



Newsletter numero 113 del 01.12.2012

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

- Aumento del rischio di cancro alla vescica in seguito a terapia con pioglitazone in pazienti con diabete: una metanalisi
- Tolvaptan in pazienti con malattia policistica renale autosomica dominante (studio TEMPO 3:4)
- Sviluppo neurologico di bambini con esposizione prenatale a venlafaxina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o le cui madri avevano depressione non trattata
- Metformina comparata con insulina nella gestione del diabete mellito gestazionale: Studio clinico randomizzato.
- Uso di aspirina, mutazione PIK3CA e sopravvivenza al carcinoma colon-rettale
- Alemtuzumab vs interferon 1a come trattamento di prima linea per pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente (studio CARE-MS I): un trial clinico di fase III, randomizzato, controllato
- Alemtuzumab per pazienti con sclerosi multipla recidivante dopo terapia "disease-modifying": studio di fase III, randomizzato controllato (studio CARE-MS II)
- Un'aspirina al giorno può prevenire il cancro?

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Batteriemia persistente catetere-correlata positiva allo Staphylococcus Aureus dopo la rimozione del catetere venoso e terapia antimicrobica
- Fabbricazione di stent biofunzionali con specificità per cellule progenitrici endoteliali al fine di favorire la riendotelizzazione vascolare

Aumento del rischio di cancro alla vescica in seguito a terapia con pioglitazone in pazienti con diabete: una metanalisi
A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

È ormai ben accertato che il diabete di tipo 2 è associato ad un aumentato rischio di cancro alla vescica. Il pioglitazone, farmaco ipoglicemizzante orale agonista PPAR, pur non essendo un farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete, può venire utilizzato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per il controllo glicemico. Evidenze recenti suggeriscono che possa aumentare il rischio di cancro alla vescica; è stato, ad esempio, dimostrato che ratti maschi trattati con pioglitazone sviluppano tumore alla vescica rispetto a quelli trattati con placebo e alle femmine. I dati sul rischio relativo di sviluppo di tumore alla vescica in pazienti diabetici trattati con pioglitazone sono, tuttavia, limitati ed inconsistenti.

Scopo di questa metanalisi è stato quello di confrontare i dati disponibili in letteratura per esaminare l'effetto del pioglitazone sul rischio di sviluppo di cancro alla vescica in pazienti con diabete.

È stata condotta una metanalisi avvalendosi dei database Medline e Embase per identificare gli studi condotti sull'argomento. Le parole chiave utilizzate sono state: pioglitazone, cancro, tumore, tumore alla vescica e carcinoma a cellule transizionali. La ricerca è stata ristretta agli studi sugli uomini e, per gli articoli più validi, sono state analizzate anche le referenze. Rientravano nei criteri di inclusione quegli studi che riportavano informazioni sulla numerosità campionaria, sull'effetto stimato e il corrispondente intervallo di confidenza al 95% per questi parametri. I dati sono stati analizzati da 2 investigatori indipendenti che hanno estrapolato i dati relativi a: anno di pubblicazione, disegno dello studio, sito dello studio, popolazione e numerosità, lunghezza del follow-up e altre variabili. La misura utilizzata per valutare l'associazione tra gli studi è stata quella del rischio relativo (RR).

Delle 831 citazioni trovate, sono stati ritenuti eleggibili 11 studi, ridotti poi a 5, in quanto alcuni erano ripetizioni di studi già pubblicati o non avevano i criteri di inclusione. I 5 studi comprendevano un totale di 2.350.908 pazienti diabetici. Uno studio è stato svolto negli USA, uno in Francia, uno ha coinvolto 19 Stati Europei e due sono stati condotti in Cina.

Quattro studi hanno analizzato l'associazione tra pioglitazone e cancro alla vescica in pazienti con diabete di tipo 2, mentre il quinto ha reclutato soggetti con diabete di tipo 1 e 2.

È stato osservato che il trattamento con pioglitazone è associato ad un rischio significativamente maggiore di tumore alla vescica tra i pazienti diabetici rispetto a quelli non trattati (RR comune: 1,17; [95% IC 1,03–1,32] $p = 0,013$). Non sono emerse evidenze per la presenza di una significativa eterogeneità tra gli studi esaminati ($p = 0,61$) e per la presenza di bias rilevati dall'analisi. Dopo l'esclusione di uno studio che non aveva corretto i risultati per alcune variabili associate al cancro alla vescica, sono state riportate 4645 diagnosi di cancro alla vescica nel follow-up su un totale di 2.345.670 pazienti con diabete. L'associazione tra pioglitazone e il rischio di tumore rimaneva comunque significativa (RR=1,16; [95% IC 1,03–1,32]; $p = 0,016$).

Una durata della terapia inferiore a 12 mesi non è risultata associata ad un aumento del rischio (RR=0,96; [95% IC 0,81–1,15]; $p = 0,674$), mentre lo sono le terapie di 12-24 mesi (RR=1,34; [95% IC 1,08–1,66] $p = 0,003$) e quelle superiori a 24 mesi (RR=1,38; [95% IC 1,12–1,70]; $p = 0,003$).

Non sono state riscontrate associazioni tra pioglitazone e rischio di tumore alla vescica per dosi cumulative <10,500 mg (RR=1,10; [95% IC 0,91–1,33]; $p = 0,322$). Benché non significativo, è stato osservato un aumentato rischio per i soggetti con dose cumulativa tra 10,501 mg e 28,000 mg (RR=1,20; [95% IC 0,97–1,48]; $p = 0,092$). Esiste, inoltre, una relazione dose-risposta con un rischio significativo per dosi cumulative >28,000 mg (RR=1,58; [95% IC 1,12–2,06]; $p = 0,001$).

È importante sottolineare che l'effetto stimato era omogeneo fra i diversi studi, anche con disegni diversi, dando forza quindi all'associazione tra uso di pioglitazone e rischio di sviluppare cancro alla vescica.

Il meccanismo molecolare responsabile del potenziale cancerogenico del pioglitazone per il cancro alla vescica non è ancora completamente conosciuto, anche se tale effetto si è osservato anche in animali da esperimento.

I risultati della metanalisi mostrano che il trattamento con pioglitazone per oltre 12 mesi è associato ad un aumentato rischio di tumore alla vescica nei pazienti diabetici.

I punti di forza della metanalisi sono rappresentati dal numero di pazienti inclusi, dal fatto di aver calcolato dagli studi analizzati la durata complessiva e la dose cumulativa di esposizione. Tra i limiti riportati dagli autori: i) alcune informazioni sull'utilizzo del pioglitazone sono state raccolte in alcuni studi in modo retrospettivo; ii) non sono noti il tipo patologico e l'esatto sito del tumore; iii) alcuni studi di coorte non hanno riportato alcune variabili note correlate al cancro alla vescica come l'abitudine al fumo e l'esposizione nell'ambiente di lavoro; iv) per alcuni studi non sono state riportate informazioni complete per dose e durata cumulative o se fossero presenti altri trattamenti; v) non possono essere esclusi bias di pubblicazione.

Parole chiave: pioglitazone, cancro alla vescica, metanalisi

Riferimento bibliografico:

Zhu Z. et al. A Increased risk of bladder cancer with pioglitazone therapy in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diab Res Clin Pract*, 2012, 159-163.

Tolvaptan in pazienti con malattia policistica renale autosomica dominante (studio TEMPO 3:4)

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La malattia policistica renale autosomica dominante, conosciuta come rene policistico, è la malattia ereditaria renale più comune e la quarta causa principale di insufficienza renale cronica a livello mondiale. Studi su modelli animali hanno evidenziato che l'ormone antidiuretico arginina-vasopressina e il suo secondo messaggero adenosina 3,5-monofostato ciclico (APM ciclico) promuovono la proliferazione di cisti renali e la secrezione del fluido luminale. La soppressione del rilascio di vasopressina, attraverso l'assunzione di un'elevata quantità di acqua, l'eliminazione a livello genetico di vasopressina e il blocco del recettore della vasopressina V₂, hanno un effetto protettivo sulla funzione renale e riducono le crescita delle cisti. Sulla base di studi preclinici, il tolvaptan* è stato approvato per il trattamento della iponatremia diluzionale e del sovraccarico di volume nell'insufficienza cardiaca.

I risultati di un recente studio clinico (Higashihara E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2499-507) che dimostravano l'efficacia del tolvaptan nel rallentare l'aumento del volume totale dei reni (1,7% vs. 5,8% per anno, P<0,001) e il peggioramento del tasso di filtrazione glomerulare (GFR -0,71 vs. 2,1 ml/min/1,73 m² di superficie corporea per anno, P=0,01) sono stati messi in discussione alla luce di numerose limitazioni.

Lo scopo dello studio TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes) 3:4 è valutare l'efficacia e la sicurezza di tolvaptan nel ridurre il volume dei reni e il declino della funzione renale in pazienti affetti da rene policistico.

TEMPO 3:4 è uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato da placebo, multicentrico, realizzato in 129 centri in tutto il mondo, che ha arruolato pazienti di età compresa tra 18 e 50 anni con una diagnosi di rene policistico, un volume totale dei reni pari ad almeno 750 ml – stimato tramite risonanza magnetica nucleare – e una clearance della creatinina < 60 ml, tramite formula di Cockcroft-Gault**.

Nel periodo Gennaio 2007 – 2009, i pazienti arruolati sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere tolvaptan o placebo e stratificati secondo lo stato di ipertensione (presente/assente), la clearance della creatinina (>80 vs < 80 ml/minuto), il volume totale dei reni (<1000 vs > 1000 ml) e l'area geografica. Il trattamento prevedeva una dose iniziale giornaliera di 45 mg al mattino e 15 mg al pomeriggio, con un incremento settimanale a 60 e 30 mg, rispettivamente, e, in seguito, fino a 90 mg e 30 mg, in accordo alla tollerabilità riportata dal paziente. Durante

i 36 mesi di studio, i pazienti assumevano la massima dose tollerata; coloro che non avevano tollerato nemmeno la minima dose sono stati monitorati per telefono. L'aderenza al trattamento, confermata dal paziente stesso, consisteva nel conteggio del numero di pillole. Non era consentito l'uso di un farmaco diuretico o di un farmaco inibitore dell'isoforma enzimatica del citocromo P-450, CYP3A4, a causa del loro rispettivo effetto sulla produzione di urina e sui livelli plasmatici di tolvaptan. Le valutazioni cliniche, che prevedevano la visita medica, la misurazione delle funzioni vitali, l'elettrocardiogramma ed le analisi di sangue e urine, sono state effettuate al basale, alla randomizzazione, ogni settimana al momento dell'aumento della dose, ogni 4 mesi (in Giappone ogni mese) e per due volte tra la 1° e la 6° settimana al termine del trattamento. La clearance plasmatica è stata calcolata in un laboratorio centralizzato e la risonanza magnetica nucleare (RMI) è stata effettuata al basale, a 12, 24 e 36 settimane; per quelli che non hanno completato lo studio, la RMI è stata effettuata tra le due settimane precedenti o successive all'interruzione. L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione percentuale annua del volume totale dei reni (una misura della crescita delle cisti renali), mentre quello composito secondario consisteva in una combinazione di eventi caratterizzanti la progressione clinica del rene policistico: il peggioramento della funzione renale; la comparsa di dolore renale con necessità di trattamento farmacologico o invasivo; il peggioramento dell'ipertensione (valutato come lo switch tra le due categorie di stratificazione dello stato ipertensivo o la necessità di un aumento della terapia antiipertensiva) e della albuminuria. Un ulteriore endpoint secondario era la velocità di peggioramento della funzione renale misurata tramite la caduta del reciproco della creatinina plasmatica.

