



Newsletter numero 123 del 15.05.2013

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

- Il resveratrolo dell'uva aumenta i livelli sierici di adiponectina e riduce l'espressione di geni correlati all'infiammazione in cellule mononucleate del sangue periferico: studio ad un anno in triplo cieco, placebo-controllato in pazienti con coronaropatia stabile
- Fibrinolisi o intervento coronarico percutaneo (PCI) primario nell'infarto del miocardio con slivellamento del tratto ST
- L'immunosoppressione per la nefropatia membranosa progressiva: uno studio randomizzato e controllato condotto nel Regno Unito
- Esito della gravidanza in seguito ad uso di gabapentin: risultati di uno studio prospettico comparativo di coorte
- Efficacia del vaccino anti-Rotavirus sulla mortalità associata a diarrea in differenti regioni socio-economiche del Messico
- Efficacia e frequenza di conversione dell'umore durante la monoterapia a lungo termine con fluoxetina o con litio nel disturbo bipolare di tipo II a cicli rapidi e non-rapidi
- Esiti, costi sanitari e uso di farmaci antiaggreganti in 7082 pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta in un'ampia popolazione (Osservatorio Cardiovascolare ARNO)
- L'effetto della terapia con memantina o inibitori delle colinesterasi sull'utilizzo di antipsicotici nella malattia di Alzheimer: un'analisi utilizzando il database del "Régie de l'Assurance Maladie du Québec"
- Efficacia e sicurezza di un secondo trattamento con ipilimumab in pazienti con melanoma avanzato in progressione dopo un iniziale controllo della malattia

Il resveratrolo dell'uva aumenta i livelli sierici di adiponectina e riduce l'espressione di geni correlati all'infiammazione in cellule mononucleate del sangue periferico: studio ad un anno in triplo cieco, placebo-controllato in pazienti con coronaropatia stabile

A cura del Dott. Vincenzo Urso

I pazienti con coronaropatia (*coronary artery disease, CAD*) sono a rischio di eventi cardiovascolari ricorrenti. L'attivazione delle vie dell'infiammazione, meccanismo patogenetico fondamentale alla base dell'aterotrombosi, non risulta confinata esclusivamente alla lesione aterotrombotica, ma riconosce un coinvolgimento di elementi ematici come le cellule mononucleate del sangue periferico (*Peripheral Blood Mononuclear Cells, PMBC*), che giocano un ruolo fondamentale nel processo di formazione e rottura della placca aterosclerotica. Nell'intero processo inoltre agiscono recettori nucleari, che reagendo a stimoli di stress ossidativo, portano all'espressione di geni coinvolti nell'infiammazione e metabolismo lipidico. Le linee guida della *European Society of Cardiology (ESC)* consigliano come prevenzione secondaria cardiovascolare, oltre alla terapia farmacologica, l'adozione di uno stile di vita associato ad una dieta sana, possibilmente contenente alcuni alimenti detti "funzionali". Alcuni alimenti, infatti, come olio d'oliva, cioccolato, noci, vino rosso e molti altri, sembrerebbero possedere qualità cardioprotettive grazie al loro contenuto in acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 e polifenoli. Molteplici studi condotti su animali hanno dimostrato che il resveratrolo, polifenolo del vino rosso, possiede un'attività cardioprotettiva ma non è noto se tale azione benefica si possa ottenere allo stesso modo anche nell'uomo.

Lo scopo di questo studio è stato quello di investigare gli effetti sullo stato infiammatorio e sul sistema fibrinolitico dopo un anno di intervento dietetico a base di estratto d'uva contenente resveratrolo in pazienti con CAD stabile trattati in accordo alle linee guida attuali.

Lo studio ad un anno, monocentrico, in triplo cieco, placebo controllato, randomizzato a tre bracci di trattamento è stato condotto presso l'ospedale *Morales Meseguer University Hospital (MMUH)* di Murcia (Spagna). Sono stati arruolati pazienti con malattia coronarica stabile trattati in accordo alle recenti linee guida. I criteri d'inclusione comprendevano: età tra 18 ed 80 anni, angina stabile o evento coronarico acuto occorso almeno 6 mesi prima dello *screening*, frazione di eiezione ventricolare >45%, insufficienza cardiaca di classe I o II NYHA, terapia farmacologica in accordo alle linee guida dell'ESC. I criteri di esclusione comprendevano: età >80 anni o <18 anni, gravidanza, transaminasi >3 volte i livelli normali, creatininemia >1,5 mg/dL, utilizzo abituale di preparati erboristici o integratori antiossidanti, infezioni o neoplasie, patologie croniche. Su 245 pazienti eleggibili, sono stati arruolati 75 pazienti, successivamente suddivisi in tre gruppi di trattamento. La randomizzazione è stata eseguita utilizzando sequenze numeriche *random* generate dal computer. I tre gruppi sono stati classificati in: gruppo A (placebo, maltodestrina), gruppo B (GE, *Grape Extract*, estratto d'uva convenzionale) e C (GE-RES, *RESveratrol containing Grape Extract*, estratto d'uva contenente resveratrolo). Il resveratrolo è una fitoallessina contenuta in bassa quantità nell'uva o derivati d'uva, per questo motivo l'estratto GE-RES veniva prodotto tramite una tecnica brevettata che utilizza radiazioni UV per incrementare il contenuto di resveratrolo dell'uva. L'*endpoint* primario era rappresentato dalla modificazione, a 12 mesi, dei livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP). L'*endpoint* secondario era rappresentato dalla valutazione delle modifiche dei valori dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), adiponectina, interleuchina (IL)-6, IL-10, fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , ligando solubile di CD40 (sCD40L), molecola d'adesione vascolare solubile (sVCAM). Dopo aver superato la fase di *screening*, ad ogni paziente è stata fornita una confezione di capsule etichettata, in base al gruppo di trattamento, che conteneva rispettivamente 350 mg di o maltodestrina (gruppo A, placebo) o GE (gruppo B) o GE-RES (gruppo C), più 20 mg di eccipienti (magnesio stearato e SiO₂). Il contenuto in polifenoli di GE o GE-RES era uguale (~25 mg di antocianine, ~1 mg di flavonoli, ~40 mg di procianidine, and ~0,8 mg di acido idrossicinnamico), ma GE-RES conteneva anche 8,1 \pm 0,5 mg di resveratrolo per capsula. Tutti i prodotti sono stati forniti da Actafarma S.L. (Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spagna). Dal momento dell'ingresso nello studio i pazienti sono stati istruiti ad assumere 1 capsula al giorno al mattino per i primi sei mesi e 2 capsule per i successivi 6 mesi e di riportare le capsule residue al termine dello studio. E' stato

inoltre richiesto ai pazienti di continuare le proprie terapie farmacologiche, il proprio stile di vita abituale e di ridurre al minimo il consumo di uva e derivati. I campioni ematici sono stati raccolti al basale a 6 e a 12 mesi ed i corrispondenti campioni di siero o plasma sono stati conservati a -80°C sino al momento dell'analisi. Per l'analisi delle PMBC, è stato selezionato un gruppo di 18 pazienti diabetici proveniente in ugual misura dai tre bracci e l'analisi è stata effettuata al basale a 6 e a 12 mesi, inoltre da questo sottogruppo sono stati selezionati pazienti sui quali effettuare l'analisi a tramite *microarray* dei geni coinvolti nell'infiammazione.

Tutti i 75 pazienti arruolati hanno completato lo studio e nessuno di questi ha sperimentato reazioni avverse al trattamento. La *compliance* è risultata elevata (assunte $>95\%$ delle capsule assegnate). Dopo 12 mesi di trattamento non si notavano variazioni dei parametri ematici di routine. I livelli ematici di colesterolo non HDL si sono ridotti del $10,2\%$ nel gruppo B ($p=0,01$) e del $13,4\%$ nel gruppo C ($p=0,03$). Nel gruppo placebo (A) i livelli di IL-10 (valore basale, $19,6\pm 12,4$ pg/ml) e di adiponectina ($11,0\pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$) si sono ridotti significativamente del $6,6\%$ (IC 95% da $-3,7$ a $-0,2$, $p=0,03$), e del $12,7\%$ (da $-2,4$ a $0,3$, $p=0,01$), rispettivamente, mentre i livelli di PAI-1 ($18,7\pm 14,4$ ng/ml) sono significativamente aumentati del $38,5\%$ (da $3,5$ a $10,9$, $p=0,00$) dopo 12 mesi. Nel gruppo B non si osservavano modificazioni significative. Nel gruppo C si osservava una riduzione non significativa dell' 8% della hsCRP ($3,9\pm 4,1$ mg/l) sia a 6 che a 12 mesi, tuttavia i valori di adiponectina ($12,4\pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$) aumentavano significativamente (10% ; $1,2$ $\mu\text{g/mL}$, da $0,2$ a $2,3$, $p>0,01$) incremento che interessava l' 80% dei pazienti del gruppo C. I valori di adiponectina erano più alti del 23% nel gruppo C rispetto al gruppo A dopo 12 mesi ($p<0,05$). Dopo 12 mesi di trattamento veniva osservata una riduzione statisticamente significativa dei valori di adiponectina nel gruppo A ($p<0,05$). Per quanto riguarda i livelli di PAI-1 si osservava una significativa riduzione a 12 mesi nel gruppo C ($-18,6\%$, $p=0,05$). L'ultima indagine riguardava la misurazione tramite *microarray* dell'espressione di geni a riconosciuta attività pro-infiammatoria nelle PMBC a 6 e 12 mesi. Anche in questo caso si è riscontrato nel gruppo C trattato una significativa attivazione di geni ad attività antinfiammatoria come KLF2 e l'inibizione di geni ad attività pro-infiammatoria come il NF- κ B, AP-1, c-JUN, ATF-2 e CREBBP, suggerendo quindi una riduzione della risposta infiammatoria linfocito/monocito/mediata.

