal dolore >30% è stato osservato nel 64% e nel 62% dei pazienti, mentre un miglioramento >50% è stato osservato nel 59% e nel 55% dei pazienti trattati, rispettivamente, con duloxetina e amitriptilina. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di efficacia tramite il McGill Pain Questionnaire e la scala di Likert.

Entrambi i trattamenti hanno dimostrato di alleviare il dolore in maniera significativa a 6 settimane ($p<0,001$) e di determinare un miglioramento nel sonno ($p<0,001$).

Sul totale della popolazione in studio 5, 14 e 30% dei pazienti ha preferito rispettivamente 20, 40 e 60 mg di duloxetina mentre 5, 22 e 9% dei pazienti ha preferito rispettivamente 10, 25 e 50 mg di amitriptilina in relazione al miglioramento del dolore e alla tollerabilità del farmaco. Numericamente più pazienti hanno preferito duloxetina rispetto ad amitriptilina ma con un risultato non statisticamente significativo (48% vs 36%, $p=0,18$).

L'incremento del dosaggio alle dosi più alte, 50 mg per amitriptilina e 60 mg per duloxetina, è stato osservato nel 48% (n=28) dei pazienti trattati con amitriptilina e nel 65% (n=38) di quelli trattati con duloxetina. Più pazienti hanno preferito il più alto dosaggio di duloxetina (n=17) paragonato a amitriptilina (n=5) con una differenza significativa ($p<0,02$).

TEAEs osservati sono stati simili nei 2 gruppi di trattamento. Con duloxetina si sono verificati un maggior numero di TEAEs lievi (tra i più comuni costipazione e sonnolenza), rispetto ad amitriptilina ($p<0,02$), ma per quest'ultima i TEAEs erano da moderati a severi, interessando il 51% dei pazienti contro il 24% ($p<0,01$) dei trattati con duloxetina; il più significativo è stato la presenza di bocca secca ($p<0,01$). La media dei livelli di emoglobina glicosilata (A1C) è migliorata da 8,2 a 7,8% ($p<0,01$). La mediana del VAS ha avuto un incremento da 26 (10-40) a 40 (20-54) alla fine della fase del *run-out* ($p<0,001$) e la durata media del *run-out* è stata di 21 ± 12 giorni.

Alla comparazione dell'efficacia e sicurezza tra duloxetina e amitriptilina i due farmaci hanno dato risultati sovrapponibili, anche se un maggior numero di pazienti ha preferito duloxetina rispetto ad amitriptilina, essendo l'uso di quest'ultima limitato da TEAEs maggiori per numero e intensità.

Lo studio è stato poi limitato dalla mancanza del braccio placebo, il quale avrebbe potuto migliorare la sensibilità nel sollievo dal dolore; inoltre durante la fase di *run-out* in cui è stato somministrato il placebo, si è verificata la ricomparsa del dolore nella maggior parte dei pazienti che hanno necessitato di ulteriori interventi terapeutici. Questo suggerisce che entrambi i farmaci in studio non agiscono sulla fisiopatologia della PDN.

La valutazione comparativa tra duloxetina e amitriptilina suggerisce che i due farmaci si sono dimostrati egualmente efficaci, sicuri e tollerabili nella gestione della neuropatia diabetica dolorosa. Una simile comparazione in uno studio multicentrico, utilizzando un campione più ampio, potrebbe dimostrare la superiorità di un farmaco rispetto all'altro.

Parole chiave: duloxetina/amitriptilina, neuropatia diabetica dolorosa, RCT *cross-over*.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimenti bibliografici

Harjot Kau, Debasish Hota, Anil Bhansali, Pinaki Dutta, et al. A Comparative Evaluation of Amitriptyline and Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy: A randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care*; Apr 2011; Vol. 34, ISS 4; p. 818. DOI:10.2337/dc10-1793.

In Italia l'amitriptilina è autorizzata per (classe A, ricetta RR): Depressione endogena. Fase depressiva della psicosi maniaco-depressiva. Depressione reattiva. Depressione mascherata. Depressione neurotica. Depressione in corso di psicosi schizofreniche. Depressioni involutive. Depressioni gravi in corso di malattie neurologiche o di altre affezioni organiche. Profilassi dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti.

*Mc Gill Pain Questionnaire (MPQ): classificazione di termini che descrivono differenti aspetti del dolore, suddivisi in tre classi maggiori, sensoriale, emotivo - affettiva, valutativa, e in sottoclassi che contengono un gruppo di parole considerate qualitativamente simili. Vi è aggiunta una scala analogica visiva, e un disegno di un corpo umano, visto davanti e dietro, per indicare la localizzazione. La sua forma ridotta consiste in 15 parole rappresentative della porzione riguardante la qualità sensoriale (11) e la qualità affettiva (4), scelte perché usate più frequentemente dai pazienti con vari tipi di dolore.

**Scala del dolore a 11 punti di Likert: si attribuiscono dei punteggi ad una serie di item che esprimono un atteggiamento positivo o negativo nei confronti del dolore (0=nessun dolore, 11=dolore lancinante).

***DNS score (score dei sintomi della neuropatia diabetica), DNE score (score dell'esame della neuropatia diabetica), NNS score (modifica dello score dei sintomi neuropatici): score di valutazione dell'esame neurologico in cui si attribuisce un punteggio in relazione alla valutazione della sensibilità vibratoria, tattile, dolorifica, dei riflessi osteo-tendinei, della frequenza muscolare e della misurazione della velocità di conduzione.

****Scala Di Hamilton Rating per la depressione a 24 punti: questionario a scelta multipla in cui ogni quesito ha 3-5 possibili risposte che aumentano in gravità e alle quali corrisponde un punteggio. Uno score <7 assenza di depressione, 8-17 depressione lieve, 18-24 depressione moderata, >25 depressione grave.

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dr.ssa Francesca Bedussi (Università di Brescia) Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott. ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott. Giulio Giustarini (Università di Pisa) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: webmaster@sifweb.org

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF
Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



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.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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