Dei 1445 pazienti che rispondevano ai criteri di eleggibilità, 1157 (80%) hanno completato i periodi di trattamento (il 77% tra i 961 pazienti randomizzati a tolvaptan e l'86% tra quelli assegnati a placebo). L'aderenza al trattamento era oltre il 90% in 845 pazienti (88%) trattati con tolvaptan ad una dose giornaliera media di 95 mg. In particolare, 404 pazienti assumevano un dosaggio alto (120 mg), 157 un dosaggio medio (90 mg) e 179 un dosaggio basso (60 mg). Nell'analisi degli endpoint primari di efficacia sono stati inclusi 1307 pazienti (su 1445) ed esclusi 138, a causa di interruzione dello studio e mancanza di follow-up di RMI. Nei tre anni di studio, il volume totale dei reni era aumentato del 2,8% annuo (IC 95% 2,5-3,1) con tolvaptan rispetto al 5,5% annuo (5,1-6,0) con placebo, implicando quindi che il tolvaptan comportava una riduzione di 2,7 punti percentuali annui del tasso di crescita del rene ($p < 0,001$). Il modello delle analisi ripetute ha confermato i risultati dell'analisi primaria, indicando una differenza di -9,2 punti percentuale, che rappresentava un'efficacia del 49,2% nell'analisi intention-to-treat, con un effetto maggiore osservato nel primo anno di trattamento rispetto al secondo. Anche le analisi stratificate tra i diversi sottogruppi (sexo, età, volume totale dei reni al basale, clearance della creatinina al basale e stato dell'ipertensione), hanno confermato l'efficacia del tolvaptan sulla riduzione del volume renale totale. Relativamente al singolo endpoint secondario, il coefficiente angolare della funzione renale misurata come il reciproco della clearance plasmatica, calcolata dalla fine dell'aumento della dose ai 36 mesi, era favorevole per il tolvaptan (slope $-2,6 \text{ mg/ml}^{-1}$ per tolvaptan rispetto a $-3,8 \text{ mg/ml}^{-1}$ per placebo), indicando un aumento della funzione renale annuale di $1,2 \text{ mg/ml}^{-1}$ (IC 95% 0,6-1,8; $p < 0,001$). Il modello delle analisi ripetute ha mostrato un effetto positivo significativo del tolvaptan dal primo anno di trattamento con un incremento nei due anni successivi. L'efficacia del tolvaptan sulla funzione renale sono stati confermati anche dalle analisi stratificate tra i diversi sottogruppi. Per quanto riguarda la progressione clinica della malattia, dall'analisi dell'endpoint composito secondario è emerso che il tolvaptan riduce significativamente il rischio di eventi correlati al rene policistico (44 vs. 50 eventi; HR = 0,87 per 100 anni persona; 0,78-0,97; $p = 0,01$). Specificamente, è il risultato di una riduzione del 61% del rischio di peggioramento della funzionalità renale (HR = 0,39; 0,26-0,57; $p < 0,001$) e del 36% dell'intensificazione del dolore renale (HR = 0,64; 0,47-0,89; $p = 0,007$). Non è emersa alcuna efficacia del tolvaptan sull'ipertensione e sull'albuminuria.

Relativamente agli eventi avversi, un numero maggiore di pazienti trattati con tolvaptan ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi rispetto a quelli trattati con il placebo (15,4% vs. 5,0%, rispettivamente). Gli eventi avversi più comuni associati al trattamento con tolvaptan sono correlati al suo effetto aquaretico (sete, poliuria, nicturia e polidipsia), mentre quelli più comuni nei pazienti trattati con placebo sono attribuibili alla malattia stessa (dolore renale, ematuria, infezioni del tratto urinario e dolore al rachide). Dolore al petto e mal di testa

si sono verificati con maggior frequenza nel gruppo con tolvaptan rispetto a quello placebo, tuttavia gli unici due episodi di infarto del miocardio e un episodio di emorragia subaracnoidea si sono manifestati nel gruppo placebo. Le anomalie di laboratorio più comuni nei pazienti trattati con tolvaptan riguardavano incrementi di sodio (4,0% vs 1,4%), acido urico (6,2% vs 1,7%) e aumenti significativi dei livelli delle transaminasi epatiche di ALT o AST (4,7% vs 1,7%).

In pazienti con il rene policistico, il trattamento di tre anni con tolvaptan è associato ad un rallentamento del volume renale e del declino funzionale e ad una riduzione del rischio di complicazioni della patologia. L'efficacia è maggiormente pronunciata nel primo anno di trattamento. Tuttavia, il trattamento non è immune da eventi avversi come le alterazioni plasmatiche di acido urico e di sodio e quelle delle transaminasi epatiche, che richiedono quindi un attento monitoraggio.

Sono stati evidenziati alcuni limiti. Al fine di garantire il mascheramento dello studio, i pazienti di entrambi i gruppi sono stati invitati a mantenere una buona idratazione ed evitare la sete. In effetti, un numero sostanziale di pazienti nel gruppo placebo ha riportato poliuria (17,2%) e nicturia (13,0%). La soppressione del rilascio di vasopressina nel gruppo placebo può aver portato ad una sottostima dell'efficacia di tolvaptan e può spiegare il fatto che nel gruppo placebo di questo studio è stato osservato un tasso di crescita del rene più basso di quello dei gruppi di controllo di precedenti studi sul rene policistico. Inoltre, nonostante siano stati arruolati pazienti con una funzione renale quasi normale, molti di questi già presentavano ipertensione al basale, limitando così la capacità di rilevare un potenziale effetto benefico del tolvaptan sullo sviluppo o sulla progressione dell'ipertensione.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea la rilevanza dello studio ai fini di introdurre una cura per il rene policistico, ma non senza sollevare alcune criticità. Anzitutto, restano dubbi sulla totale mancanza di efficacia sull'ipertensione e sull'albuminuria, in quanto il tolvaptan comporterebbe miglioramenti strutturali piuttosto che funzionali. Inoltre, è da chiarire quali popolazione potrebbero beneficiare del trattamento, se la maggioranza dei pazienti con rene policistico o solo quelli ad alto rischio di progressione di insufficienza renale terminale. Infine, l'effetto avverso aquaretico del tolvaptan potrebbe mettere in discussione l'uso del farmaco stesso soprattutto in quei pazienti con malattia a lenta progressione per i quali sarebbe favorevole invece optare per un trapianto renale prima della dialisi.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Otsuka Pharmaceuticals e Otsuka Pharmaceutical Development and Commercialization.

Parole chiave: tolvaptan, rene policistico, studio di fase III.

Riferimenti bibliografici:

Torres V, et al, for the TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Engl J Med* 2012; DOI: 10.1056/NEJMoa1205511

Wüthrich RP and Mei C. Aquaretic treatment in polycystic kidney disease. *New Engl J Med* 2012; DOI: 10.1056/NEJMe1211857.

Note:

*Il tolvaptan è in commercio in Italia per il trattamento di pazienti adulti con iponatremia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

**Per una corretta interpretazione del livello di creatinemia si ricorre alla formula di Cockcroft-Gault (VFG, velocità di filtrazione glomerulare):

$$\text{VFG maschile} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso}}{72 \times \text{creatinina sierica}}$$

$$\text{VFG femminile} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso}}{72 \times \text{creatinina sierica}} \times 0.85$$

Sviluppo neurologico di bambini con esposizione prenatale a venlafaxina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o le cui madri avevano depressione non trattata

A cura della Dr.ssa Laura Franceschini

La decisione di intraprendere una terapia farmacologica per la depressione durante la gravidanza comporta una valutazione dei potenziali rischi teratogeni dei farmaci antidepressivi e degli effetti negativi della depressione materna sia per la madre che per il feto. La venlafaxina, un inibitore della ricaptazione della noradrenalina, insieme agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono i farmaci più comunemente prescritti per la depressione in gravidanza. Questi farmaci sono in grado di attraversare la placenta e possono quindi agire a livello fetale. Anche la depressione materna non trattata è associata a esiti avversi quali complicanze ostetriche, mortalità natale, nascite premature, ritardi di crescita, malformazioni, deficit cognitivi e psicopatologia.

Lo scopo di questo studio di coorte è stato quello di valutare le abilità neurocognitive e comportamentali dei bambini con esposizione prenatale a venlafaxina, SSRI o le cui madri avevano una depressione non trattata.

I partecipanti sono stati reclutati prospetticamente dai dati del programma Motherisk presso l'Hospital for Sick Children a Toronto. Questo database contiene informazioni su donne gravide che hanno richiesto una consulenza sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza, tra cui antidepressivi e altri farmaci non teratogeni.

Sono stati selezionati 3 gruppi di donne affette da sindrome depressiva: donne che hanno assunto venlafaxina durante la gravidanza (gruppo 1), donne che hanno assunto SSRI, sempre durante la gravidanza (gruppo 2), e donne che hanno interrotto la terapia farmacologica prima del concepimento (gruppo 3). Il gruppo 4 consisteva in donne gravide, sane e non depresse che si erano rivolte a Motherisk per informazioni sull'esposizione a farmaci non teratogeni (ad es, paracetamolo). Da queste chiamate, sono state selezionate quelle che avevano fornito il consenso, con anamnesi negativa per patologie psichiatriche. Sono state escluse: madri esposte a politerapia per depressione o esposte a teratogeni noti (ad esempio, farmaci antiepilettici), madri con storia di abuso di sostanze, o con altre comorbidità psichiatriche (es. schizofrenia), bambini prematuri (meno di 37 settimane di gestazione), madri e/o bambini con condizioni mediche estranee ad un'esposizione in utero che potevano influenzare i risultati cognitivi (ad esempio, trauma cranico post-natale, encefalite) e madri e/o bambini con una scarsa padronanza della lingua.

Al momento del primo contatto con Motherisk durante la gravidanza, sono state raccolte informazioni sulla storia medica, genetica e ostetrica della madre. Le informazioni sul decorso della gravidanza, su eventuali variazioni farmacologiche, esiti perinatali, allattamento al seno sono state accertate attraverso una telefonata di follow-up di routine da parte di Motherisk da 6 a 9 mesi dopo il parto. Sono state reperite informazioni anche in merito alla gravità, al decorso e al trattamento della depressione al momento della valutazione del bambino, al fine di identificare potenziali variabili predittive o di confondimento. Gli episodi depressivi sono stati definiti in base ai criteri del DSM-IV e sono stati diagnosticati dallo psichiatra della madre. Sono state incluse solo donne depresse che hanno ricevuto terapia farmacologica prima o durante la gravidanza. La gravità della depressione in gravidanza e di ogni episodio depressivo dopo il parto è stata valutata con una scala analogica visiva a 10 punti. I sintomi della depressione materna al momento del test del bambino sono stati valutati utilizzando la Center for Epidemiologic Depression Scale*. Sono state poi raccolte misurazioni antropometriche come altezza, peso e circonferenza cranica per ogni bambino, oltre ad una relazione scritta sulle condizioni di salute del bambino redatta dal pediatra. Uno psicometrista ha testato, in cieco, singolarmente tutti i bambini utilizzando una batteria di test psicologici standardizzati adatti alla loro età. L'intelligenza dei bambini (espressa in 3 diversi punteggi) è stata valutata con la Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-3rd ed**. I profili comportamentali sono stati valutati utilizzando la Child Behavior Checklist e Conners' Parent Rating Scale[§], entrambe compilate dalla madre. L'intelligenza della madre (valutata con la Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence full-4 IQ°), le condizioni socio-economiche dei genitori (misurate con

l'Hollingshead Four-Factor Index of Social Status[#]), e il reddito familiare sono stati valutati come potenziali fattori di confondimento o predittori.

Dal 2001 al 2006, 608 donne hanno telefonato al Motherisk per una consulenza su terapie antidepressive; tra queste, 381 non soddisfacevano i criteri di inclusione, inoltre, 17 donne che avevano assunto venlafaxina in gravidanza, 19 SSRI e 13 non trattate hanno rifiutato il consenso, o non sono più state contattabili. Sono state testate 62 coppie madre-figlio nei gruppi 1 e 2, 54 nel gruppo 3 e 62 nel gruppo 4. Il gruppo 2 includeva: 11 donne esposte a sertralina, 20 a paroxetina, 15 a citalopram, 15 a fluoxetina, e una a fluvoxamina. Il dosaggio giornaliero di venlafaxina variava tra 0,25-3,75 mg; per gli SSRI tra 0,40-4,00 mg.

Delle 124 donne esposte agli antidepressivi, 81 lo sono state per tutta la gravidanza, 21 solo nel primo trimestre, 4 nel primo e nel secondo, 2 solo nel secondo, 11 nel secondo e terzo e 5 nel terzo. La durata mediana dell'uso di antidepressivi durante la gravidanza era di 30 settimane (range: 4-42 settimane). Le caratteristiche demografiche materne e i QI erano simili tra tutti e 4 i gruppi.

Al momento del test, donne appartenenti ai gruppi 1, 2 e 3 avevano avuto episodi di depressione per un periodo di tempo simile; tuttavia, le donne nel gruppo 3 hanno ricevuto terapia farmacologica per un periodo più breve rispetto a quelli dei gruppi 1 e 2, anche se la differenza era significativa solo per il gruppo 1. Non vi era alcuna differenza significativa fra i 3 gruppi in termini di comorbidità (ad es. ansia, mania, e sintomi ossessivo-compulsivi).

Donne appartenenti al gruppo 3 avevano sperimentato una depressione più severa durante la gravidanza rispetto a quelle trattate con la venlafaxina o SSRI, con una differenza significativa tra i gruppi 1 e 3. Al momento del test, tutte le donne affette da depressione avevano punteggi simili al CES-D. Un episodio depressivo durante il primo anno successivo al parto è stato vissuto dal 79,6% delle donne nel gruppo 3; 50,0% di quelle nel gruppo 1, 66,1% del gruppo 2 e 3,2% nel gruppo 4 ($p < 0,001$). Delle donne nel gruppo 3, il 72,2% ha iniziato una terapia farmacologica per la depressione entro l'anno.