Lo studio ad un anno, monocentrico, in triplo cieco, placebo controllato, randomizzato a tre bracci di trattamento è stato condotto presso l'ospedale *Morales Meseguer University Hospital* (MMUH) di Murcia (Spagna). Sono stati arruolati pazienti con malattia coronarica stabile trattati in accordo alle recenti linee guida. I criteri d'inclusione comprendevano: età tra 18 ed 80 anni, angina stabile o evento coronarico acuto occorso almeno 6 mesi prima dello *screening*, frazione di eiezione ventricolare $>45\%$, insufficienza cardiaca di classe I o II NYHA, terapia farmacologica in accordo alle linee guida dell'ESC. I criteri di esclusione comprendevano: età >80 anni o <18 anni, gravidanza, transaminasi >3 volte i livelli normali, creatininemia $>1,5$ mg/dL, utilizzo abituale di preparati erboristici o integratori antiossidanti, infezioni o neoplasie, patologie croniche. Su 245 pazienti eleggibili, sono stati arruolati 75 pazienti, successivamente suddivisi in tre gruppi di trattamento. La randomizzazione è stata eseguita utilizzando sequenze numeriche *random* generate dal computer. I tre gruppi sono stati classificati in: gruppo A (placebo, maltodestrina), gruppo B (GE, *Grape Extract*, estratto d'uva convenzionale) e C (GE-RES, *RESveratrol containing Grape Extract*, estratto d'uva contenente resveratrolo). Il resveratrolo è una fitoallessina contenuta in bassa quantità nell'uva o derivati d'uva, per questo motivo l'estratto GE-RES veniva prodotto tramite una tecnica brevettata che utilizza radiazioni UV per incrementare il contenuto di resveratrolo dell'uva. L'*endpoint* primario era rappresentato dalla modificazione, a 12 mesi, dei livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP). L'*endpoint* secondario era rappresentato dalla valutazione delle modifiche dei valori dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), adiponectina, interleuchina (IL)-6, IL-10, fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , ligando solubile di CD40 (sCD40L), molecola d'adesione vascolare solubile (sVCAM). Dopo aver superato la fase di *screening*, ad ogni paziente è stata fornita una confezione di capsule etichettata, in base al gruppo di trattamento, che conteneva rispettivamente 350 mg di o maltodestrina (gruppo A, placebo) o GE (gruppo B) o GE-RES (gruppo C), più 20 mg di eccipienti (magnesio stearato e SiO_2). Il contenuto in polifenoli di GE o GE-RES era uguale (~ 25 mg di antocianine, ~ 1 mg di flavonoli, ~ 40 mg di procianidine, and $\sim 0,8$ mg di acido idrossicinnamico), ma GE-RES conteneva anche $8,1\pm 0,5$ mg di resveratrolo per capsula. Tutti i prodotti sono stati forniti da Actafarma S.L. (Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spagna). Dal momento dell'ingresso nello studio i

pazienti sono stati istruiti ad assumere 1 capsula al giorno al mattino per i primi sei mesi e 2 capsule per i successivi 6 mesi e di riportare le capsule residue al termine dello studio. E' stato inoltre richiesto ai pazienti di continuare le proprie terapie farmacologiche, il proprio stile di vita abituale e di ridurre al minimo il consumo di uva e derivati. I campioni ematici sono stati raccolti al basale a 6 e a 12 mesi ed i corrispondenti campioni di siero o plasma sono stati conservati a -80°C sino al momento dell'analisi. Per l'analisi delle PMBC, è stato selezionato un gruppo di 18 pazienti diabetici proveniente in ugual misura dai tre bracci e l'analisi è stata effettuata al basale a 6 e a 12 mesi, inoltre da questo sottogruppo sono stati selezionati pazienti sui quali effettuare l'analisi a tramite *microarray* dei geni coinvolti nell'infiammazione. Tutti i 75 pazienti arruolati hanno completato lo studio e nessuno di questi ha sperimentato reazioni avverse al trattamento. La *compliance* è risultata elevata (assunte >95% delle capsule assegnate). Dopo 12 mesi di trattamento non si notavano variazioni dei parametri ematici di routine. I livelli ematici di colesterolo non HDL si sono ridotti del 10,2% nel gruppo B ($p=0,01$) e del 13,4% nel gruppo C ($p=0,03$). Nel gruppo placebo (A) i livelli di IL-10 (valore basale, $19,6 \pm 12,4$ pg/ml) e di adiponectina ($11,0 \pm 5,8$ µg/ml) si sono ridotti significativamente del 6,6% (IC 95% da -3,7 a -0,2, $p=0,03$), e del 12,7% (da -2,4 a 0,3, $p=0,01$), rispettivamente, mentre i livelli di PAI-1 ($18,7 \pm 14,4$ ng/ml) sono significativamente aumentati del 38,5% (da 3,5 a 10,9, $p=0,00$) dopo 12 mesi. Nel gruppo B non si osservavano modificazioni significative. Nel gruppo C si osservava una riduzione non significativa dell'8% della hsCRP ($3,9 \pm 4,1$ mg/l) sia a 6 che a 12 mesi, tuttavia i valori di adiponectina ($12,4 \pm 5,6$ µg/ml) aumentavano significativamente (10%; $1,2$ µg/mL, da 0,2 a 2,3, $p > 0,01$) incremento che interessava l'80% dei pazienti del gruppo C. I valori di adiponectina erano più alti del 23% nel gruppo C rispetto al gruppo A dopo 12 mesi ($p < 0,05$). Dopo 12 mesi di trattamento veniva osservata una riduzione statisticamente significativa dei valori di adiponectina nel gruppo A ($p < 0,05$). Per quanto riguarda i livelli di PAI-1 si osservava una significativa riduzione a 12 mesi nel gruppo C (-18,6%, $p=0,05$). L'ultima indagine riguardava la misurazione tramite *microarray* dell'espressione di geni a riconosciuta attività pro-infiammatoria nelle PMBC a 6 e 12 mesi. Anche in questo caso si è riscontrato nel gruppo C trattato una significativa attivazione di geni ad attività antinfiammatoria come KLF2 e l'inibizione di geni ad attività pro-infiammatoria come il NF-κB, AP-1, c-JUN, ATF-2 e CREBBP, suggerendo quindi una riduzione della risposta infiammatoria linfocito/monocito/mediata.

Alla luce di questi risultati questo studio ha dimostrato che in pazienti con CAD stabile il consumo dell'estratto d'uva GE-RES per un anno ha determinato l'aumento dei livelli plasmatici di adiponectina, ha diminuito quelli del PAI-1 e l'azione pro-infiammatoria pro-trombotica delle PMBC. La presenza del resveratrolo è risultata necessaria per esercitare tali effetti benefici

Nonostante sia stato il primo *trial* clinico che indaghi l'azione cardiovascolare del resveratrolo nel lungo termine, non si può fare a meno di sottolineare l'esiguo numero di pazienti arruolati (75) e la durata comunque breve per uno studio clinico del genere (1 anno), per cui non è possibile arrivare a conclusioni definitive riguardanti l'impatto clinico derivante dall'introduzione nella dieta del paziente con CAD di preparati a base di resveratrolo. Sicuramente questi risultati sono molto promettenti ma servono ulteriori indagini per confermare il ruolo di protezione cardiovascolare della sostanza.

Nell'editoriale di accompagnamento, si sottolinea che la malattia coronarica rappresenta la principale causa di insufficienza cardiaca su scala mondiale per questo motivo numerosi gruppi di ricerca studiano i meccanismi patologici alla base della CAD cercando inoltre di comprendere le strategie terapeutiche e preventive da mettere in atto. Molti studi hanno confermato che interventi sullo stile di vita come una dieta sana, attività fisica e cessazione dell'abitudine al fumo associati ad una terapia farmacologica adeguata con antiaggreganti piastrinici, ACE-inibitori, β-bloccanti e statine hanno un'azione preventiva e terapeutica efficace sulla CAD, tuttavia talvolta i risultati ottenuti possono essere sub-ottimali. Gli autori sottolineano che nello studio viene dimostrato con metodo scientifico che il gruppo di soggetti trattati con resveratrolo ottiene un aumento dei livelli sierici di adiponectina e una riduzione sia di proteina C altamente sensibile (hsCRP) che dell'inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno (PAI-1). Inoltre viene dimostrata una attività di *downregulation* su diversi geni coinvolti nell'infiammazione. In sintesi dal lavoro di Tomé-Carneiro et al. si evince che il resveratrolo

sembrerebbe spostare l'equilibrio dell'organismo in senso antitrombotico, antinfiammatorio e pro-metabolico in pazienti con CAD. Ulteriori studi dovrebbero approfondire gli aspetti farmacodinamici e farmacocinetici della sostanza e definire le dosi ottimali da utilizzare nel trattamento di pazienti con malattia coronarica. Saranno inoltre utili in futuro delle comparazioni con le terapie farmacologiche standard attualmente utilizzate nel trattamento della patologia.

Parole chiave: Resveratrolo, CAD, RCT.

Conflitto di interesse: Due autori del manoscritto sono i co-inventori del brevetto GE-RES. Il farmaco è stato fornito da Actafarma S.L. (Madrid, Spagna), ma l'azienda non ha ruolo nell'ideazione, disegno, raccolta e analisi dati e pubblicazione dello studio.

Riferimento bibliografico:

João Tomé-Carneiro et al. Grape Resveratrol Increases Serum Adiponectin and Downregulates Inflammatory Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Triple-Blind, Placebo-Controlled, One-Year Clinical Trial in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 37-48.
Das SK et al. Beneficial Effects of Grape Resveratrol on Serum Adiponectin and Inflammation: Clinical Trial in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 1-4.