I bambini non differivano in età gestazionale e peso alla nascita tra i 4 gruppi di mamme e i figli di donne appartenenti al gruppo 4 avevano avuto un numero inferiore, anche se non statisticamente significativo, di complicanze neonatali. Tra i bambini esposti agli antidepressivi, l'11,3% ha ricevuto una diagnosi di scarsi segni di adattamento neonatale (definito da nervosismo, tachipnea, scarso tono, difficoltà respiratorie, pianto debole o assente, e/o desaturazione durante l'allattamento). Tutti i bambini avevano misure antropometriche simili.

I risultati dei test di intelligenza dei bambini non hanno rivelato differenze statisticamente significative in nessuno dei 3 ambiti del QI tra il gruppo 3 e i bambini esposti a venlafaxina e SSRI. I bambini del gruppo 4 avevano punteggi significativamente più alti sia del QI globale che verbale rispetto a quelli dei gruppi 1 e 2 e un punteggio notevolmente superiore di QI prestazionale rispetto ai bambini del gruppo 2. In tutti i gruppi, le femmine avevano valori significativamente più alti su tutte e tre le misure di QI rispetto ai maschi.

I bambini con esposizione all'antidepressivo solo nel primo trimestre avevano QI simili a quelli dei bambini che sono stati esposti per tutta la gravidanza (QI globale medio: 103 e 105, rispettivamente; QI verbale: 106 e 107; QI prestazionale: 99 e 103). I QI dei bambini con scarsi segni di adattamento neonatale non erano diversi da quelli degli altri bambini esposti agli antidepressivi. I bambini dei gruppi 1, 2 e 3 avevano più problemi comportamentali clinicamente significativi come valutato dalla Child Behavior Checklist (punteggio totale >64) e dalla Conners' Parent Rating Scale e DSM-IV (punteggio totale >65). Tra i bambini esposti agli antidepressivi, problemi di comportamento clinicamente significativi (valutati con le Child Behavior Checklist e Conners' Parent Rating Scale) sono stati 2 volte più frequenti nei bambini con segni di scarso adattamento neonatale rispetto agli altri bambini esposti agli antidepressivi (14,3-21,4% rispetto al 6,5-11,4%).

Non è stata trovata alcuna correlazione significativa tra la dose o la durata del trattamento antidepressivo durante la gravidanza e gli esiti cognitivi e comportamentali ($r=0,01-0,12$ per dose, $r=-0,08-0,14$ per durata del trattamento). È stata trovata una correlazione negativa tra la durata del trattamento antidepressivo e la gravità della depressione in gravidanza ($r=-0,23$, $N=124$, $p=0,01$).

Analisi di regressione hanno rivelato che il QI materno era un predittore significativo per tutte e 3 le misure del QI del bambino e anche il sesso del bambino sembra predire in modo significativo il QI, sia globale che verbale. Il dosaggio e la durata della terapia farmacologica durante la gravidanza, la severità della depressione materna durante la gravidanza e l'età del

bambino al momento del test non erano predittori significativi dei risultati cognitivi in questi modelli.

La differenza tra il QI globale della madre e quello del bambino è predittivo solamente dal QI materno. Il sesso del bambino, la sua età al momento del test, la dose e la durata dell'esposizione all'antidepressivo durante la gravidanza e la severità della depressione durante la gravidanza e al momento del test non sembrano essere predittori dell'outcome.

I punteggi della Child Behavior Checklist erano predittivi in maniera statisticamente significativa della gravità della depressione materna durante gravidanza e al momento del test.

Anche il punteggio totale alla Conners' Parent Rating Scale era stato predittivo sulla base della gravità della depressione materna durante la gravidanza e al momento del test, mentre il punteggio totale per i sintomi del DSM IV era stato predittivo soltanto sulla base della severità della depressione materna durante la gravidanza.

Sono inoltre state testate altre interazioni tra gravità della depressione materna durante la gravidanza con ciascuna delle altre misure incluse nel modello, ma nessuna di queste interazioni è risultata statisticamente significativa.

I punti di forza di questo studio sono le accurate informazioni raccolte relative ai fattori di rischio in gravidanza e la raccolta dei dati a 6-9 mesi dopo il parto; inoltre i criteri di inclusione ed esclusione erano estremamente chiari, le valutazioni neuropsicologiche mascherate e i test psicologici utilizzati erano tutti strumenti validati e standardizzati. La presenza di un gruppo di confronto di soggetti depressi non trattati farmacologicamente inoltre è servito per discriminare gli effetti della depressione materna dagli effetti potenzialmente teratogeni dei farmaci. I limiti dello studio invece stanno nell'aver incluso valutazioni materne self-reported riguardo la loro stessa depressione in gravidanza e valutazioni dei problemi di comportamento del bambino attraverso questionari compilati dalla madre che potevano però essere stati inficiati dall'umore di chi compilava. I bambini, inoltre, sono stati valutati in un'unica occasione, fatto anche questo che potrebbe limitare il valore dei risultati: è noto infatti che i modelli di comportamento, disturbi dell'adattamento e valori di QI, possono variare nel tempo.

Lo studio non dimostra un effetto diretto dei farmaci antidepressivi sulle capacità intellettuali o comportamentali dei bambini. Piuttosto, è emerso che la depressione non trattata è associata ad un alto rischio di depressione materna post parto e che l'esposizione fetale e infantile alla depressione materna sono predittori significativi di problemi comportamentali del bambino.

Nell'editoriale di accompagnamento si sottolinea l'importanza di questo studio che si occupa della diatriba ancora per lo più irrisolta se il trattamento con farmaci antidepressivi delle madri durante la gravidanza sia un beneficio o meno per la prole.

La maggior parte degli studi che riguardano questo tema si sono concentrati sui rischi di malformazioni neonatali e di sindrome da sospensione dopo il parto (nota anche come sindrome di astinenza neonatale o adattamento). Nel corso degli ultimi 5 anni sono state pubblicate diverse linee guida, dalla American Psychiatric Association, dall'American College of Obstetricians and Gynecologists, dal Great Britain's National Institute for Health and Clinical Excellence, dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network e dal Black Dog Institute of Australia e tutte si concludevano con un invito alla cautela, cioè che la decisione di utilizzare tali farmaci durante la gravidanza dovesse tener conto di ogni possibile rischio associato all'utilizzo di antidepressivi in questo particolare periodo.

Il monitoraggio di malformazioni specifiche e/o sindromi di astinenza neonatale dell'antidepressivo si basa su una sorveglianza retrospettiva caso-controllo, con dei limiti evidenti.

Sulla base di dati recenti del Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, il rischio, negli Stati Uniti, di gravi difetti strutturali alla nascita è di circa il 3% di tutte le nascite e, ad oggi, non vi è alcun dato che suggerisca che l'uso di antidepressivi durante la gravidanza aumenti tale rischio (che per la popolazione generale è del 2-3%), né esiste prova certa che indichi precisi difetti organo-specifici. L'unica eccezione sono i report che suggeriscono un aumentato rischio di difetti del setto atrio associati all'uso precoce in gravidanza di paroxetina.

Più di recente, alcuni studi hanno esaminato gli effetti dell'esposizione agli antidepressivi durante la gravidanza sui punti cardine dello sviluppo dei figli: questi comprendono sia test per le funzioni cognitive e comportamentali in bambini in età prescolare e di follow-up a lungo

termine nell'adolescenza e nell'età adulta. Nessuno di questi suggerisce un impatto negativo significativo.

D'altro canto, è invece ampiamente dimostrato che l'ansia, la depressione, e lo stress durante la gravidanza, soprattutto nelle prime fasi di gestazione, possono avere effetti negativi sulla maturazione fetale, sulle prestazioni cognitive durante l'infanzia, sull'apprendimento e sulla memoria nei bambini di 6-8 anni di età.

In questo lavoro, i dati di Nulman e colleghi sugli effetti dell'esposizione prenatale a venlafaxina, SSRI e depressione materna, non mostrano un effetto dei farmaci antidepressivi sulle capacità intellettuali o comportamentali dei bambini. È invece stato dimostrato che la depressione materna non trattata è associata ad un rischio più elevato per depressione post-partum e che l'esposizione prenatale e infantile alla depressione materna è associata a problemi comportamentali nella prole e può aumentare il rischio a lungo termine psicopatologia.

Lo stesso gruppo di autori è stato il primo a pubblicare, 10 anni fa, risultati che ricalcavano le stesse linee: in uno studio prospettico e controllato Nulman e colleghi (Nulman I et al. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1889–1895) avevano concluso che l'esposizione ad antidepressivi triciclici o fluoxetina durante la gestazione non era associata né a scarse capacità cognitive né a problemi di linguaggio o di temperamento di bambini in età prescolare e scolare, considerando che la depressione materna è invece associata ad uno sviluppo cognitivo più povero e ad un ritardo nell'acquisizione del linguaggio.

Conclude affermando che indipendentemente da questa prospettiva incoraggiante, gli operatori sanitari devono comunque tenere presente che nella prescrizione di una terapia antidepressiva in gravidanza l'indicazione deve essere convincente: non solo è fondamentale stabilire una diagnosi di asse I, ma è anche importante valutare il grado di difficoltà e il peso della malattia per la donna la sta vivendo. È inoltre fondamentale discutere con la paziente sui pro e i contro di una terapia antidepressiva durante la gravidanza anche sulla base delle più recenti dati disponibili.

Parole chiave: depressione materna, sviluppo neuropsicologico infantile, studio di coorte.

Conflitto d'interesse: Lo studio è stato in parte finanziato da Wyeth-Ayerst Canada.

Riferimento bibliografico:

Nulman I, et al. Neurodevelopment of Children Following Prenatal Exposure to Venlafaxine, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, or Untreated Maternal Depression. *Am J Psychiatry* 2012; 169:1165–1174

Nulman I, et al. Prenatal Exposure to Antidepressants: How Safe Are They? *Am J Psychiatry* 2012; 169:1130–1132.

Note:

* CES-D, scala self-reported a 20 punti progettata per misurare i sintomi della depressione: ha un punteggio da 0 a 60, con valore soglia di 16 che rappresenta una sintomatologia depressiva clinicamente significativa.

** la Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-3rd ed** raccoglie i dati relativi a: QI generale, che rappresenta il funzionamento intellettuale globale; QI verbale, che rappresenta la capacità di ragionamento e di comprensione verbale e QI prestazionale, che rappresenta la capacità di ragionamento fluido, elaborazione spaziale e integrazione visivo-motoria.

§ La Child Behavior Checklist fornisce punteggi su 3 fattori principali: problemi internalizzati (comportamenti depressi e comportamenti introversi), problemi esternalizzati (comportamenti aggressivi e comportamenti delinquenti), e problemi totali, che riassume entrambi. La Conners' Parent Rating Scale sono stati utilizzati per valutare disturbi da deficit di attenzione/iperattività e altri sintomi del DSM-IV.

° La Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence full-4 Iqè una scala creata per misurare l'intelligenza negli adulti e negli adolescenti/giovani. Nel 2008 è stata pubblicata la IV edizione (WAIS-IV) è composto da 10 test e 5 sub-test e valuta diversi aspetti quali, per esempio, la comprensione verbale, la percezione esterna, la working memory e la velocità di elaborazione delle informazioni.

L'Hollingshead Four-Factor Index of Social Status misura lo stato socioeconomico della famiglia tramite degli indici di status sociale pubblicati da Hollingshead nel 1975.

**Metformina comparata con insulina nella gestione del diabete mellito gestazionale:
Studio clinico randomizzato
A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra**

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è definito come qualsiasi grado di intolleranza al glucosio insorto o individuato per la prima volta durante la gravidanza. Il GDM è associato ad un incremento del rischio di diverse complicanze materne e perinatali. Tradizionalmente, la terapia insulinica è considerata lo standard per le donne con GDM che non presentano un controllo ottimale con la dieta e l'attività fisica, tuttavia il suo utilizzo può risultare difficile a causa della necessità di iniezioni multiple e per il rischio di ipoglicemia e aumento di peso. La metformina è un'alternativa che si è dimostrata efficace, con un miglioramento della resistenza insulinica periferica e la diminuzione della gluconeogenesi epatica, non determinando aumento di peso o ipoglicemia. Tuttavia, le incongruenze nei risultati clinici e la mancanza di dati sufficienti sul confronto tra i rischi e i benefici della metformina nel trattamento del GDM hanno reso difficile trarre conclusioni definitive.

Obiettivo dello studio è valutare l'effetto della metformina e dell'insulina sul controllo glicemico e comparare gli outcome in donne con GDM.