Fibrinolisi o intervento coronarico percutaneo (PCI) primario nell'infarto del miocardio con slivellamento del tratto ST

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Le linee guida relative al trattamento del paziente affetto da infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) prevedono un intervento coronarico percutaneo (PCI) all'interno di tempi ben stabiliti. La gran parte dei pazienti con STEMI che vengono ricoverati in un ospedale non attrezzato per effettuare una PCI, non vengono trattati con una PCI all'interno dei tempi raccomandati. Questo ritardo comporta un corrispondente aumento della morbilità e della mortalità. Non è noto se la fibrinolisi effettuata prima di ricoverare il paziente abbia un *outcome* simile a quello della PCI primario.

Scopo dello studio è stato quello di verificare se in pazienti affetti da STEMI sintomatica non più di 3 ore e per i quali non è possibile la PCI entro 1 ora, la fibrinolisi pre-ospedaliera ha un *outcome* a breve termine (1 mese) simile a quello del PCI primario.

Il disegno dello studio, denominato STREAM (*Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction*) è stato riportato in dettaglio altrove (*Am Heart J* 2010;160:30.e1-35.e1). È stato uno studio *open-label*, prospettico, randomizzato a gruppi paralleli e multicentrico che ha arruolato pazienti con STEMI entro 3 ore dalla comparsa dei sintomi per valutare l'efficacia e la sicurezza di una strategia di trattamento fibrinolitico effettuato in ambiente extra-ospedaliero seguito da cateterizzazione entro 6-24 ore o intervento coronarico di salvataggio in confronto a un PCI primario effettuato non appena possibile. Criteri d'inclusione sono stati età >18 anni, comparsa dei sintomi da non più di 3 ore, diagnosi elettrocardiografica di STEMI e numerosi criteri di esclusione tra cui: possibilità di effettuare un PCI primario entro 1 ora dalla diagnosi, impossibilità di effettuare la cateterizzazione entro 3 ore dalla diagnosi, grave ipertensione non controllata, anamnesi positiva per ricovero per problemi cardiaci nelle precedenti 48 ore, somministrazione recente (12 ore) di anticoagulanti (e.v. o s.c.), sanguinamento presente o disordini della coagulazione, insufficienza renale. Ai pazienti inclusi nel gruppo trattato con fibrinolitici è stato somministrato: tenecteplase (30-50 mg a seconda del peso del paziente), enoxaparina (30 mg in bolo + 1 mg/kg s.c. ogni 12 ore per 4 giorni o, nei pazienti di età >75 anni, 0,75 mg/kg s.c. ogni 12 ore per 4 giorni), clopidogrel (300 mg *per os* + 75 mg *per os* ogni giorno per 30 giorni o, nei pazienti di età > 75 anni, 75 mg *per os* ogni giorno per 30 giorni). Secondo le linee guida locali i pazienti sono stati anche trattati con acido acetilsalicilico. Novanta minuti dopo tenecteplase, la riperfusione è stata valutata tramite ECG e valutazione clinica. Se il paziente risultava "riperfuso", una angiografia coronarica diagnostica (seguita

eventualmente dalla PCI e/o posizionamento di *stent*) è stata effettuata tra le 6 ore e le 24 successive alla somministrazione di tenecteplase. Se il paziente non risultava "riperfuso", l'angiografia veniva effettuata appena possibile. Ai pazienti inclusi nel gruppo PCI primario, la PCI è stata effettuata non appena giunti in ospedale subito dopo l'angiografia. A discrezione del medico, al paziente veniva dato anche un antagonista del recettore glicoproteico IIb/IIIa. Prima del ricovero, i pazienti hanno ricevuto i trattamenti previsti dalle linee guida internazionali: acido acetilsalicilico, 300 o 600 mg di clopidogrel, eparina non-frazionata o enoxaparina. L'*end-point* primario consisteva in un composito formato dal numero dei pazienti morti per ogni causa e da quelli che andavano incontro a *shock*, insufficienza cardiaca congestizia o re-infarto entro 30 giorni. D'altra parte sono stati valutati anche *end-point* di efficacia singoli quali lo *stroke* ischemico, l'emorragia intracranica, il sanguinamento non-intracranico e altri eventi avversi gravi. Per l'*end-point* primario sono state eseguite anche delle analisi di sottogruppo, in accordo a età, sesso, pressione arteriosa, sede dell'infarto, il rischio TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)*, ecc. A causa di un'alta frequenza di emorragie intracraniche nei pazienti di età >75 anni, durante lo studio è stato deciso di ridurre della metà il dosaggio di tenecteplase in questi pazienti.

I pazienti (n=1915) sono stati valutati tra marzo 2008 e luglio 2012 in 99 Centri clinici presenti in 15 diversi Paesi. Di questi, 1892 sono stati arruolati. Nel gruppo trattato con i fibrinolitici, non è noto il *follow-up* di 4 pazienti e 1 paziente ha ritirato il consenso. Nel gruppo trattato con PCI primario, non è noto il *follow-up* di 2 pazienti. La maggior parte dei pazienti (81%) è stata randomizzata in ambulanza. Le caratteristiche dei pazienti nei 2 gruppi è risultata simile, eccezion fatta per una maggiore frequenza di anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia nel gruppo con PCI primario. Nel gruppo trattato con fibrinolitici, il tempo trascorso tra i primi sintomi e la terapia riperfusiva è stato, in media, 100 minuti; nel gruppo PCI il tempo medio di attesa è stato 178 minuti. Come atteso, i pazienti trattati con fibrinolitici e che, non rispondendo al trattamento, sono stati sottoposti ad angiografia d'urgenza hanno effettuato l'angiografia 2,2 ore più tardi rispetto al gruppo PCI. I pazienti che hanno risposto al trattamento con fibrinolitici hanno effettuato l'angiografia 17 ore più tardi rispetto al gruppo PCI.

L'*end-point* primario è stato osservato in 116 su 939 pazienti (12,4%) nel gruppo trattato con fibrinolitici e in 135 su 943 pazienti (14,3%) nel gruppo PCI primario (rischio relativo nel gruppo trattato con fibrinolitici 0,86; IC 95% 0,68-1,09). Dunque, i dati escludono che nel gruppo trattato con fibrinolitici ci possa essere stato un aumento del 9% nel rischio cumulativo. Se si considerano gli *end-point* primari disaggregati, lo *shock* cardiogeno e l'insufficienza cardiaca congestizia sono stati più frequenti nel gruppo PCI. Gli altri *end-point* si sono occorsi con frequenza molto simile tra i due gruppi.

Prima della PCI, vasi pervi sono stati osservati più frequentemente nel gruppo trattato con fibrinolitici. Il 36% dei pazienti trattati con fibrinolitici non ha risposto al trattamento ed è stato sottoposto ad angiografia d'urgenza e PCI. Tra questi, il 46,5% ha mostrato nel vaso *target* un flusso TIMI di grado 0-1. Tra i pazienti che hanno risposto ai fibrinolitici, il flusso TIMI di grado 2 è stato rilevato nel 13,2% dei pazienti e il flusso di grado 3 nel 72,8% dei pazienti. Tra i pazienti trattati con PCI nei 2 gruppi, nel 96% dei casi è stato applicato 1 o più *stent*. Nel gruppo trattato con fibrinolitici, sono stati effettuati più interventi di *bypass* e meno PCI. La frequenza di *stroke* è stata molto bassa in entrambi i gruppi, ma emorragia intracranica e *stroke* ischemico primario sono stati più frequenti nel gruppo fibrinolisi. Dopo la riduzione della dose di tenecteplase nei pazienti con più di 75 anni non sono stati osservati casi di emorragia intracranica (0 su 97 trattati), rispetto a 3 su 37 trattati prima della riduzione di dose. La frequenza di sanguinamento maggiore non intracranico è stata del 6,5% nel gruppo trattato con fibrinolitici e 4,8% nel gruppo PCI, differenza risultata non significativa (P=0,11). La frequenza di trasfusioni è stata simile nei 2 gruppi.

Il *trial* DANAMI-2 (Andersen, et al., *N Engl J Med* 2003; 349:733-42) ha dimostrato la superiorità del PCI primario sul trattamento fibrinolitico. Ma, in quello studio, il trattamento fibrinolitico era stato somministrato in ospedale e il tempo intercorso tra trattamento e diagnosi era 1 ora in più rispetto a quello di questo studio. Gli autori sostengono che il numero superiore di *bypass* nel gruppo dei pazienti trattati con fibrinolitici è probabilmente dovuto alla calma con la quale è stata presa la decisione di intervenire, derivante da una angiografia fatta non in condizioni di emergenza. La differenza tra questo studio e l'ASSENT-4 (*Lancet* 2006;367:569-78) è che in quest'ultimo è stato osservato un eccesso di *stroke* e di eventi trombotici precoci nei pazienti

trattati con fibrinolitici. In quel caso, il protocollo prevedeva la PCI a prescindere dalla risposta clinica al trattamento fibrinolitico. Inoltre, in quello studio le terapie anticoagulanti e contro l'aggregazione piastrinica sono stati effettuate in modo sub-ottimale.

Lo studio dimostra che in pazienti con STEMI che vengono diagnosticati entro 3 ore dalla comparsa dei sintomi e che non possono essere sottoposti ad un PCI primario entro 1 ora per ragioni logistiche, il trattamento fibrinolitico accompagnato da trattamento anticoagulante e contro l'aggregazione piastrinica ed eventualmente da PCI (solo nel caso non si sia ottenuta una buona rivascolarizzazione), non è inferiore al trattamento PCI primario effettuato in ritardo. D'altra parte, il trattamento fibrinolitico espone ad un lieve maggior rischio di sanguinamento intracranico.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato sponsorizzato dalla Boehringer Ingelheim. Numerosi autori hanno ricevuto compensi da Aziende farmaceutiche, inclusa la Boehringer Ingelheim per compiti indipendenti dallo studio in questione.

Parole chiave: studio STREAM, fibrinolisi, infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST.

Riferimenti bibliografici

Armstrong et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.

Note

*TIMI Risk Score è usato per categorizzare il rischio di morte e di eventi ischemici in pazienti con angina instabile o infarto miocardico senza sopraslivellamento ST. Viene utilizzato come base per decidere l'approccio terapeutico.

Viene calcolato in base a diversi parametri (1 punto per ogni parametro, da 0 a 10):

- età > 65 anni
- uso di aspirina negli ultimi 7 giorni
- almeno 2 episodi di angina nelle ultime 24 ore
- sopraslivellamento del tratto ST di almeno 0.5mm all'ammissione
- aumento dei biomarcatori cardiaci nel siero
- patologia coronarica (CAD) nota
- almeno 3 fattori di rischio per CAD

L'immunosoppressione per la nefropatia membranosa progressiva: uno studio randomizzato e controllato condotto nel Regno Unito

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Nonostante diversi studi abbiano valutato i trattamenti disponibili per la nefropatia membranosa, rimangono controversie su quale sia quello ottimale. Spesso la nefropatia membranosa idiopatica è stata gestita con l'impiego di farmaci immunosoppressivi e solo recentemente è stata circostanziata l'evidenza dell'origine autoimmune di questa malattia.

Lo studio ha valutato l'ipotesi che, rispetto alla sola terapia di supporto, quella immunosoppressiva, con prednisolone+clorambucile o con ciclosporina, preservi la funzione renale dei pazienti con nefropatia membranosa idiopatica e funzione renale diminuita.

I pazienti sono stati arruolati in 37 unità di nefrologia del Regno Unito. I criteri d'inclusione sono stati: età 18-75 anni; diagnosi di nefropatia membranosa comprovata da referto biptico; nessuna evidenza della causa sottostante (ad es., da farmaci, infezioni o neoplasie); concentrazione sierica/plasmatica della creatinina <300 µmol/L e diminuzione della funzione escretoria renale ≥20% (misurata come clearance della creatinina). Sono stati esclusi i pazienti la cui nefropatia membranosa è risultata da cause secondarie. Altri criteri di esclusione sono stati: infezione da HBV, HCV o HIV; diagnosi di cancro; positività per anticorpi anti-DNA a doppia elica; trattamento in corso con sali d'oro, penicillamina, farmaci antinfiammatori non-steroidi, farmaci citotossici o ciclosporina; trattamento con corticosteroidi per ≥3 mesi nei 2

anni precedenti; gravidanza o contraccezione inaffidabile; storia di reazioni avverse a prednisolone, metilprednisolone, clorambucile o ciclosporina.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati a: sola terapia di supporto; terapia di supporto e 6 mesi di terapia con prednisolone+clorambucile; terapia di supporto e 12 mesi di terapia con ciclosporina. La terapia di supporto ha compreso l'impiego di farmaci bloccanti del sistema renina-angiotensina, statine e anticoagulanti (se necessario). I pazienti assegnati al gruppo prednisolone+clorambucile hanno ricevuto metilprednisolone per 3 giorni consecutivi (1 g/die, e.v.), prednisolone per 28 giorni i mesi 1, 3 e 5 (0,5 mg/kg/die, per os), clorambucile i mesi 2, 4 e 6 (dose iniziale 0,15 mg/kg/die). Il dosaggio del clorambucile è stato diminuito in caso di comparsa di leucopenia e la somministrazione è stata interrotta in caso di leucopenia severa. I pazienti assegnati al gruppo ciclosporina hanno ricevuto ciclosporina (dose iniziale 5 mg/kg/die, aggiustamento del dosaggio per ottenere una concentrazione ematica del farmaco di 100-200 µg/L e diminuzione in caso di evidente tossicità). I pazienti sono stati seguiti fino al raggiungimento dell'endpoint primario o, in mancanza di questo, per un minimo di 3 anni. L'endpoint primario è stato definito come l'ulteriore declino del 20% dal basale della funzione escretoria renale. Gli endpoint secondari sono stati la proteinuria e gli eventi avversi severi.

Tra il 1 aprile 1998 e il 31 marzo 2008 sono stati arruolati 108 pazienti; dopo la randomizzazione è stata scoperta l'ineleggibilità di 2 pazienti (uno nel gruppo sola terapia di supporto e l'altro nel gruppo ciclosporina), che sono stati esclusi dall'analisi. Dei 106 pazienti rimanenti, 37 sono stati assegnati a ricevere la sola terapia di supporto, 33 la terapia di supporto+prednisolone+clorambucile e 36 la terapia di supporto+ciclosporina. I tre gruppi sono risultati ben bilanciati: età media ~58 anni, pressione sistolica media ~140 mm Hg, clearance della creatinina ~50 ml/min, proteinuria 6,8-10,1 g/24 h. Per 45 pazienti sono state necessarie deviazioni dal protocollo (minimi aggiustamenti del dosaggio). ACE-inibitori sono stati prescritti a 27/33 pazienti del gruppo prednisolone+clorambucile, a 36/36 pazienti del gruppo ciclosporina e a 34/37 pazienti del gruppo sola terapia di supporto.

Rispetto al gruppo sola terapia di supporto, il rischio di raggiungere l'endpoint primario è risultato significativamente più basso nel gruppo prednisolone+clorambucile (58% vs 84% dei pazienti; Hazard Ratio, HR 0,44; IC 95% 0,24-0,78; p=0,0042), ma non significativamente diverso nel gruppo ciclosporina (81% dei pazienti; HR 1,17; 0,70-1,95; p=0,54).

L'analisi della sopravvivenza non ha rivelato significative differenze tra i gruppi: nel corso del follow-up sono deceduti 1/37 pazienti nel gruppo sola terapia di supporto, 2/33 pazienti nel gruppo prednisolone+clorambucile e 2/36 pazienti nel gruppo ciclosporina. Nel corso del follow-up sono state riportate 2 neoplasie maligne in pazienti del gruppo prednisolone+clorambucile: un carcinoma a cellule squamose della pelle e un adenocarcinoma al sigma del colon. Lo stadio terminale della malattia renale è stato raggiunto da 11 pazienti: 4 di quelli nel gruppo sola terapia di supporto, 1 nel gruppo prednisolone+clorambucile e 6 nel gruppo ciclosporina. Le differenze tra le diminuzioni medie della proteinuria sono state: -2,2 g/24 h per il confronto tra i gruppi prednisolone+clorambucile vs sola terapia di supporto (p=0,014) e -0,7 g/24 h per il confronto tra i gruppi ciclosporina vs sola terapia di supporto (p=0,46).

Sono stati registrati 390 eventi avversi in totale, 117 dei quali definiti seri. Il numero dei pazienti con eventi avversi seri a un anno non è stato differente tra i gruppi ciclosporina vs sola terapia di supporto (rispettivamente, 17/37 vs 11/38; p=0,20), mentre è risultato significativamente maggiore nel gruppo prednisolone+clorambucile (17/33; p=0,048 vs il gruppo sola terapia di supporto).

Le evidenze indicano che tra gli approcci terapeutici valutati, la terapia di supporto associata a prednisolone e clorambucile è il trattamento migliore per il sottogruppo di pazienti con nefropatia membranosa idiopatica e deterioramento della funzione escrettrice renale; per questi pazienti la ciclosporina dovrebbe essere invece evitata.

Gli autori sottolineano la necessità di seguire i pazienti per un lungo periodo al fine di valutare l'entità del beneficio in termini di progressione allo stadio terminale della malattia e di raccogliere i dati a lungo-termine sugli effetti avversi ritardati nei gruppi di intervento, specialmente per la comparsa di linfomi o di altre neoplasie.

Piero Ruggenti e Giuseppe Remuzzi, nell'editoriale di accompagnamento, ribadiscono e ampliano questo punto. Infatti, in confronto alla sola terapia di supporto, quella con

prednisolone+clorambucile è stata associata approssimativamente al raddoppio degli eventi avversi seri (rispettivamente, 1,5 vs 2,8 eventi per paziente). Complessivamente 36/58 eventi riportati nel gruppo prednisolone+clorambucile sono stati possibilmente o verosimilmente correlati al trattamento. Questa frequenza di eventi avversi è stata superiore a quella riportata in studi precedenti sugli agenti alchilanti impiegati in pazienti con nefropatia membranosa idiopatica. Tuttavia, la discrepanza potrebbe trovare una spiegazione nella incompleta registrazione degli eventi avversi nel corso degli studi clinici più datati, cioè quelli condotti prima della formulazione (o dell'adozione) della *Guideline for Good Clinical Practice E6(R1)* (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf) della *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Eventi avversi seri, compresi leucemia mieloide acuta, disordini linfoproliferativi, tumori vescicali o della cute e altre neoplasie, che si manifestano 10-20 anni dopo il trattamento, è comprensibile che non siano stati osservati in questo studio. Pertanto, rimane da capire se i benefici riportati in termini di rallentamento della perdita della funzione renale giustificano l'eccesso di rischio di eventi avversi seri associati alla terapia di associazione con steroide+agente alchilante. Inoltre, la ricerca dovrebbe indirizzare gli sforzi volti a identificare nuovi trattamenti, ugualmente efficaci ma molto più sicuri, i quali garantirebbero gli stessi benefici di quelli attuali, ma con effetti indesiderati sostanzialmente minori. I progressi recenti nella comprensione della patogenesi della malattia forniscono un forte razionale per nuovi approcci, che si spera potranno soddisfare le necessità ancora disattese dei pazienti con nefropatia membranosa idiopatica, specialmente quelli con sindrome nefrosica persistente e peggioramento della funzione renale.

Parole chiave: terapia immunosoppressiva, nefropatia membranosa idiopatica, RCT.