Questo è uno studio randomizzato, singolo cieco, controllato, condotto tra Dicembre 2010 e Gennaio 2012. Tutte le donne in gravidanza che hanno ricevuto cure prenatali presso la clinica ostetrica sono state screenate attraverso il Glucose Challenge Test (GCT)*. Le pazienti con un livello di glicemia ad 1 h ≥ 130 mg/dl sono state poi sottoposte al test di tolleranza con 100 mg di glucosio a 3 h (GTT, Glucose Tolerance Test). Un totale di 172 donne in gravidanza di età compresa tra 18 e 40 anni e con un'età gestazionale tra la 20^a e la 34^a settimana, che non presentavano una glicemia a digiuno (FBS) <95 mg/dl o una glicemia postprandiale (PP) <120 mg/dl, sono state reclutate per lo studio. I criteri di esclusione sono stati: storia di patologie sistemiche (cardiovascolari, renali, epatiche e autoimmuni), uso di sostanze d'abuso, DM manifesto e malformazioni fetali maggiori. Le pazienti con GDM inadeguatamente controllato con la dieta sono state randomizzate a ricevere metformina (n=86) o insulina (n=86) e istruite circa il monitoraggio glicemico. L'obiettivo è stato il mantenimento di una FBS ≤ 95 mg/dl e glicemia PP ≤ 120 mg/dl, in accordo con le linee guida dell'ADA (American Diabetes Association). Il trattamento farmacologico è stato iniziato al riscontro di 2 valori glicemici superiori al valore target di glicemia. Le pazienti nel gruppo insulina sono state trattate con l'insulina NPH ad azione intermedia, ad un dosaggio iniziale di 0,2 unità/Kg. Per glicemie PP elevate, le pazienti hanno ricevuto l'insulina regolare a breve durata d'azione prima dei pasti, aumentando il dosaggio di 1 unità ogni 10 mg/dl oltre il valore target; nel caso di entrambi i valori glicemici elevati (FBS e glicemia PP) è stata iniziata una dose di 0,7 unità/Kg. Le donne nel gruppo con metformina hanno ricevuto una dose iniziale di 500 mg 2 volte/die con aumento di 500-1000 mg fino ad una dose massima di 2500 mg. L'HbA1c (emoglobina glicata) è stata misurata all'ingresso nello studio e ripetuta a 36-37 settimane di gestazione in entrambi i gruppi. Sono stati registrati gli outcome materni e prenatali: variabili materne (età, BMI, aumento di peso durante la gravidanza, settimana di gestazione alla diagnosi di GDM, all'entrata nello studio e al parto, precedente storia di GDM), macrosomia (peso alla nascita >4000 mg), storia familiare di DM e valori di GCT e GTT. Gli outcome ostetrici sono stati preeclampsia, ipertensione indotta dalla gravidanza (PIH), distacco di placenta, rottura prematura delle membrane (PPROM), distocia della spalla, modalità del parto e parto pretermine. Le variabili del neonato sono state le misurazioni antropometriche come circonferenza cranica (HC), addominale (AC), della metà superiore delle braccia e del torace (CC), lunghezza, peso alla nascita, BMI, centile del peso alla nascita per età gestazionale, presenza di macrosomia, ammissione all'unità di terapia intensiva neonatale (NICU), morte perinatale, giorni di ospedalizzazione, pH dell'arteria ombelicale, indice di Apgar** a 5 minuti, iperbilirubinemia, fototerapia, sindrome da distress respiratorio (RDS) e difetti minori alla nascita. L'outcome primario sono stati i controlli glicemici e il peso alla nascita. Durante il periodo di studio sono risultate eleggibili 214 donne per il trattamento del GDM, di cui 172 sono state randomizzate. I 2 gruppi sono stati paragonati in relazione a età materna, BMI, età gestazionale alla diagnosi di GDM e all'entrata in studio, GCT, GTT, e HbA1c. I 2 gruppi erano paragonabili per la media di FBS e glicemie PP durante la gravidanza, dopo la randomizzazione

e fino al parto. Le FBS medie erano <95 mg/dl nel 74% e 79% delle pazienti nel gruppo metformina e insulina, rispettivamente ($p = 0,457$). Circa l'81% di ciascun gruppo ha raggiunto l'obiettivo terapeutico delle glicemie PP (<120 mg/dl). Il gruppo con insulina ha presentato un incremento di peso statisticamente significativo [13,7 (+3,1) e 4,5 (+1,7) Kg] rispetto al gruppo con metformina [11,3 (+3,8) e 3,3 (+1,4) Kg] ($p < 0,001$). Il parametro PIH è stato meno frequentemente nel gruppo con metformina rispetto ad insulina, tuttavia senza raggiungere la significatività statistica (5% versus 13,8%, rispettivamente, $p = ,058$). Il rischio relativo (RR) di cesareo in emergenza e di parto pretermine è stato 1,6 e 2,2 volte più alto, rispettivamente, nel gruppo con metformina, ma non statisticamente significativo. I neonati di pazienti del gruppo con metformina hanno presentato circonferenza cranica, braccia e torace significativamente più piccoli ($p < 0,05$), un più basso peso alla nascita ($p = 0,005$) e una lunghezza inferiore ($p = 0,033$). Il tasso di frequenza di SGA (peso alla nascita <10° percentile) è stato del 3,8% nel gruppo con metformina e 2,5% nel gruppo con insulina. Il rischio relativo di LGA (peso alla nascita >90° percentile) nel gruppo con metformina è stato la metà rispetto al gruppo con insulina (RR: 0,5, 95% IC: 0,3-0,9, $p = 0,012$). Tre neonati del gruppo con insulina sono stati macrosomici ($p = 0,118$). I risultati dei due gruppi erano sovrapponibili in relazione al pH dell'arteria ombelicale, all'indice di Apgar a 5 minuti e ai giorni di ospedalizzazione. L'ammissione in NICU e RDS non è stata significativamente più frequente nel gruppo con metformina (RR: 2,5, 95% IC: 0,5-12,5, $p = 0,443$). L'incidenza di iperbilirubinemia è stata del 14,5% e 8,8% gruppo con metformina e insulina, rispettivamente, senza una differenza statisticamente significativa ($p = 0,101$). Nel gruppo con insulina, sono stati presenti 1 neonato con difetto del setto interventricolare (VSD), 1 neonato con piede torto equino e 1 con moderata idronefrosi bilaterale. Nel gruppo con metformina sono stati presenti, 1 neonato con un piccolo VSD, 1 con difetto del setto atriale, 2 con piede torto equino e 1 con labbro leporino. Nessun caso di morte perinatale si è verificato durante lo studio. L'incidenza di preclampsia e PIH è stata il 9,1% e il 18,2%, rispettivamente. Il tasso di cesareo d'urgenza è stato del 45,5% e il cesareo in elezione del 9,1%. Il tasso di distocia della spalla, SGA e macrosomia è stato 9,1%. Quattro neonati (36,4%) sono stati LGA. Il tasso di ipoglicemia, RDS e ammissione in NICU è stato 18,2%. 5 neonati (45,5%) hanno presentato iperbilirubinemia e 3 hanno necessitato di fototerapia. 2 neonati (18,2%) hanno presentato difetti alla nascita minori. È stata evidenziata una correlazione non lineare tra i livelli medi di FBS o glicemia PP e le misurazioni antropometriche neonatali ($r = 0,01-0,07$; $p > 0,3$). Limitazione dello studio è stata la mancanza di dati sulla sicurezza a lungo termine su bambini le cui madri sono state trattate con metformina anche se le complicanze neonatali a breve termine come l'ipoglicemia, sono state poco numerose e non significativamente differenti tra i 2 gruppi. Lo studio è stato inoltre limitato nell'individuare le differenze in alcune variabili degli outcome, soprattutto nelle variabili con bassa incidenza quali ammissione in NIC, iperbilirubinemia, parto pretermine e RDS. Studi futuri su larga scala dovrebbero essere disegnati per valutare le complicanze materne e neonatali e il follow-up a lungo termine sui bambini per la sicurezza di metformina.

La metformina può rappresentare un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento di donne con GDM. I dati ottenuti non mostrano un aumento significativo del rischio di outcome avversi materni o perinatali con l'uso di metformina comparato all'insulina.

Parole chiave: metformina/insulina, GDM, studio clinico randomizzato

Riferimenti bibliografici: Niromanesh S et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Oct 12.

*GCT: o minicarico orale di glucosio è un esame indicato per lo screening del GDM. L'esecuzione del test prevede di effettuare un prelievo per la glicemia basale, quindi si somministrano 50 g di glucosio. Dopo 60 minuti si esegue un secondo prelievo ematico. Se la glicemia dopo 1h è ≥ 140 mg/dl, ma < 180 mg/dl il test è positivo per GDM. Normalmente si eseguono tra la 24^a e la 28^a settimana di gravidanza

**Indice di Apgar: è il risultato di controlli effettuati immediatamente dopo il parto e, in modo molto rapido, finalizzati a valutare la vitalità di un neonato e l'efficienza delle funzioni vitali primarie. Si basa su 5 parametri di base quali battito cardiaco, respirazione, tono muscolare, riflessi, colore della pelle, ai quali si assegna un punteggio da 0 a 2, con un valore massimo di 10.

Uso di aspirina, mutazione PIK3CA e sopravvivenza al carcinoma colon-rettale
A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

L'assunzione regolare di aspirina dopo una diagnosi di tumore del colonretto è stata associata ad un esito migliore. L'evidenza sperimentale suggerisce che l'inibizione della prostaglandina-endoperossido sintetasi 2 (PTGS2) (nota anche come ciclo-ossigenasi 2) da parte dell'aspirina, inibisce l'attività del segnale della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K). Mutazioni del PIK3CA sono presenti in circa il 15-20% dei pazienti con cancro del colonretto. L'aumento di funzionalità della PI3K aumenta l'attività di PTGS2 e la sintesi della prostaglandina E, inducendo un effetto antiapoptotico sulle cellule neoplastiche.

Gli autori di questo studio hanno ipotizzato che l'effetto di aspirina su sopravvivenza e prognosi nei pazienti con cancro caratterizzato da PIK3CA mutato (gene della subunità catalitica alfa della fosfatidilinositolo-4, 5-bifosfonato-3 chinasi, PI3K) può differire da quello dei pazienti con PIK3CA wild-type.

Questo studio ha utilizzato dati provenienti da due studi di coorte prospettici condotti su operatori sanitari, il Nurses'Health Study (NHS, che ha coinvolto 121700 donne arruolate nel 1976) e l'Health Professionals Follow-up Study (HPFS, che ha coinvolto 51500 uomini arruolati nel 1986). Ogni 2 anni, ai partecipanti è stato richiesto di inviare questionari di follow-up per aggiornare le informazioni sullo stile di vita e per identificare i tumori di nuova diagnosi e altre patologie. Per accertare il decesso dei partecipanti, è stato utilizzato il National Death Index. I dati sui tessuti cancerosi, le informazioni sull'uso di aspirina e i dati di sopravvivenza sono risultati disponibili per 1097 pazienti affetti da carcinoma colon-rettale, diagnosticato prima di luglio 2006. Sono stati inclusi nell'analisi i soggetti (n=964) per i quali era disponibile l'informazione sulla presenza o assenza della mutazione PIK3CA. I pazienti sono stati seguiti nel tempo fino a gennaio 2011.

Ai partecipanti dello studio NHS è stato chiesto di riferire se utilizzavano regolarmente aspirina, così come la dose e la durata d'uso; questi dati sono stati aggiornati ogni due anni. All'inizio del 1986, ai soggetti HPFS era richiesto se assumevano regolarmente aspirina due o più volte alla settimana; dopo il 1992, sono state richieste informazioni sulla dose media utilizzata ogni settimana. In entrambi le coorti, è stato documentato l'uso di una dose standard (325 mg) di aspirina. Le indicazioni d'uso di aspirina includevano cefalea, artrite e altri dolori muscolo scheletrici, così come patologie cardiovascolari e la loro prevenzione. Gli utilizzatori di aspirina sono stati definiti in base all'uso regolare di aspirina nella maggior parte delle settimane del periodo di studio mentre i non utilizzatori sono stati definiti dall'uso non regolare di aspirina nella maggior parte delle settimane di studio. Il DNA è stato estratto da tessuti conservati in paraffina e analizzato tramite PCR e pirosequenziamento di PIK3CA (esoni 9 e 20), KRAS (codoni 12 e 13) e BRAF (codone 600). Sono state condotte inoltre analisi di metilazione attraverso marcatori metilazione-specifici ed analisi immunoistochimiche per rilevare PTGS2 e AKT fosforilato.