Riferimento bibliografico:

Howman A, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 744-51.

Ruggenti P, Remuzzi G. Idiopathic membranous nephropathy: back to the future? *Lancet* 2013; 381: 706-8.

Esito della gravidanza in seguito ad uso di gabapentin: risultati di uno studio prospettico comparativo di coorte

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Il gabapentin, strutturalmente correlato all'acido gamma-aminobutirrico (GABA), è un farmaco efficace nel trattamento dell'epilessia, del dolore neuropatico e della sindrome delle "gambe senza riposo". Tuttavia, nonostante il crescente utilizzo, ad oggi sono ancora limitate informazioni relative alla sicurezza d'uso del gabapentin in gravidanza.

Gli obiettivi di questo studio prospettico di coorte comparativo sono: 1) stabilire se l'uso del gabapentin durante il I trimestre di gravidanza aumenta la frequenza di malformazioni gravi; 2) valutare la frequenza di aborti spontanei e terapeutici, di nati morti, dell'epoca gestazionale al momento del parto e del peso alla nascita dei neonati; 3) verificare la frequenza della Neonatal Adaptation Syndrome (NAS)*.

I dati sono stati ottenuti sia dai Servizi di Informazione sugli agenti Teratogeni (TIS) sia dai Centri di Farmacovigilanza di diversi Paesi, compresi Canada (Toronto), Francia (Lione), Inghilterra (Newcastle-Upon-Tyne), Korea (Seoul) e Italia (Firenze). I TSI mettono a disposizione sia ai pazienti che al personale sanitario informazioni cliniche relative alla sicurezza e/o il rischio associato all'esposizione a farmaci durante la gravidanza e l'allattamento. I dati francesi sono stati raccolti da uno dei membri europei della rete TIS da diversi centri di farmacovigilanza della Francia, anche se in questo caso la maggior parte delle richieste di informazioni proviene dai medici. Il TIS del Regno Unito non raccoglie sistematicamente i dati relativi alle pazienti poiché in genere è un medico che è preposto alla prima intervista. Tuttavia, gli stessi dati vengono raccolti in maniera simile negli altri centri.

Al primo contatto, che in genere avveniva nelle prime fasi del periodo gestazionale (5-8 settimana), attraverso l'utilizzo di un questionario standardizzato sono stati raccolti i dati demografici, clinici, anamnestici nonché quelli relativi ad eventuali esposizioni farmacologiche in corso. Successivamente, 2-3 mesi dopo il parto le donne precedentemente contattate che erano risultate in trattamento con gabapentin e che avevano firmato il consenso informato, sono state poi richiamate dai rispettivi TIS per completare il *follow-up* relativo agli esiti della gravidanza. Gli esiti considerati sono stati i nati vivi, gli aborti spontanei e terapeutici, le gravidanze ectopiche, il parto di feti morti, la presenza o l'assenza di gravi malformazioni definite come anomalie strutturali con gravi effetti o che hanno richiesto un intervento chirurgico (sono state escluse le anomalie genetiche o citogenetiche), il peso alla nascita, l'età gestazionale al momento del parto e la presenza o assenza di *distress* neonatale a 2 settimane dalla nascita. In alcuni casi, al completamento del questionario, sono stati contattati i medici delle pazienti intervistate per avere conferma o chiarimenti in merito alle informazioni rilasciate dalle proprie assistite. Ogni donna è stata poi confrontata con un'altra che aveva contattato lo stesso TIS o centro di farmacovigilanza, ma che era esposta ad una sostanza non teratogena, quale, ad esempio il paracetamolo o antibiotici. Tale confronto è stato fatto appaiando le pazienti per età materna (+/- 2 anni), abitudine all'alcool, fumo ed età gestazionale al momento del contatto iniziale (+/- 2 anni); quest'ultimo dato è cruciale ai fini del calcolo dell'incidenza degli aborti spontanei visto che la proporzione di gravidanze con esito negativo è fortemente legata proprio all'età gestazionale e come viene identificato l'aborto.

Sono stati ottenuti dati completi relativi a 223 pazienti esposte a gabapentin durante il periodo gestazionale che sono state poi confrontate con altrettante gestanti non esposte al farmaco. Nell'ambito dei due gruppi, le caratteristiche demografiche sono risultate simili, anche se nelle donne esposte a gabapentin è emersa una più elevata abitudine al consumo di alcool, senza però conseguenze negative, vista la minima quantità assunta. Tra le 223 donne esposte a gabapentin, 207 (92,8%) hanno riportato anche l'indicazione terapeutica per la quale era stata fatta la prescrizione e l'indicazione più frequente è stata per il trattamento del dolore (90,43%), mentre solo nel 34% (n=71) è stato prescritto per il trattamento dell'epilessia. Le indicazioni psichiatriche hanno incluso depressione (11%), attacchi di panico/ansia (4%), disturbo bipolare/psicosi (4%), disturbi ossessivo-compulsivi (2%) e anoressia (2%). Centoottantadue pazienti hanno riportato l'informazione relativa alla dose del farmaco utilizzata e 173 donne anche l'indicazione d'uso. Pertanto, la dose media di gabapentin è stata 1000 mg (DS = 825 mg), con un intervallo compreso tra 100 e 4800 mg/die. Per il trattamento dell'epilessia (n = 58), del dolore (n = 73) sono stati utilizzati rispettivamente in media 1.538 mg/die, 853 mg/die e per altre condizioni patologiche (n = 42), 538 mg/die.

Nell'ambito del gruppo di madri esposte al gabapentin e che avevano partorito bambini con gravi malformazioni (n = 7; 2 difetti del setto ventricolare, 1 anencefalia, macrocefalia, retrognatismo, *cutis marmorata*, 1 stenosi pilorica, 1 piede equino bilaterale, 1 criptorchidismo), 3 donne avevano assunto il farmaco per il trattamento dell'epilessia (la dose media = 1.300 mg/die in due donne, in una la dose non è stata riportata) e 4 per il dolore (dose media = 1.500 mg/die). La frequenza di gravi malformazioni è risultata simile tra i due gruppi. Inoltre delle 36 donne esposte al solo gabapentin, nessuna ha partorito bambini con gravi malformazioni. Dal confronto dei due gruppi (esposte al gabapentin vs non esposte ad agenti teratogeni) la percentuale di nati vivi, aborti terapeutici, nascite premature, basso peso alla nascita, ricovero presso unità di terapia intensiva neonatale (*Neonatal Intensive Care Unit*, NICU) è risultata statisticamente significativa. Tuttavia, i tassi di ricovero riportati, includono tutti i neonati esposti, ma senza considerare il tempo di esposizione e, pertanto, alcuni di essi si sarebbero potuti verificare molto tempo dopo l'interruzione del farmaco. Dei 61 neonati esposti fino al parto, 23 sono stati ricoverati sia presso una NICU per osservazione e/o trattamento, rispetto ai 6 neonati nel gruppo di confronto ($p < 0,001$). Le diagnosi di ricovero sono state: ittero, bassa frequenza cardiaca, ipotonia, ipoglicemia, *distress* respiratorio, crisi neonatali, diarrea, febbre e aritmia. Tutti questi eventi si sono spontaneamente risolti o, comunque sono rientrati in poco tempo. Un neonato, che oltre al gabapentin era stato esposto anche a venlafaxina, trazodone, eletriptan e dimenidrinato, è stato ricoverato per convulsioni, *distress* respiratorio, ittero e setticemia. Per due neonati è stata descritta, inoltre, una sindrome astinenziale, tuttavia, per uno è stata riscontrata una concomitante esposizione a vigabatrin, carbamazepina e clobazam fino al momento del parto, mentre per l'altro al metadone. Sono stati osservati 18 casi di neonati con un peso <2,500 g nel gruppo di pazienti

esposte al gabapentin e 9 in quello di confronto ($p = 0,027$) Sono inoltre risultati statisticamente significativi la percentuale di nati vivi (76,2% nel gruppo gabapentini vs 90% nel gruppo non esposto, $p < 0,001$), il numero di aborti terapeutici (13% vs 2,2%, $p < 0,001$), i nati pretermine 10,5% vs 3,9%, $p = 0,019$), il peso medio alla nascita (3180 g vs 3315, $p = 0,027$) e l'età gestazionale alla nascita (38,6 settimane vs 39,1, $p = 0,018$). Delle 223 donne esposte al farmaco, 142 avevano assunto il gabapentin solo durante il I trimestre di gravidanza, 10 durante il I ed il II, 1 donna solo durante il II, 1 donna solo nel III ed 1 nel II e nel III. Cinquantanove donne, invece, stavano assumendo gabapentin prima della gravidanza e hanno continuato ad assumerlo.

L'utilizzo di gabapentini in gravidanza non sembra essere associato ad un aumentato rischio di malformazioni gravi. Sono stati osservati, tuttavia, cinque outcome significativi che sono: basso peso alla nascita, un maggior rischio di parto pretermine, un aumento di aborti terapeutici, una riduzione del numero di neonati vivi ed un aumento dei ricoveri presso le NICU.

Il principale limite di questo studio è la ridotta numerosità della popolazione in studio che, quindi, rende complicato la generalizzazione dei risultati, inoltre non era presente un gruppo di donne in trattamento con un altro farmaco antiepilettico.

Parole chiave: Gabapentin, gravidanza, effetto teratogeno.

Riferimenti bibliografici:

Fujii H, Goel A, Bernard N, Pistelli A, Yates LM, Stephens S, Han JY, Matsui D, Etwell F, Einarson TR, Koren G, Einarson A. Pregnancy outcomes following gabapentin use: Results of a prospective comparative cohort study. *Neurology*. 2013 Apr 23;80(17):1565-1570.

Note:

*La NAS è una sindrome recentemente riconosciuta, caratterizzata da una serie di segni e sintomi nel neonato la cui madre ha assunto antidepressivi in gravidanza, la cui causa è ancora oggetto di discussione. I neonati possono presentare insonnia o sonnolenza, agitazione, tremore, irritabilità, pianto continuo, vomito o diarrea, scarso controllo della temperatura corporea, ipoglicemia, tachipnea e distress respiratorio, fino a convulsioni.

Efficacia del vaccino anti-Rotavirus sulla mortalità associata a diarrea in differenti regioni socio-economiche del Messico

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

L'infezione da *Rotavirus* rappresenta la causa più comune di gravi gastroenteriti infantili, con circa 453.000 decessi ogni anno nei bambini di età <5 anni. Nel 2006, l'OMS ha, infatti, raccomandato la somministrazione del vaccino anti-*Rotavirus* in America e nell'Europa dell'Est, per poi estendere tale raccomandazione, nel 2009, a tutta la popolazione pediatrica mondiale. Studi clinici hanno dimostrato che l'efficacia del vaccino è più bassa nei Paesi con basso reddito ed elevata mortalità infantile rispetto ai Paesi con reddito medio/alto e una più bassa mortalità. Questa disparità riflette probabilmente la presenza di fattori che riducono l'efficacia del vaccino o la risposta immunitaria nelle popolazioni ad elevata mortalità, quali anticorpi materni circolanti, interferenza del latte materno, infezioni enteriche concomitanti, interazione con il vaccino anti-Polio orale e malnutrizione. In Messico, è stato riscontrato un sostanziale declino (46%) della mortalità infantile associata a diarrea nel periodo successivo al 2007, anno di introduzione del vaccino anti-*Rotavirus* (2008-2010) rispetto al periodo pre-vaccinazione (2003-2006). Tuttavia, a causa delle variazioni annuali nell'incidenza di diarrea, vi sarebbe la necessità di dati a conferma della riduzione della mortalità, così come riscontrato nella fase immediatamente successiva all'introduzione del vaccino, e ciò a supporto dei benefici ottenuti dalla vaccinazione anti-*Rotavirus* e non da variazioni "secolari".

L'obiettivo dello studio è stato verificare se la riduzione della mortalità associata a diarrea

documentata nel periodo 2008-2010 si fosse mantenuta tale nell'anno 2011 e di confrontare l'andamento post-vaccinazione della mortalità da diarrea tra le Regioni meno sviluppate del Sud del Messico rispetto a quelle più sviluppate del Centro e del Nord del Paese.

I dati riguardanti i decessi infantili correlati a diarrea sono stati raccolti dal luglio 2002 al dicembre 2011 e forniti dal *National Institute of Statistics, Geography and Informatics*. Le informazioni erano accessibili attraverso il *National System for Health Informatics*. I dati relativi ai decessi, provenienti dai 32 Stati Federali del Messico, sono stati aggregati in 3 regioni geografiche: Regioni del Nord (*Aguascalientes, Baja California, Baja California Sur, Coahuila de Zaragoza, Chihuahua, Durango, Nayarit, Nuevo Leon, San Luis Potosi, Sinaloa, Sonora, Tamaulipas, Zacatecas*), Regioni Centrali (*Colima, Distrito Federal, Guanajuato, Hidalgo, Jalisco, Mexico, Michoacan de Ocampo, Morelos, Puebla, Queretaro de Arteaga, Tlaxcala, Veracruz Llave*) e Regioni del Sud (*Campeche, Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Quintana Roo, Tabasco, Yucatan*). Gli indicatori economici forniti da ciascuno Stato sono stati: l'incidenza di mortalità nei bambini di età <5 anni nel 2007, il Prodotto Interno Lordo (PIL) pro-capite nel 2007 e l'indice di sviluppo umano (*Human Development Index, HDI*). In Messico i vaccini per l'età pediatrica sono forniti da tre istituzioni sanitarie: il *National Center for Child and Adolescent Health (CENSIA)*, facente parte del Ministero della Salute, l'*Istituto Mexicano de Seguro Social* e l'*Istituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado*. Il CENSIA garantisce vaccini al 50-61% dei bambini messicani, le altre due Istituzioni alla restante parte. L'introduzione del vaccino anti-*Rotavirus* è avvenuta nel febbraio 2006, fino alla copertura di tutti i bambini messicani nel maggio 2007. È stata raccomandata la somministrazione di due dosi di vaccino a 2 e a 4 mesi. Poiché non era disponibile il dato relativo alla copertura vaccinale nella popolazione pediatrica messicana, è stata effettuata una stima "cruda" della copertura vaccinale sulla base del numero di dosi somministrate durante il 2010 nella coorte di bambini afferenti al CENSIA.

I dati riguardanti la mortalità associata a fenomeni diarroici sono stati valutati per l'intero periodo di studio (luglio 2002 - dicembre 2011) ed, in particolare, sono stati confrontati i tassi di mortalità associata a diarrea e le riduzioni assolute per ciascuna Regione nel periodo precedente l'introduzione del vaccino (2003-2006) e in quello successivo (2009-2011). L'analisi è stata ristretta ai bambini di età <5 anni e stratificata per età (≤ 11 mesi, 12-23 mesi e 24-59 mesi) e per Regione. Dato che l'utilizzo del vaccino è stato raccomandato nel 2007 a tutti i bambini e che la copertura vaccinale ha subito un aumento nei primi anni del programma vaccinale, il 2007 e il 2008 sono stati considerati anni di transizione e, pertanto, esclusi dall'analisi.

Sulla base dei dati forniti dal CENSIA, sono state somministrate 3.830.932 seconde dosi di vaccino anti-*Rotavirus* in una popolazione *target* di 4.677.341 bambini di età <5 anni durante l'anno 2010, con una copertura dell'82%. In particolare, la copertura vaccinale con la seconda dose è stata $\geq 68\%$ nella 3 fasce di età e in ciascuna Regione, con un valore maggiore nei bambini di età <24 mesi e negli Stati del Nord del Messico.

Prima dell'introduzione del vaccino per il *Rotavirus* nel 2007, i decessi infantili associati ad eventi diarroici mostravano un andamento stagionale prevedibile, dal momento che circa i 2/3 dei decessi si presentavano tra dicembre e maggio. Circa il 67% dei decessi si presentava nei bambini con età ≤ 11 mesi, il 23% nei bambini di età compresa tra i 12 e i 23 mesi e il 10% nei bambini di età compresa tra i 24 e i 59 mesi. Con l'introduzione del vaccino si è avuto un netto appiattimento del picco invernale relativo alla mortalità infantile associata a diarrea rispetto agli anni precedenti. Nel 2008, la maggiore riduzione della mortalità si è verificata nel gruppo di bambini di età ≤ 11 mesi, il solo gruppo indicato a ricevere la vaccinazione. Dal 2009, la riduzione della mortalità è stata osservata anche nelle altre due fasce di età (12-23 mesi e 24-59 mesi). Relativamente al confronto tra i due periodi pre- e post-vaccinazione, è emerso che in tutte le fasce di età si è avuta una riduzione della mortalità da diarrea. La riduzione relativa del tasso di mortalità più alta ha interessato i bambini di età <24 mesi, con valori rispettivamente del 60% nella fascia 12-23 mesi (IC 95%: 51-75%; $P < 0,001$) e del 52% nella fascia ≤ 11 mesi (45-59%; $P < 0,001$). Nel complesso, la riduzione relativa dei tre gruppi (da 0 a 59 mesi) è stata del 50% (44-56%; $P < 0,001$). La riduzione assoluta della mortalità è risultata, invece, maggiore per la fascia ≤ 11 mesi (30,7) rispetto alle altre due fasce (11,7 per 12-24 mesi e 0,7 per 24-59 mesi).

Per quanto concerne la stratificazione per Regione, nel periodo che ha preceduto l'introduzione del vaccino (2003-2006) è stata registrata una media annuale di decessi da diarrea di 245, 1044 e 518 rispettivamente nelle Regioni del Nord, del Centro e del Sud del Messico. Negli anni della post-vaccinazione il numero di decessi è diminuito in tutte le Regioni, passando da un valore di mortalità del 8,3, 17,9 e 28,5 per 100.000 bambini durante il periodo 2003-2006 al 4,5, 8,0 e 16,1 nel periodo 2009-2011, rispettivamente nelle Regioni del Nord, del Centro e del Sud del Messico, corrispondente ad una riduzione relativa del 45% (29-61%; $P < 0,001$), del 55% (47-63%; $P < 0,001$) e del 43% (31-53%; $P < 0,001$). Nessuna differenza significativa in termini di riduzione relativa della mortalità è stata osservata tra le 3 Regioni ($P < 0,8$). La riduzione assoluta del numero di morti infantili è risultata, invece, di 125, 624 e 255, mentre in termini di tassi di mortalità di 3,8, 9,8 e 12,4 per 100.000 bambini rispettivamente nelle Regioni del Nord, del Centro e del Sud del Messico. E' stata, pertanto, stimata una riduzione assoluta di circa 1000 morti all'anno nel periodo post-vaccinazione dal 2009 al 2011. In ciascuna Regione, riduzioni significative sono variate dal 39 al 57% e dal 60 al 62% rispettivamente nelle fasce di età ≤ 11 mesi e 12-23 mesi, in cui, peraltro, si è verificato il 90% dei decessi associati a diarrea. Nella fascia di età 23-59 mesi, la riduzione è risultata più bassa (17-31%), ma con ampi limiti di confidenza.

In conclusione, lo studio ha dimostrato una riduzione significativa di circa il 50% della mortalità associata a diarrea, con un andamento sostenuto nei quattro anni consecutivi di osservazione (2008-2011), suggerendo, quindi, una valida efficacia del vaccino contro il *Rotavirus*, principale causa di patologie ad esito fatale nelle 3 Regioni del Messico, inclusa la Regione del Sud meno sviluppata e con la più alta mortalità.