Tra i pazienti con carcinoma colon-rettale caratterizzato da PIK3CA mutato, l'uso regolare di aspirina successivo alla diagnosi, è stato associato ad un miglioramento della sopravvivenza specifica per il carcinoma del colon-retto [hazard ratio (HR) multivariato di decesso correlato al cancro 0,18; 95% IC 0,06-0,61; $p < 0,001$ test log-rank] e sopravvivenza globale (HR multivariato di decesso per tutte le cause 0,54; 95% IC 0,31 - 0,94; $p = 0,01$ test log-rank). Al contrario, tra i pazienti che presentano PIK3CA wild-type, l'uso regolare di aspirina dopo la diagnosi non è stato associato ad un miglioramento della sopravvivenza specifica per il carcinoma del colon-retto (HR multivariato 0,96, IC 95%: 0,69-1,32; $p = 0,76$ test log-rank, e $p = 0,009$ per l'interazione tra aspirina e le variabili PIK3CA) o della sopravvivenza globale (HR multivariato 0,94, 95% IC 0,75-1,17; $p = 0,96$ test log-rank, e $p = 0,07$ di interazione).

I risultati di questo studio supportano l'ipotesi che l'uso di aspirina dopo diagnosi di carcinoma del colonretto, può avere un effetto significativo sulla sopravvivenza dipendente dalla presenza o assenza della mutazione PIK3CA. L'uso regolare di aspirina è adatto per valutare un trattamento adiuvante nei pazienti con PIK3CA mutato. Lo status di mutazione PIK3CA può servire da biomarker tumorale in grado di predire la risposta al trattamento adiuvante con

aspirina. Dosi relativamente basse di aspirina possono prolungare la sopravvivenza tra i pazienti con PIK3CA mutato.

I pazienti che hanno utilizzato aspirina prima della diagnosi di tumore, possono non beneficiare dell'uso del farmaco dopo diagnosi. L'effetto maggiore dell'uso di aspirina è stato riscontrato nei pazienti affetti da carcinoma sia con PIK3CA mutato che PTGS2 positivo. I dati dovranno comunque essere interpretati con cautela, a causa dei numerosi sottogruppi di analisi e della potenza statistica limitata.

Questo studio presenta alcuni punti di forza, per esempio, i dati sull'uso di aspirina sono stati registrati prima e dopo diagnosi e ciò ha permesso di valutare temporalmente l'uso di aspirina in relazione alla diagnosi di cancro. Inoltre, Le informazioni riportate sull'uso di aspirina dovrebbero essere accurati, dato che tutti i partecipanti dello studio erano professionisti della salute.

L'analisi mostra anche alcuni limiti: I dati relativi ai trattamenti chemioterapici sono risultati limitati. Dato che tutti i pazienti hanno ricevuto la diagnosi prima di luglio 2006, l'uso di chemioterapici non poteva differire in base alla mutazione PIK3CA, poiché questa informazione non poteva essere disponibile al momento della diagnosi. Inoltre, l'analisi multivariata di sopravvivenza è stata aggiustata per stadio del tumore (I,II,III o IV) e la decisione relativa al tipo di trattamento da impiegare era sostanzialmente basata sullo stadio del tumore. Infine, Le informazioni sulla re-insorgenza del tumore sono limitate; tuttavia, con un adeguato tempo di follow-up, la sopravvivenza specifica per carcinoma del colonretto costituisce una misura ragionevole di esito specifico della malattia.

L'uso regolare di aspirina dopo diagnosi di cancro al colon è stato associato ad una sopravvivenza maggiore nei pazienti portatori di mutazione PIK3CA (gene della subunità catalitica alfa della fosfatidilinositolo-4, 5-bisfosfonato-3 chinasi), ma non in quelli con PIK3CA wild-type. I risultati di questo studio suggeriscono che la mutazione PIK3CA nel tumore del colonretto possa essere utilizzata come biomarcatore molecolare predittivo per la terapia adiuvante con aspirina.

Parole chiave: aspirina, PIK3CA mutato e wild-type, studio di coorte prospettico

Conflitto di interessi: Un autore è stato consulente di alcune Aziende Farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Liao X et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. N Engl Med 2012; 367:1596-606.

Alemtuzumab vs interferon 1a come trattamento di prima linea per pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente (studio CARE-MS I): un trial clinico di fase III, randomizzato, controllato
A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD52 che causa deplezione di linfociti B e T circolanti e successiva ripopolazione con sottotipi linfocitari diversi per numero, proporzioni e funzioni. Il farmaco, utilizzato in pazienti con sclerosi multipla, ha dimostrato di ridurre le ricadute, l'accumulo di disabilità, l'attività delle lesioni valutate alla risonanza magnetica (MRI) e di essere superiore all' interferon 1a in pazienti affetti dalla forma recidivante-remittente.

Lo scopo dello studio è quello di valutare efficacia e sicurezza del trattamento in prima linea con alemtuzumab rispetto a interferon 1a, in pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente attiva precoce.

Per questo studio di fase III, randomizzato, controllato, con mascheramento dei valutatori, sono stati arruolati pazienti affetti da sclerosi multipla in 101 centri di 16 Paesi, da settembre 2007 ad aprile 2009. I criteri di inclusione erano: età compresa fra i 18 e i 50 anni; sclerosi

multipla recidivante-remittente che rispondesse ai criteri di McDonald (revisione del 2005)*; durata della malattia a 5 anni; almeno due recidive nei due anni precedenti, di cui almeno una l'anno precedente, punteggio ≥ 3 all'expanded disability status scale (EDSS)**; anomalie alla MRI attribuibili alla sclerosi multipla. Sono stati esclusi i pazienti con decorso progressivo della malattia, quelli trattati precedentemente (tranne con corticosteroidi) e con altre malattie autoimmuni clinicamente significative.

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere alemtuzumab e.v. (12 mg/die per 5 giorni all'arruolamento e 12 mg/die per 3 giorni a 12 mesi) o interferon 1a s.c. (44 μ g, 3 volte a settimana dopo titolazione della dose). A tutti è stato somministrato 1g/die di metilprednisolone e.v. per i 3 giorni consecutivi all'arruolamento e al mese 12. Trattamenti concomitanti con antipiretici o antistaminici erano a discrezione del curante. In seguito a un emendamento del protocollo, da gennaio 2009 i pazienti del gruppo alemtuzumab hanno ricevuto aciclovir 200 mg x 2/die durante l'infusione dell'anticorpo monoclonale e nei 28 giorni successivi per prevenire l'infezione da herpes virus. Dati gli effetti avversi di entrambi i farmaci e l'impossibilità di avere un placebo di interferon 1a, pazienti e curanti non erano in cieco, ma lo era chi ha valutato clinica e MRI. L'EDSS è stata ripetuta ogni 3 mesi e in caso di sospetto di recidiva. Un valutatore in cieco ha testato il multiple sclerosis functional composite (MSFC)^o per tre volte prima dell'arruolamento e successivamente ogni 6 mesi.

Gli endpoint coprimari erano il tasso di recidiva e il tempo all'accumulo di disabilità in tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose dei farmaci in studio. La recidiva è stata definita come la comparsa o il peggioramento dei sintomi neurologici attribuibili a sclerosi multipla, di durata ≥ 48 h, senza febbre, dopo almeno 30 giorni di stabilità clinica, con un cambiamento oggettivo all'esame neurologico. L'accumulo sostenuto di disabilità era definito come l'incremento di almeno 1 punto all'EDSS (≥ 1.5 punti se EDSS basale era 0), confermato a 6 mesi. Gli endpoint secondari, valutati a due anni, includevano la proporzione di pazienti liberi da recidiva, i cambiamenti nell'EDSS, il cambiamento percentuale nel volume delle lesioni iperintense in T2 alla MRI, il cambiamento del MSFC. In caso di assenza sia di ricadute che di accumulo sostenuto di disabilità, i pazienti sono stati considerati liberi da attività clinica di malattia, mentre i criteri per definirli liberi da attività di malattia alla MRI erano l'assenza di lesioni evidenziate da gadolinio e di lesioni iperintense in T2 di nuova insorgenza o aumento di volume. Per determinare la sicurezza dei farmaci, sono stati somministrati mensilmente questionari, effettuati analisi di sangue e urine, microscopia e ogni 3 mesi test di funzionalità tiroidea. Durante lo studio sono stati ricercati anticorpi neutralizzanti anti-alemtuzumab o interferon 1a.

Sono stati inclusi nell'analisi primaria 187 (96%) dei pazienti arruolati nel gruppo interferon 1a e 376 (97%) del gruppo alemtuzumab. Le caratteristiche al basale dei due gruppi erano simili. Alemtuzumab ha ridotto il tasso di recidiva di malattia rispetto a interferon 1a (82 pazienti [22%] con 119 eventi vs 75 pazienti [40%] con 122 eventi; rate ratio 0.45 [95% IC: 0.32-0.63], $p < 0.0001$), che corrisponde a una riduzione del rischio del 54.9%. Inoltre, in base alle stime di Kaplan-Meier, il 77.6% [95%IC: 72.9-81.6] dei pazienti trattati con alemtuzumab erano liberi da ricadute a 2 anni vs il 58.7% [51.1-65.5] dei pazienti trattati con (p < 0.0001). Non c'era differenza significativa fra le percentuali di accumulo sostenuto di disabilità nei due gruppi (rispettivamente 8.0 % [5.66-11.24] vs 11.12 % [7.32-16.71]; hazard ratio, HR 0.7 [95% IC: 0.40-1.23]; $p = 0.22$). Il punteggio medio all'EDSS è migliorato di 0.14 punti rispetto al basale in entrambi i gruppi e il cambiamento medio nel MSFC a 24 mesi non è stato considerato significativo (0.15 ± 0.52 vs 0.07 ± 0.45 , $p = 0.01$). La riduzione di volume delle lesioni iperintense in T2 a 24 mesi non differiva fra i gruppi (-9.3% [-19.6 -0.2] vs -6.5% [-20.7 2.5], $p = 0.31$). Rispetto a interferon 1a, alemtuzumab ha ridotto la proporzione di pazienti con lesioni evidenziate da gadolinio (7% vs 19%, $p < 0.0001$) e lesioni iperintense in T2 di nuova insorgenza o dimensioni aumentate (48% vs 58%, $p = 0.04$). Un maggior numero di pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale è rimasto libero dall'attività clinica di malattia (74% vs 56%, odds ratio, OR: 2.36 [1.62-3.43], $p < 0.0001$) e dall'attività combinata clinica e radiologica (39% vs 27%, OR: 1.75 [1.17-2.61], $p < 0.006$). Le reazioni avverse avevano simile incidenza nei due gruppi (96% con alemtuzumab, 92% con interferon 1a) ed erano per la maggior parte di intensità lieve-moderata. Il 90% dei pazienti del gruppo alemtuzumab ha avuto reazioni associate all'infusione (cefalea, rash, febbre le più frequenti), 3% delle quali gravi. Le infezioni, per lo di intensità lieve o moderata, si sono verificate nel 67% dei pazienti trattati con alemtuzumab vs il 45% di quelli trattati con interferon 1a e interessavano più

frequentemente il tratto respiratorio superiore, le vie urinarie o erano erpetiche, principalmente cutanee (16% dei pazienti del gruppo alemtuzumab vs 2% interferon 1a). A 24 mesi, 18% dei pazienti trattati con alemtuzumab avevano manifestato eventi avversi associati alla tiroide, perlopiù lievi-moderati, vs 6% dell'altro gruppo e fra 11 e 22 mesi 3 pazienti (1%) avevano sviluppato trombocitopenia autoimmune vs 0 nel gruppo interferone. In due dei pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale (1%) è stato diagnosticato un carcinoma papillare della tiroide, trattato senza sequele. Efficacia e sicurezza erano indipendenti dalla presenza di anticorpi neutralizzanti i farmaci.

Lo studio ha confermato la superiorità di alemtuzumab vs interferon 1a nel ridurre le recidive cliniche in pazienti naïve affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente. Non sono state evidenziate differenze di efficacia sull'accumulo sostenuto di disabilità. Viene confermato anche il profilo di sicurezza del farmaco, i cui principali effetti avversi sono: reazioni associate all'infusione, infezioni, fra cui quelle cutanee da herpes virus hanno un ruolo importante e disordini autoimmuni; quest'ultimi si possono manifestare fino a 5 anni dalla somministrazione dell'anticorpo monoclonale, per cui i pazienti vanno monitorati. Il meccanismo d'azione del farmaco, con ricostituzione delle popolazioni linfocitarie in seguito a deplezione e probabile risparmio dei linfociti T della memoria tissutali, può spiegare la relativa assenza di infezioni gravi.

Lo studio ha dimostrato i benefici di alemtuzumab, rispetto a interferon 1a, nel ridurre le ricadute in pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente, non trattati in precedenza. Non sono stati osservati vantaggi per quanto riguarda la disabilità.

Parole chiave: alemtuzumab; sclerosi multipla; studio randomizzato controllato.

Conflitti di interesse: quasi tutti gli autori hanno collaborato con industrie farmaceutiche; quattro di loro lavorano per la Genzyme (Sanofi), che commercializza alemtuzumab e ha sponsorizzato lo studio insieme a Bayer Schering Pharma.

Riferimento Bibliografico:

Cohen JA et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet. Published online November 1, 2012.

Note

* Criteri di McDonald (revisione del 2005): criteri per la diagnosi precoce di sclerosi multipla, che si basano sulla dimostrazione anamnestica, clinica e strumentale della presenza di disseminazione spaziale (più sedi) e temporale (due o più episodi di demielinizzazione) delle lesioni. Il contributo della RMI viene considerato di primaria importanza e l'esclusione di altre cause che spieghino i disturbi neurologici del paziente è un prerequisito indispensabile per la diagnosi.

** EDSS: è la scala clinica più utilizzata per quantificare la disabilità nei pazienti con sclerosi multipla, che dipende dall'attività lesiva del processo demielinizzante a carico del sistema nervoso centrale. Si basa sull'esame neurologico effettuato da uno specialista. Va da 0 "paziente con obiettività neurologica normale, a 10 "morte dovuta alla malattia"; i punteggi da 1 a 4.5 riguardano pazienti completamente deambulanti, da 5 a 9.5 con crescente difficoltà di deambulazione fino ad essere costretti a letto.

° MSFC: misura multidimensionale di outcome clinico che include test quantitativi su funzionalità di gambe/deambulazione, braccia e sulla funzione cognitiva.

Alemtuzumab per pazienti con sclerosi multipla recidivante dopo terapia "disease-modifying": studio di fase III, randomizzato controllato (studio CARE-MS II)
A cura della Dott.ssa Serena Bodei

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro CD52, il cui uso porta a cambiamenti di lunga durata nell'immunità adattativa. Studi in aperto hanno dimostrato la sua efficacia in pazienti con sclerosi multipla recidivante e remittente non trattati precedentemente e in pazienti con malattia in progressione dopo terapia. Questi risultati sono stati poi sostenuti dallo studio randomizzato di fase 2 e dal successivo studio di fase III CARE-MS I (Comparison

of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis) (presentato nel testo precedente, ndr).

Nel secondo studio di fase 3, CARE-MS II, è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di alemtuzumab comparato con l'interferon 1a in pazienti che hanno recidivato dopo trattamento standard in I linea.

In questo studio rater-masked*, randomizzato e controllato, di fase III, condotto tra il 20 ottobre 2007 ed il 18 settembre 2009, da 194 centri medici universitari in 23 Paesi, sono stati arruolati pazienti con sclerosi multipla recidivante e remittente e con almeno una ricaduta dopo trattamento con interferon 1a o glatiramer. I pazienti eleggibili erano di età compresa tra i 18 e i 55 anni, con le seguenti caratteristiche cliniche: sclerosi multipla recidivante e remittente che soddisfa i criteri diagnostici di McDonald del 2005; durata della malattia di 10 anni o meno; almeno due attacchi nei precedenti 2 anni; almeno una ricaduta dopo almeno 6 mesi di trattamento con interferon 1a o glatiramer; punteggio ≤ 5 alla EDSS (Expanded Disability Status Scale) e lesioni MR1 spinali e craniali che soddisfano i criteri definiti dal protocollo. Sono stati assegnati casualmente (in un rapporto 1:2:2) a ricevere 44 mg di interferon 1a sottocute tre volte la settimana, 12 mg di alemtuzumab i.v. o 24 mg di alemtuzumab i.v. una volta al giorno per 5 giorni consecutivi al mese 0 e per 3 giorni consecutivi a 12 mesi. I criteri di esclusione includevano forme progressive di sclerosi multipla, precedente utilizzo di farmaci o terapie citotossiche, trattamenti nei precedenti 6 mesi con natalizumab, metotrexato, azatioprina o ciclosporina e anamnesi positiva per patologia autoimmune clinicamente significativa diversa dalle sclerosi multipla.

Nel dicembre 2008, è stata interrotta la randomizzazione per il gruppo alemtuzumab 24 mg per accelerare il reclutamento degli altri due gruppi di studio, ma i dati sono inclusi per valutazioni di sicurezza. E' stata quindi mantenuta l'assegnazione casuale 2:1 per i gruppi alemtuzumab 12 mg ed interferon 1a. I pazienti nel gruppo alemtuzumab avevano ricevuto anche 200 mg/BID di aciclovir durante la somministrazione del farmaco e per i successivi 28 giorni come profilassi contro infezioni dal virus herpes simplex, aumentate di frequenza in seguito a trattamento con alemtuzumab. L'integrità dei dati clinici è stata garantita da mascheramento rigoroso e dalla valutazione indipendente delle recidive. In caso di sospetto di recidiva, la valutazione EDSS veniva fatta ogni 3 mesi e MSFC (multiple sclerosis functional composite) ogni 6 mesi. Per ridurre l'incidenza degli eventi avversi relativi alla somministrazione, tutti i pazienti nei gruppi alemtuzumab hanno ricevuto metilprednisolone i.v. 1 g/giorno per tre giorni consecutivi al mese 0 e al mese 12 (erano consentiti anche antistaminici ed antipiretici). Come controllo della profilassi steroidea, anche il gruppo interferon 1a ha ricevuto metilprednisolone.

Sono stati valutati i benefici in termini di endpoint primari per il tasso di ricaduta ed il tempo a 6 mesi di importante aumento della disabilità, confrontando alemtuzumab 12 mg ed interferon 1a in tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. E' stata definita come recidiva la comparsa di un sintomo neurologico nuovo o di aggravamento di uno già presente, attribuibile alla sclerosi multipla, della durata di almeno 48 ore, senza piresia, dopo almeno 30 giorni di stabilità clinica, con un cambiamento obiettivo dell'esame neurologico. Un aumento importante di disabilità è stato definito come un aumento dal basale di almeno un punto EDSS (o 1.5 punti se l'EDSS score basale era 0) confermato nell'arco di 6 mesi. E' stato definito come riduzione duratura di disabilità, la diminuzione dal basale di almeno un punto EDSS, confermato nell'arco di 6 mesi per pazienti con score EDSS basale di almeno 2.0. L'assenza di attività di malattia clinica è stata definita come assenza sia di recidive che di aumento importante di disabilità, e ha richiesto anche l'assenza sia di lesioni rivelate da gadolinio su MRI T1- che di nuove o più ampie lesioni iperintense T2. Per la valutazione della sicurezza, ai pazienti sono stati sottoposti mensilmente questionari di follow-up; è stato eseguito un emocromo completo, creatinina sierica e analisi delle urine (ogni tre mesi nei pazienti del gruppo interferon 1a) e test funzionali tiroidei ogni 3 mesi.

Le reazioni associate all'infusione sono state definite come qualsiasi evento avverso con insorgenza durante o entro 24 ore la somministrazione di alemtuzumab. In tutti i pazienti sono stati stimati i sottoinsiemi di linfociti circolanti ogni tre mesi ed un mese dopo ogni somministrazione di alemtuzumab. A 1, 3 e 12 mesi è stata effettuata, nel siero, la ricerca di

Anticorpi anti alemtuzumab tramite metodica ELISA; nel gruppo interferon 1a, a 24 mesi è stata effettuata la ricerca di anticorpi anti interferon 1a.

Sono stati reclutati 667 pazienti (in totale 840, considerando anche i pazienti del gruppo alemtuzumab 24 mg/giorno). Di questi, 671 (83%) hanno ricevuto precedentemente interferon 1a e 274 (34%) glatiramer; 140 (18%) avevano ricevuto entrambi e 27 (3%) erano stati trattati anche con natalizumab. AL gruppo alemtuzumab 12 mg sono stati randomizzati 436 pazienti, 173 pazienti al gruppo alemtuzumab 24 mg e 231 pazienti al gruppo interferon 1a. Settecentocinquantacinque (90%) di 840 pazienti sono restati nello studio fino a 24 mesi. Un numero maggiore di pazienti del gruppo interferon 1a rispetto al gruppo alemtuzumab hanno interrotto lo studio prima del trattamento (29 [13%] di 231 pazienti con interferone vs 13 [2%] di 609 pazienti con alemtuzumab) e dopo l'inizio del trattamento (27 [12%] di 202 vs 16 [3%] di 596). Il mascheramento è riuscito per 5850 (>99%) delle 5865 valutazioni EDSS. Su 435 pazienti trattati con alemtuzumab 12 mg al mese 0, 188 (43%) hanno ricevuto la profilassi con aciclovir; al mese 12, su 419 pazienti trattati, 278 (66%) hanno ricevuto la profilassi. Centoquattro (51%) pazienti del gruppo interferon 1a (201 eventi) hanno avuto recidiva, confrontati con 147 (35%) pazienti del gruppo alemtuzumab (236 eventi; HR 0.51 [95%CI 0.39-0.65]; $p < 0.0001$), che corrisponde a un 49.4% di miglioramento con alemtuzumab. A due anni, 94 (47%) pazienti nel gruppo interferon 1a e 278 (65%) pazienti del gruppo alemtuzumab erano liberi da recidiva ($p < 0.0001$). Nel gruppo interferon 1a, 40 (20%) pazienti avevano subito un aumento di disabilità rispetto ai 54 (13%) del gruppo alemtuzumab (HR 0.58 [95%CI 0.38-0.87]; $p = 0.008$), che corrisponde a 42% di miglioramento con alemtuzumab. Dei 435 pazienti del gruppo alemtuzumab 12 mg, 393 (90%) avevano reazioni associate alla somministrazione: 334 (77%) avevano infezioni (rispetto al gruppo interferon 1a con 134 [66%] su 202) per lo più lievi e moderate ma non fatali, 69 (16%) avevano disturbi tiroidei e 3 (1%) avevano trombocitopenia su base immunitaria. In tutti i sottogruppi di pazienti che avevano già ricevuto una terapia, è stato osservato che alemtuzumab 12 mg ha ridotto il tasso di recidiva rispetto a interferon 1a. Dei 654 eventi valutati, 207/250 (83%) nel gruppo interferon 1a sono stati considerati come recidive, rispetto ai 242/296 (82%) nel gruppo alemtuzumab 12 mg e agli 88/108 (81%) nel gruppo alemtuzumab 24 mg. Inoltre, alemtuzumab 12 mg ha ridotto il rischio di aumento importante di disabilità rispetto a interferon 1a. Questo effetto superiore di alemtuzumab è stato visto in tutti i sottogruppi con precedente terapia o con anticorpi anti-interferon 1a. La disabilità media è migliorata dal basale di -0.17 punti EDSS dopo alemtuzumab 12 mg ($p = 0.004$) contro i 0.24 punti EDSS per l'interferon 1a ($p = 0.0064$), con un beneficio netto per alemtuzumab di 0.41 punti EDSS ($p < 0.0001$). I punteggi MSFC sono migliorati dal basale di 0.08 dopo alemtuzumab 12 mg e sono peggiorati con interferon 1a di -0.04, ma non sono risultati statisticamente significativi. Per quanto riguarda gli outcome clinici, non sono emerse consistenti differenze associate alla dose di alemtuzumab 12/24 mg, sebbene la formazione di lesioni MRI nuove e la perdita di volume cerebrale siano migliorate nel gruppo alemtuzumab 24 mg rispetto al gruppo 12 mg. La maggior parte dei pazienti trattati con alemtuzumab (soprattutto alla dose di 24 mg) avevano reazioni medie-moderate associate all'infusione (più comunemente cefalea, eruzione cutanea, nausea e piresia), ma l'incidenza di eventi avversi gravi non era diversa tra i due gruppi di trattamento. Un paziente (<1%) nel gruppo alemtuzumab 12 mg, nessuno nel gruppo alemtuzumab 24 mg e 6 (3%) nel gruppo interferon 1a hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi. Le infezioni in seguito alla somministrazione di alemtuzumab 12 mg (77% pazienti) sono state più comuni rispetto a quelle date da interferon 1a (66%), ma per lo più lievi o moderate. Sono state più frequenti le infezioni mucocutanee erpetiche e fungine dopo trattamento con alemtuzumab vs interferon 1a. Infezioni da herpes zoster segmentale hanno portato al ricovero ospedaliero per due pazienti trattati con alemtuzumab 24 mg ed per uno con alemtuzumab 12 mg; non sono stati riportati casi di encefalite erpetica. La profilassi con aciclovir ha ridotto il numero di pazienti che hanno avuto infezioni da herpes dopo alemtuzumab 12 mg (0.5% vs 2.8% dopo la prima somministrazione e 0.4% vs 2.1% dopo la seconda). Una paziente proveniente da una regione endemica per tubercolosi, ha sviluppato tubercolosi polmonare dopo alemtuzumab 24 mg ha quindi interrotto il trattamento. Sono stati osservati disturbi tiroidei, soprattutto dopo alemtuzumab, specialmente nel secondo anno di trattamento. Tutti i pazienti con disturbi tiroidei sono stati gestiti con la terapia convenzionale. Sette pazienti (5 casi gravi) hanno avuto trombocitopenia su base immunitaria 3-24 mesi dopo aver ricevuto alemtuzumab. Uno

paziente ha avuto anemia emolitica autoimmune, che si è risolta spontaneamente dopo 2 mesi; dopo 3 mesi, ha sviluppato trombocitopenia ed è stato sottoposto a splenectomia. All'ultima valutazione, sei dei sette pazienti con trombocitopenia su base immunitaria non sono stati trattati ed hanno avuto conta piastrinica normale; gli altri sono rimasti in terapia cortisonica. Un paziente nel gruppo alemtuzumab 12 mg ha sviluppato nefropatia membranosa con proteinuria. Malattie autoimmuni sono state leggermente più frequenti dopo alemtuzumab 24 mg rispetto ad alemtuzumab 12 mg. Sono stati identificati anticorpi anti-alemtuzumab nel 29% dei pazienti prima del secondo trattamento e nell' 81% dei pazienti un mese dopo il secondo trattamento. La presenza e la concentrazione di anticorpi anti-alemtuzumab non ha influenzato l'efficacia o la sicurezza, la deplezione o la ripopolazione dei linfociti. Anticorpi anti-interferon 1a erano presenti nel 34/193 (18%) dei pazienti che hanno ricevuto interferon 1a al basale e 23/178 (13%) dei pazienti a 24 mesi.