Sebbene studi precedenti avessero già valutato il profilo di efficacia del vaccino in differenti condizioni socio-economiche, la reale efficacia dello stesso si è dimostrata meno variabile in condizioni patologiche gravi. La riduzione della mortalità è risultata simile tra le Regioni del Messico con differente livello socio-economico. Pertanto, la possibilità che il vaccino possa dimostrare una ridotta efficacia in condizioni di scarso sviluppo socio-economico non si traduce necessariamente in una ridotta efficacia nel prevenire la mortalità. Secondo gli autori, lo studio presenta alcuni limiti. Innanzitutto, i dati ottenuti non possono confermare che la riduzione della mortalità da diarrea sia dovuta alla sola somministrazione del vaccino. Molti altri aspetti potrebbero, infatti, aver contribuito, quali un andamento temporalmente in diminuzione dell'evento diarroico, derivante da un miglioramento qualitativo delle condizioni igieniche e alimentari, nonché l'adozione di strategie preventive e di trattamento. Allo stesso modo, la mancata identificazione dell'agente eziologico (*Rotavirus*) non permette di attribuire al solo vaccino la responsabilità di una ridotta mortalità. Vi sono, tuttavia, importanti punti di forza dello studio. Innanzitutto, la riduzione iniziale della mortalità (nel 2008) è stata riscontrata nei bambini < 11 mesi, ovvero il primo gruppo eleggibile a ricevere il vaccino. Nel 2009, quando la copertura vaccinale è stata estesa anche alle altre fasce di età, i benefici del vaccino sono stati riscontrati anche nei bambini tra i 12 e i 23 mesi. Inoltre, nel periodo stagionale (da dicembre a maggio) con la più alta incidenza di infezioni da *Rotavirus* e conseguenti ospedalizzazioni, è stato osservato uno smussamento del picco stagionale della mortalità dovuta a diarrea. Infine, la riduzione della mortalità si è mantenuta costante per quattro anni consecutivi e nelle 3 Regioni del Messico. I risultati ottenuti confermano l'efficacia del vaccino anti-*Rotavirus* in bambini con patologie diarroiche fatale e supportano le raccomandazioni dell'OMS per l'uso del vaccino in zone a basso sviluppo e ad elevata mortalità.

Parole chiave: Vaccino anti-*rotavirus*, diarrea, mortalità, Messico.

Riferimento bibliografico:

Gastañaduy P.A. et al. Effect of Rotavirus Vaccine on Diarrhea Mortality in Different Socioeconomic Regions of Mexico. *Paediatrics* 2013;131:e1115-20.

Efficacia e frequenza di conversione dell'umore durante la monoterapia a lungo termine con fluoxetina o con litio nel disturbo bipolare di tipo II a cicli rapidi e non-rapidi

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Il disturbo bipolare a cicli rapidi (*definito come almeno quattro episodi di alterazione dell'umore nei 12 mesi precedenti, NdT*) è associato ad alta morbilità e a scarsi risultati del trattamento. Alcuni studi suggeriscono un'associazione tra cicli rapidi e uso di antidepressivi, anche se ciò non è stato universalmente osservato. Studi controllati hanno segnalato una buona efficacia e bassi tassi di conversione d'umore durante l'uso di antidepressivi nel disturbo bipolare di tipo II. Gli autori hanno ipotizzato che la monoterapia con litio possa garantire una maggiore prevenzione delle ricadute con minori episodi di cambiamento d'umore in pazienti con disturbo bipolare di tipo II a cicli rapidi e non-rapidi.

In questo studio è stata effettuata un'analisi esplorativa di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, per valutare l'efficacia e il cambiamento d'umore dovuto a monoterapia con fluoxetina a lungo termine rispetto al litio in pazienti con disturbo bipolare II tipo a cicli rapidi e non rapidi, che hanno recuperato da un episodio depressivo maggiore durante iniziale monoterapia con fluoxetina.

Sono stati arruolati pazienti ambulatoriali di età >18 anni con diagnosi di disturbo bipolare di tipo II, asse 1 secondo il DSM-IV* che hanno recuperato da un episodio depressivo maggiore con punteggio sulla scala HRSD** ≤ 8 . L'ipomania con necessità di ricorso alla terapia farmacologica è stata definita come: a) sindrome ipomaniacale con ≥ 4 sintomi persistenti per ≥ 4 giorni secondo i criteri DSM-IV; b) ipomania sub-sindromica di tipo I con ≥ 4 sintomi per ≤ 3 giorni; c) ipomania sub-sindromica di tipo II con ≤ 3 sintomi per ≥ 4 giorni; d) ipomania sub-sindromica di tipo III con ≤ 3 sintomi per ≤ 3 giorni. La depressione con necessità di ricorso alla terapia farmacologica è stata definita come: a) episodio di depressione maggiore secondo i criteri DSM-IV con punteggio HRSD=14; b) episodi di depressione minore di tipo I con ≥ 5 sintomi per < 14 giorni o ≤ 4 sintomi per ≥ 7 giorni; c) episodi di depressione minore di tipo II con ≥ 4 sintomi per ≥ 7 giorni; d) episodi di depressione minore di tipo III con ≥ 4 sintomi per < 7 giorni.

La terapia iniziale con fluoxetina è stata protratta fino a 12 settimane. I pazienti con punteggio HRSD ≤ 8 sono stati randomizzati a terapia a lungo termine con fluoxetina 10-40 mg/die, litio 300-1200 mg/die (livelli sierici di 0,5-1,5 mmol/l) o placebo per 50 settimane. I punteggi HRSD, YMRS*** e le misure di conversione dell'umore sono stati valutati al basale e durante il *follow-up* in doppio cieco. L'*outcome* primario è stato il numero di partecipanti con disordine bipolare a cicli rapidi o non-rapidi con recidiva o ricomparsa di un episodio depressivo maggiore. *Outcome* secondari includevano il rischio di recidiva della depressione, un eventuale cambiamento nel tempo del punteggio YMRS e la frequenza di episodi di cambiamento d'umore sindromici o sub-sindromici.

In totale sono stati arruolati 167 soggetti: 89 donne di età media di $36,9 \pm 12,7$ anni e 78 uomini di età media di $37,9 \pm 12,9$ anni. Il tipo ciclicità era disponibile per 166 pazienti: 42 a cicli rapidi (25,3%), e 124 a cicli non-rapidi (74,7%). Globalmente hanno ricevuto un iniziale trattamento con fluoxetina 37 soggetti con disturbo bipolare a cicli rapidi e 111 con cicli non-rapidi. Dodici soggetti con cicli rapidi (32,4%) hanno interrotto il trattamento rispetto ai 53 con cicli non rapidi (47,7%; $P=0,10$), mentre 25 pazienti (67,6%) con disturbo a cicli rapidi sono guariti rispetto ai 58 soggetti (52,3%) con cicli non rapidi ($P=0,10$). Una recidiva è stata riscontrata in 9 soggetti con cicli rapidi rispetto ai 29 appartenenti al gruppo a cicli non-rapidi (36,0% vs 51,8%; $P=0,20$). La frequenza delle ricadute nei soggetti con disturbo bipolare a cicli rapidi è stata paragonabile nel gruppo trattato con fluoxetina rispetto a quello trattato con litio o con placebo (28,6%; 34,6% e 29,6% rispettivamente; $P=0,88$). Non sono state riscontrate differenze significative nella probabilità di ricaduta tra i soggetti con cicli rapidi e quelli con cicli non-rapidi ($OR=0,6$; $P=0,36$) o nel rischio di ricadute ($HR=0,87$). Non sono state ritrovate differenze significative tra le condizioni di trattamento né tra cicli rapidi e non-rapidi riguardo ad un cambiamento nel tempo del punteggio YMRS. L'aumento maggiore del punteggio YMRS è stato di $4,28 \pm 6,2$ punti per i soggetti con disturbo a cicli rapidi rispetto a $3,3 \pm 4,2$ punti per quelli con cicli non-rapidi ($P=0,40$).

Allo stesso modo, nessuna differenza significativa è stata riscontrata nella proporzione di sindrome ipomaniacale o ipomania subsindromica, né nella più lunga durata di ipomania negli individui nei gruppi a cicli rapidi ($P=0,06$); tuttavia quest'ultima osservazione si basa su 5 episodi riguardanti solo 2 soggetti. Una maggiore durata statisticamente significativa dell'ipomania subsindromica di tipo III è stata osservata nei soggetti con disturbo a cicli rapidi ($P=0,05$), ma questo dato è basato solo su 2 episodi. Nessuna differenza si è avuta invece nella proporzione di partecipanti con episodi di depressione maggiore o minore né nella durata degli episodi depressivi minori nei due gruppi di cicli. Un paziente con cicli rapidi e 4 con cicli non-rapidi hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi (4,0% vs 5,4% rispettivamente; $P=0,60$).

I dati ottenuti dimostrano che la monoterapia a lungo termine con litio, fluoxetina o il trattamento con placebo esercitano effetti simili sulle frequenze di ricaduta delle depressione e di conversione dell'umore in pazienti con disturbo bipolare di tipo II a cicli rapidi e non-rapidi.