Individui con sclerosi multipla recidivante e remittente che rimane attiva dopo terapia di prima linea hanno una prognosi sfavorevole di disabilità futura. In questo studio di fase III, che ha arruolato esclusivamente pazienti rimasti clinicamente attivi nonostante il trattamento con interferon 1a o glatiramer, l'utilizzo di alemtuzumab ha ridotto di oltre il 40% rispetto a interferon 1a il tasso di ricaduta ed il rischio di 6 mesi di aumento importante di disabilità. L'evidenza clinica è stata supportata dagli effetti significativamente maggiori di alemtuzumab su diverse misure MRI.

Le reazioni associate all'infusione sono state efficacemente gestite con metilprednisolone, antipiretici ed antistaminici. L'incidenza delle infezioni lievi-moderate e le infezioni erpetiche superficiali sono state più comuni rispetto ad interferon 1a, ma hanno risposto bene alla terapia con aciclovir. Mediante monitoraggio sono state rapidamente diagnosticate malattie autoimmuni secondarie. Effetti significativi su indicatori clinici e da MRI di malattia infiammatoria attiva sono stati accompagnati da un rallentamento dell'atrofia cerebrale e dell'aumento di disabilità fisica e, per molti pazienti, da miglioramento della disabilità.

Con appropriato monitoraggio per ridurre il rischio di effetti avversi potenzialmente gravi, ma trattabili, alemtuzumab offre la possibilità di un'immunoterapia efficace in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente, la cui malattia avanza nonostante un trattamento di prima linea.

Negli editoriali di accompagnamento si fa riferimento ai due studi di fase III, CARE-MS I (presentato nel testo precedente) (replica lo studio di fase II CAMMS223, non ci sono differenze significative tra questi due studi) & CARE-MS II, effettuati per valutare l'efficacia e la sicurezza di alemtuzumab in pazienti con sclerosi multipla. I risultati sono incoraggianti: entrambi gli studi confermano una notevole efficacia e superiorità di alemtuzumab vs interferon 1a, anche se la reale differenza non è ancora completamente compresa. L'efficacia è inoltre accompagnata da eventi avversi.

I pazienti nei quali la malattia progredisce nonostante l'uso dei DMARDs rappresentano il potenziale target d'utilizzo di alemtuzumab. Tuttavia, non è stato calcolato il rapporto rischio/beneficio di alemtuzumab rispetto agli altri due farmaci attualmente approvati come seconda linea nel trattamento della sclerosi multipla, cioè natalizumab e fingolimod, che hanno anch'essi dimostrato una superiorità di circa il 50% nelle remissioni rispetto ad interferon 1a. La sclerosi multipla ha un andamento cronico, progressivo e disabilitante per molti soggetti, purtroppo non abbiamo ancora validi criteri per selezionare quei pazienti che hanno bisogno di un trattamento più aggressivo per prevenire la progressione della disabilità e per avere benefici a lungo termine. Vista la mancanza di prove e criteri i medici sono riluttanti a somministrare il trattamento in questi pazienti. Questi pazienti, con malattia in corso nonostante il trattamento con altri farmaci approvati rappresentano la popolazione potenziale per essere trattata con alemtuzumab.

E' quindi importante la ricerca di trattamenti promettenti, come alemtuzumab, questo però implica che il suo successo iniziale sia duraturo.

Le decisioni terapeutiche non dipendono solo dal confronto dell'efficacia ma sempre più dalla valutazione dei rischi associati al trattamento, allo sviluppo di algoritmi di stratificazione del rischio e a piani di gestione del rischio. Anche se il progresso nell'arena terapeutica nella sclerosi multipla è stato sostanziale, sono necessarie tecniche migliori in pratica clinica per

prevedere e monitorare la malattia in singoli pazienti in modo obiettivo, affidabile e conveniente.

Parole chiave: alemtuzumab, interferone beta 1a, sclerosi multipla recidivante.

Conflitti d'interesse: lo studio è stato finanziato dalla Genzyme, Sanofi (che commercializza alemtuzumab) e dalla Bayer Schering Pharma ed è coinvolta nel disegno dello studio, nell'analisi e nell'interpretazione dei dati e nella scrittura del lavoro.

Riferimenti bibliografici:

AJ Coles et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet. Published online November 1, 2012-11-20

Note

* corrisponde al triplo cieco, studio sperimentale nel quale ogni singolo partecipante, i somministratori del trattamento e chi analizza i dati raccolti e gli esiti dello studio sono all'oscuro del tipo di trattamento del singolo paziente.

Un'aspirina al giorno può prevenire il cancro?

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Gli studi che hanno considerato i casi di cancro tra soggetti che hanno assunto aspirina per anni al fine di prevenire eventi vascolari, quali attacchi cardiaci e ictus, hanno riscontrato che il tasso di decessi causati da diversi tipi di tumore era ridotto del 37%. Anche nei soggetti che svilupparono il cancro, l'assunzione di aspirina sembrava ridurre la diffusione del tumore.

Questi dati hanno supportato l'ipotesi che l'aspirina possa servire come primo farmaco anticancro per la popolazione generale.

Poiché però l'aspirina può causare disturbi gastrici e pericolosi sanguinamenti, le Linee Guida statunitensi attualmente raccomandano che solo i soggetti ad alto rischio di malattia cardiaca o di ictus assumano basse dosi di aspirina, generalmente 81 mg/die. Alcuni ricercatori, tra cui Andrew Chan del Massachusetts General Hospital di Boston, ritengono che le società mediche e i legislatori dovrebbero anche considerare gli "effetti anticancro" dell'aspirina nel redigere le Linee Guida. Recenti studi inglesi alimentano i risultati delle precedenti ricerche sulla capacità dei FANS nel prevenire il cancro, ricerche che erano state momentaneamente accantonate nel decennio scorso quando un FANS, il Vioxx® (rofecoxib, ndr) era stato ritirato dal commercio per problemi di sicurezza. A causa dei recenti risultati britannici il Direttore del National Cancer Institute (NCI) statunitense, lo scorso anno ha aggiunto alla sua lista di 24 "domande provocatorie", una riguardante il possibile meccanismo tramite il quale l'aspirina e altri FANS possono proteggere dal cancro, con la speranza che, comprendendo i meccanismi, si arrivi a progettare farmaci anti-cancro di nuova generazione. Alcuni ricercatori, tuttavia, affermano che non si dovrebbe aspettare di ottenere "un'aspirina migliore", ma si dovrebbe invocare l'uso di quella già disponibile. Sebbene le evidenze epidemiologiche suggeriscano che l'aspirina possa esercitare un effetto anticancro, questi risultati non sono conclusivi, in quanto derivavano da trial con disegni suscettibili di bias. Le speranze sull'effetto anticancro dell'aspirina sono poi crollate nel 2005 quando uno studio prospettico molto ampio (trial Women's Health Study) non ha dimostrato l'esistenza di una riduzione dell'incidenza di cancro in 40.000 donne che hanno assunto basse dosi di aspirina a giorni alterni per 10 anni. L'uso dei FANS per la prevenzione del cancro ha subito un'ulteriore battuta d'arresto quando due farmaci per l'artrite (i cosiddetti coxib, ndr), sviluppati per evitare gli effetti collaterali dell'aspirina, sono stati testati per la prevenzione dello sviluppo di polipi al colon. In un ampio trial, il Vioxx® ha determinato una riduzione del rischio di sviluppo dei polipi, ma un aumento della possibilità di attacchi cardiaci tale da rendere i rischi arrecati dal farmaco superiori ai benefici nei confronti del cancro. L'equilibrio si è di nuovo spostato favore dell'aspirina quando un neurologo dell'Università di Oxford (UK), ha reso noti i risultati di uno studio iniziato negli anni '80 con lo scopo di valutare l'effetto dell'aspirina nel prevenire l'ictus e in cui è stato rilevato un ridotto numero di tumori

nei pazienti che assumevano il farmaco. Questo studio inizialmente, nel 2007, ha confermato un effetto positivo dell'aspirina nel prevenire il cancro coloretale, riportando il 24% di casi in meno e una riduzione del 35% dei decessi nel gruppo aspirina e successivamente, nel 2010, ha permesso di evidenziare che i pazienti che assumevano aspirina quotidianamente e a qualsiasi dose per almeno 5 anni avevano un rischio di morte per cancro a lungo termine ridotto del 21%. In risposta a questi studi Chan, membro di un panel internazionale sulla prevenzione del cancro, ha pianificato un aggiornamento della sua posizione sull'aspirina pubblicata 3 anni prima. Secondo il leader del panel, l'epidemiologo Jack Cuzick del Queen Mary-Università di Londra, il panel potrebbe suggerire che l'assunzione quotidiana di basse dosi di aspirina abbia inizio in soggetti di circa 50 anni per poi essere in seguito interrotta a 70 anni, quando il rischio di sanguinamenti è incrementato. Il gruppo discuterà anche l'utilità di sottoporre i pazienti ad uno screening per valutare la presenza dell'*Helicobacter pylori*, allo scopo di trattare i soggetti che ne risultano affetti con antibiotici prima di sottoporli al trattamento con aspirina, in modo di ridurre il rischio di sanguinamento. Altri ricercatori sono invece più cauti nel raccomandare l'uso dell'aspirina per prevenire il cancro, soprattutto a causa del rischio di sanguinamento e altri ancora, come Sanford Markowitz del Case Western Reserve University In Cleveland-Ohio, suggeriscono di adottare un approccio più personalizzato, ipotizzando che solo persone con un particolare profilo genetico possano ottenere una riduzione del rischio di cancro se in trattamento con aspirina.

Come può l'aspirina prevenire il cancro?

Non si conosce ancora il meccanismo responsabile dell'effetto anticancro dell'aspirina. Tra i molti effetti noti dell'aspirina c'è l'inibizione delle due isoforme della ciclossigenasi (COX-1 e COX-2), l'enzima che converte l'acido arachidonico in prostaglandine. L'effetto inibitorio dell'aspirina sulla COX-1 spiega perché il farmaco può causare effetti avversi a livello gastrico e determinare sanguinamenti. Molti ricercatori hanno concluso che l'aspirina prevenga il cancro principalmente bloccando l'attività della COX-2. Questo perché la stessa risposta infiammazione-guidata che aiuta la riparazione tissutale delle ferite (divisione cellulare, formazione di vasi sanguigni e soppressione della morte cellulare programmata) può anche aiutare la crescita tumorale. Molte linee di evidenze indicano che la COX-2 sia coinvolta nell'induzione del cancro: l'enzima è sovra-espresso in molti tipi di cancro e topi knockout per questo gene si dimostrano meno inclini allo sviluppo di cancro del colon. La riduzione dell'infiammazione attraverso l'inibizione della COX-2 non è probabilmente il solo meccanismo attraverso il quale l'aspirina previene il cancro, tra i vari meccanismi possibili è stata considerata anche l'inibizione del fattore di trascrizione NF- κ B. Altri ricercatori affermano che recenti studi clinici sull'aspirina a basse dosi suggeriscono che la COX-2 non sia direttamente coinvolta, e questo perché a basse dosi l'aspirina non inibisce la COX-2, ma agisce sulla COX-1 piastrinica. Alcuni esperimenti suggeriscono che le piastrine attivate possono anche stimolare la via della COX-2 nelle cellule adiacenti.

Gli sforzi per scoprire un'alternativa all'aspirina non hanno avuto successo finora. Alcuni farmaci che agiscono solo sulla COX-2 hanno dimostrato di aumentare il rischio cardiaco in modo inaccettabile e una versione dell'acido acetilsalicilico contenente l'ossido nitrico allo scopo di ridurre gli effetti avversi non ha avuto successo. Alcuni ricercatori stanno combinando l'aspirina con altri composti, quali lipidi, per ridurre gli effetti dannosi a livello gastrico, ma la possibile introduzione in clinica è ancora molto lontana. Quindi, attualmente, piuttosto che pensare ad un'aspirina "migliore" sarebbe meglio identificare quali soggetti possano trarre benefici dal suo utilizzo.

Le numerose evidenze di un ridotto rischio di cancro con un uso regolare di aspirina hanno portato ad ipotizzare che sia arrivato il momento di raccomandare l'uso di questo farmaco a molte persone. Tuttavia, sono ancora molti i dubbi, e una visione più chiara sull'argomento si avrà solo alla luce dei risultati ottenuti dal trial WHS sugli effetti a lungo termine dell'aspirina sul rischio di cancro.

Parole chiave: aspirina, trattamento cronico, rischio di cancro.

Riferimento bibliografico:

Will an Aspirin a Day Keep Cancer Away? Science 2012; 337: 1471-1473.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Batteriemia persistente catetere-correlata positiva allo Staphylococcus Aureus dopo la rimozione del catetere venoso e terapia antimicrobica
A cura del Dott. Dario Botti

La batteriemia positiva allo Staphylococcus Aureus (SAB) è la più grave infezione batterica e i cateteri venosi sono la maggior fonte di questo tipo di infezione, specialmente nei pazienti ospedalizzati. Questo tipo di batteriemia catetere-correlata (CRSAB) è una pericolosa infezione ospedaliera che può facilmente portare a endocarditi, tromboflebiti settiche, infezioni metastatiche e morte. La positività allo Staphylococcus può persistere e le complicanze possono svilupparsi durante il corso della terapia se il catetere non viene rimosso tempestivamente o se viene procrastinata la terapia antibiotica. Nella pratica comune, però, la CRSAB può persistere occasionalmente nonostante la rimozione del catetere e la terapia farmacologica.

Lo scopo dello studio è stato determinare l'incidenza, i fattori di rischio, e gli outcome di persistenza della batteriemia positiva dopo la rimozione del catetere e l'inizio della terapia antibiotica.

I dati provengono da un studio di coorte prospettivo avvenuto a Seoul dall'agosto 2008 al dicembre 2011 in cui i pazienti positivi per CRSAB venivano identificati dal database microbiologico del laboratorio. Solo il primo episodio di batteriemia è stato incluso nell'analisi. In questo intervallo temporale di studio non è stata effettuata nessuna lock-therapy con antibiotico del catetere (procedura utilizzata per mantenere la pervietà del CVC), né cateteri venosi impregnati di antimicrobico.

La CRSAB è stata classificata come certa o probabile in base alle linee-guida IDSA: certa se l'emocoltura presentava almeno 15 CFU e lo stesso microorganismo veniva isolato sia sulla punta del catetere che nel sangue periferico o presentava un tempo differito di positività (l'emocoltura del catetere si positivizzava almeno 2 ore prima rispetto all'emocoltura proveniente da un prelievo di sangue venoso), probabile se il paziente aveva un'emocoltura positiva in assenza di altre fonti d'infezione.

CRSAB è stata considerata persistente se la batteriemia era ancora positiva dopo 3 giorni dall'inizio di una terapia appropriata, iniziata cioè con la rimozione del catetere e almeno una terapia antibiotica per via endovenosa a cui il germe patogeno era sensibile. CRSAB era considerata non-persistente se la batteriemia si negativizzava in tre giorni dopo il primo giorno di terapia o se l'emocoltura di controllo non veniva nemmeno effettuata a causa della risoluzione dei sintomi.

Tutti i pazienti sono stati seguiti per 12 settimane dopo la scoperta dell'infezione. Una SAB è stata definita complicata in presenza di mortalità, infezione complicata già presente al momento dell'ospedalizzazione o per complicanze tardive. Un'infezione complicata includeva endocarditi infettive, tromboflebiti settiche, osteomieliti, artriti settiche, ascessi profondi ed embolie polmonari settiche, mentre complicanze tardive includevano l'isolamento di ceppi di S. Aureus dal torrente venoso o da altro distretto corporeo.

Nei 41 mesi di studio sono stati studiati 239 episodi di CRSAB in 237 pazienti. Due pazienti hanno avuto due episodi di CRSAB, ma solo il primo episodio è stato incluso nell'analisi, 12 pazienti sono stati esclusi a causa di una batteriemia polimicrobica e 5 sono andati perduti nel follow-up. Alla fine sono stati considerati 220 pazienti, di cui 135 pazienti (61%) con una CRSAB certa e 85 (39%) con una CRSAB probabile. Si è ipotizzato che la fonte di batteriemia fosse il catetere venoso centrale temporaneo in 117 pazienti (53%) o un catetere intravascolare cuffiato e tunnelizzato in 49 pazienti (23%) un catetere vascolare periferico in 42 (19%) un catetere venoso centrale inserito per via periferica in 5 (2%) un port-a-cath in 5 (2%) e un catetere arterioso in 2 (1%). Ai pazienti cui è stato rimosso (94%) la batteriemia è persistita in 43 casi (21%).

Complicanze sono sopraggiunte in 31 pazienti (72%) con CRSAB persistente e in 24 pazienti (15%) con CRSAB non persistente: anche la mortalità attribuibile all'infezione è stata più alta nei pazienti con batteriemia persistente (23%) rispetto a quelli con infezione non persistente (8%); complicanze tardive sono state simili in entrambi i gruppi.

La gestione ottimale delle CRSAB include rimozione tempestiva del catetere venoso e terapia antimicrobica appropriata. Nella pratica i clinici incontrano occasionalmente pazienti con batteriemia persistente anche dopo questi accorgimenti. Il 21% delle CRSAB persiste per almeno 3 giorni e fattori di rischio possono essere resistenza alla meticillina, presenza di dispositivi impiantabili diversi dal catetere e insufficienza renale. Batteriemia persistente è stata molto più comune in episodi causati da ceppi di patogeni meticillino-resistenti rispetto a patogeni sensibili. Una delle possibili cause è dovuta al fatto che gli antibiotici glicopeptidici sono meno attivi contro gli stafilococchi rispetto ai betalattamici.

Conflitto di interesse: Nessuno dichiarato.

Parole chiave: batteriemia catetere-correlata, catetere venoso, terapia antimicrobica, rimozione del catetere.

Riferimento bibliografico

Ki-Ho Park et al. Persistent Catheter-Related Staphylococcus Aureus Bacteriemia after Catheter Removal and Initiation of Antimicrobial Therapy. PLoS One. 2012; 7: e46389.

Nicolas B. et al. Which medical device and/or which local treatment for prevention in patients with risk factors of pressure sores in 2012. Towards development of French Guideline for clinical practice. Ann Phys Rehabil Med. 2012; doi: 10.1016/j.rehab.2012.08.007.

Fabbricazione di stent biofunzionali con specificità per cellule progenitrici endoteliali al fine di favorire la riendotelizzazione vascolare
A cura della Dott.ssa M. Cecilia Giron

Negli ultimi anni la possibilità di introdurre modifiche biofunzionali sulla superficie di materiali ha determinato lo sviluppo di nuovi biomateriali ad uso clinico con ridotto rischio di insorgenza di danno tissutale. Ad esempio, l'impiego di stent coronarici in metallo nudo (BMS) determina lesione vascolare, restenosi e trombosi tardiva. Per questo sono stati sviluppati gli stent ad eluizione di farmaco che hanno determinato una riduzione significativa di restenosi ma non di trombosi tardiva. Per facilitare la rigenerazione del tessuto endoteliale sono stati fabbricati stent a cattura di cellule progenitrici endoteliali (EPC) dal flusso sanguigno. Le EPC, infatti, possono differenziare in cellule endoteliali mature ed accelerare la riendotelizzazione in seguito a lesione vascolare da stent, prevenendo il rischio sia di restenosi che di trombosi. Il primo stent a cattura di EPC entrato in commercio è stato lo stent ricoperto superficialmente dall'anticorpo contro la proteina CD34 (OrbusNeich's Genous Bioengineered R stent) che però presenta come limite l'uso di CD34, una proteina non specifica per le EPC. Infatti, le cellule positive per CD34 possono differenziarsi non solo in cellule endoteliali ma anche in altri tipi di cellule, incluse cellule infiammatorie e cellule muscolari lisce vascolari, responsabili di aggravare la restenosi. Per superare questo limite negli ultimi anni sono stati studiati altri anticorpi per proteine specifiche di EPC insieme a nuove metodologie per poterli immobilizzare con legame covalente alla superficie di dispositivi medici.

Scopo del presente studio è stato quello di costruire e valutare le proprietà in vitro di uno stent biofunzionale con specificità per EPC, ricoprendo la superficie con un polimero idrofilo a cui è stato legato covalentemente l'anticorpo contro la caderina vascolare endoteliale (VE-caderina), proteina specifica di EPC.

Stent d'acciaio inossidabile 316L di diametro pari a 3 mm e lunghezza pari a 15 mm, acquistati presso la ditta coreana Humed, sono stati trattati con acido per esporre i gruppi idrossilici sulla superficie, puliti attraverso sonicazione e soggetti a silanizzazione (cioè copertura della

superficie con epossilano) da un gruppo di ricercatori della Seoul National University e del Samsung Economical Research Institute, Seul - Corea del Sud. Successivamente ai gruppi epossilani è stato legato il polimero idrofilico polietilenglicole (PEG) per rendere la superficie biocompatibile a cui poi è stato immobilizzato l'anticorpo anti-VE-caderina tramite legame covalente. Per verificare la topografia e la rugosità della superficie alla fine di ogni passaggio di modifica, lo stent è stato sottoposto a microscopia a forza atomica (AFM), microscopia elettronica a scansione ad emissione di campo (FE-SEM), spettrometria di elettroni Auger (AES), microscopia confocale a scansione laser (CLSM). Per confermare l'immobilizzazione dell'anticorpo anti-VE-caderina sono stati eseguiti esperimenti di immunofluorescenza con CLSM, impiegando anticorpi secondari coniugati a sonde fluorescenti. La specificità di cattura delle EPC è stata valutata tramite analisi CLSM. Infine la capacità dello stent di sviluppare uno strato di cellule endoteliali sulla superficie è stato verificato con FE-SEM e CLSM.

Il processo di modifica superficiale dello stent ha determinato la creazione di uno strato di PEG pari a circa 12 nm a cui è stato immobilizzato con successo l'anticorpo anti-VE-caderina a formare una copertura omogenea. Lo stent con legato l'anticorpo anti-VE-caderina (stent VE-cad), perfuso con una sospensione di EPC per 30 minuti, ha dimostrato una capacità di cattura di queste cellule pari a 93 ± 5 EPC per campione, significativamente maggiore rispetto a quella del BMS (16 ± 2 EPC per campione, $p=0.015$). Inoltre lo stent VE-cad è risultato adsorbire un numero minore di cellule THP-1 (cellule umane di tipo monocito-macrofagico derivanti da leucemia monocitica acuta) rispetto al BMS ad indicare che la presenza del polimero idrofilico con immobilizzato l'anticorpo anti-VE-caderina assicura specificità nella cattura di sole EPC. Infine è stato evidenziato che dopo la cattura sulla superficie dello stent VE-cad le EPC sono state in grado di proliferare e crescere quasi a confluenza nelle successive 48 ore, formando uno strato di endotelio nell'arco di tre giorni.

In conclusione, questo studio ha dimostrato la possibilità di modificare la superficie di stent metallici impiegando una metodica semplice che può essere applicata ad altre tipologie di dispositivi medici per forma e geometria al fine di migliorarne la biocompatibilità.

Conflitto di interesse: nessuno.

Parole chiave: stent, cellule endoteliali progenitrici, trombosi

Riferimento bibliografico

Kang CK et al. Fabrication of biofunctional stents with endothelial progenitor cell specificity for vascular re-endothelialization. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2012; 102C: 744-751.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n° 710 del 27/11/2008

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:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Serena Bodei (Università Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)

Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova)
Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa)
Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)
Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)

Supervisione

Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

Contatti: webmaster@sifweb.org

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

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

DI SCLAMER – 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.