Gli autori indicano alcuni limiti relativi allo studio: i risultati non possono essere considerati definitivi e non è stata fatta un'analisi della numerosità campionaria necessaria per riscontrare differenze significative tra i gruppi. Inoltre i pazienti sono stati stabilizzati con fluoxetina prima della randomizzazione e questo potrebbe aver influenzato l'analisi dell'efficacia e sicurezza a lungo termine in favore del gruppo trattato con fluoxetina durante lo studio (i pazienti trattati con fluoxetina potevano stare meglio e avere meno episodi di cambiamento d'umore). Ancora, la definizione di cicli rapidi si è basata sul DSM-IV e su una media di ≥ 4 episodi/anno durante il corso della malattia anziché su una media di ≥ 4 episodi negli anni precedenti. Questa differenza potrebbe aver determinato una coorte a cicli rapidi con minori episodi. Infine, l'analisi YMRS è stata effettuata solo sugli individui con un cambiamento nei punteggi YMRS oltre il basale al fine di evitare di utilizzare nel calcolo della media valori pari a zero derivanti da individui con nessun cambiamento nel punteggio YMRS: la frequenza e la gravità degli episodi di cambiamento dell'umore potrebbero essere risultati diversi tra i gruppi se fossero stati utilizzati diversi criteri di soglia per episodi subsindromici, o se fosse stata impiegata un maggiore durata del trattamento.

Parole chiave: fluoxetina e litio, disturbo bipolare II, studio randomizzato e controllato

Riferimento bibliografico:

Amsterdam, JD. Et al. Efficacy and mood conversion rate during long-term fluoxetine v. lithium monotherapy in rapid- and non-rapid-cycling bipolar II disorder. *BJP* 2013; 202:301-306.

Note:

* *Il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM) è uno strumento di diagnosi descrittiva dei disturbi mentali. Il DSM segue un sistema multiassiale: divide i disturbi in cinque assi, così ripartiti:*

- *ASSE I: disturbi clinici, caratterizzati dalla proprietà di essere temporanei o comunque non "strutturali" e altre alterazioni che possono essere oggetto di attenzione clinica; disturbi clinici che possono essere riconducibili non solo al cervello e al sistema nervoso, ma anche a qualsiasi condizione clinica significativa che il soggetto può avere;*
- *ASSE II: disturbi di personalità e ritardo mentale. Disturbi stabili, strutturali e difficilmente restituibili ad una condizione "pre-morbosa"; generalmente, ma non necessariamente, si accompagnano a un disturbo di Asse I, cui fanno da contesto. Questo asse è divisa in sottoparagrafi corrispondenti ai diversi disturbi di personalità.*
- *ASSE III: condizioni mediche acute e disordini fisici*
- *ASSE IV: condizioni psicosociali e ambientali che contribuiscono al disordine*
- *ASSE V: valutazioni globali del funzionamento*

** *HRSD (Hamilton rating scale for depression): Scala che indaga 21 diverse aree determinanti per la valutazione dello stato depressivo di un soggetto: umore depresso, senso di colpa, idee di suicidio, insonnia iniziale, insonnia intermedia, insonnia prolungata, lavoro e interessi, rallentamento di pensiero e parole, agitazione, ansia di origine psichica, ansia di origine somatica, sintomi somatici gastrointestinali, sintomi somatici generali, sintomi genitali, ipocondria, introspezione, perdita di peso, variazione diurna della sintomatologia, depersonalizzazione, sintomatologia paranoide, sintomatologia ossessiva. Ciascuna delle 21 aree rappresenta un singolo items della scala, ad ognuno dei quali va attribuito un punteggio che va da 1 (assente) a 5 (grave), o da 1 (assente) a 3 (chiaramente presente), a seconda degli items e della*

gravità dei sintomi. Successivamente, l'esaminatore attribuirà un valore complessivo ad ogni area indagata, utilizzando un punteggio di 0 (assente), 1 (lieve), 2 (moderata), 3 (grave), o 4 (molto grave) punti. Il punteggio totale, è calcolato sommando i punti (da 0 a 4), di ognuna delle 21 aree indagate. Il punteggio così ottenuto, è indice di una possibile depressione se è compreso tra 10 e 15 punti, di una depressione lieve se è compreso tra 16 e 25 punti, di depressione moderata se è compreso tra 26 e 28 punti, e di depressione grave se è maggiore di 28 punti.

*** YMRS (Young Mania Rating Scale): scala utilizzata per valutare la severità della mania in pazienti con diagnosi di disturbo bipolare. È costituita da 11 item (quattro dei quali con un punteggio da 0 a 8 [irritabilità, linguaggio, ideazione, comportamento distruttivo aggressivo] ed i rimanenti sette con un punteggio da 0 a 4. I punteggi sono basati sulle risposte del paziente stesso in combinazione con le osservazioni del medico. Il punteggio normale atteso è ≤ 20 .

Esiti, costi sanitari e uso di farmaci antiaggreganti in 7082 pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta in un'ampia popolazione (Osservatorio Cardiovascolare ARNO)

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e Del dott. Marco Tuccori

La terapia antiaggregante, i farmaci antitrombotici e procedure invasive rappresentano le strategie ottimali per il trattamento della sindrome coronarica acuta (ACS). La prescrizione in dimissione ospedaliera di aspirina e clopidogrel, o di nuovi farmaci antiaggreganti, come raccomandato dalle Linee Guida Internazionali, ha dimostrato efficacia nel ridurre il numero di decessi e di casi di infarto miocardico ricorrente.

Questo studio si propone di: a) valutare gli esiti dei pazienti ricoverati per ACS (durante il ricovero e dopo la dimissione); b) identificare i fattori predittivi di decesso in ospedale per tutte le cause; c) valutare l'uso dei farmaci antiaggreganti raccomandati dalle Linee Guida nei pazienti in seguito ad un ricovero per ACS; d) quantificare la continuità delle prescrizioni degli antiaggreganti nell'anno successivo alla dimissione per ACS; e) valutare l'uso delle risorse sanitarie associate ai pazienti con un ricovero per ACS.

Utilizzando il database dell'Osservatorio Cardiovascolare ARNO, gli autori hanno condotto un'analisi *record-linkage* delle dimissioni ospedaliere e dei *database* delle prescrizioni, che includeva 2.758.872 soggetti provenienti da 7 Aziende Sanitarie Italiane tra gennaio e dicembre 2008. Sono state escluse prescrizioni e schede di dimissioni ospedaliere (SDO) considerate incomplete o non corrette (rispettivamente, 2,5% e 8,3% dei casi). Le SDO comprendevano informazioni sulla diagnosi primaria e fino a 5 diagnosi secondarie, interventi diagnostici e terapeutici, data di ricovero, di dimissione ed eventuale decesso ospedaliero. Tutte le diagnosi sono state codificate secondo l'*International Classification of Disease, Ninth Revision* (ICD-9 CM). Il database delle prescrizioni raccoglie tutte le prescrizioni rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) con farmaci codificati secondo l'*Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), classificati in base ai dosaggi, alla data della prima prescrizione ed alla durata del trattamento. Sono stati inclusi i pazienti con diagnosi primaria o secondaria di ACS. Gli autori hanno valutato le ospedalizzazioni causate da patologie cardiovascolari e neoplasie. Per l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche sono stati valutati i seguenti gruppi: antidiabetici (A10), antidepressivi (N06Ad), antiaggreganti (B01ACd), statine (C10AA;C10BA02), antineoplastici (L01), farmaci per patologie respiratorie ostruttive (R03; escluso per R03BC e R03DC), ACE-inibitori o bloccanti dei recettori dell'angiotensina (C09Ad;C09Bd;C09DAd), betabloccanti (C07), n-3 PUFA (C10AX06). Le SDO e le prescrizioni sono state analizzate anche per l'anno precedente e quello successivo al periodo di riferimento per identificare gli eventi e le prescrizioni riportate prima e dopo tale periodo. La continuità delle prescrizioni per la terapia antiaggregante era verificata quando i pazienti ricevevano una prescrizione di una quantità di farmaci antiaggreganti durante tutto l'anno di *follow-up* corrispondente ad un trattamento giornaliero di almeno 300 su 365 giorni.

Per condurre questa analisi, gli autori hanno considerato una dose giornaliera comune di antiaggregante: clopidogrel 75 mg/die ed aspirina nelle differenti formulazioni rimborsate dal SSN. I pazienti sono stati poi valutati in base ai costi durante il periodo di *follow-up*; i costi

considerati sono stati: i farmaci erogati dal SSN (in base ai prezzi di rimborso), le procedure diagnostiche (stimate tramite le tariffe di rimborso), le ospedalizzazioni (stimate utilizzando DRGs-TUC 2008).

Su 2.758.872 soggetti, 7.082 (2,6%) erano ospedalizzati per ACS. L'età media era di 72 ± 13 anni, i pazienti di sesso femminile rappresentavano il 36% e i diabetici il 25%. Dei 7.082 pazienti, i decessi occorsi in ospedale sono stati il 6,9%. Tra i pazienti sopravvissuti, il 64,5% sono stati trattati con i farmaci mentre il 35,5% con angioplastica coronarica. Tra i pazienti dimessi, il 65,5% sono stati trattati con antiaggreganti (il 21,9% con solo aspirina, il 33,1% con aspirina in associazione ad una tienopiridina (prevalentemente clopidogrel) ed il 10,5% con solo tienopiridina). Il duplice trattamento antiaggregante è stato prescritto più frequentemente nei pazienti trattati con angioplastica coronarica rispetto a quelli trattati con i farmaci (57,3% vs 19,7%, $p < 0,0001$). Almeno una re-ospedalizzazione è stata osservata nel 58,6% (18,5% per un episodio ricorrente di ACS, 24,8% per cause cardiovascolari, il 15,3% per cause non cardiovascolari). La continuità di prescrizione per i farmaci antiaggreganti è stata osservata nel 68% e nel 60,3% dei pazienti, rispettivamente a 6 e 12 mesi dopo la dimissione.

I principali risultati dell'analisi possono esser riassunti come segue:

- gli esiti nei pazienti ricoverati nella vita reale sono significativamente peggiori di quelli generalmente valutati negli studi clinici e negli studi osservazionali condotti in contesti specialistici;
- vi è un evidente divario tra le raccomandazioni delle Linee Guida attuali e le prescrizioni nella pratica clinica, soprattutto per i pazienti con duplice trattamento antiaggregante;
- nonostante la letteratura suggerisca un trattamento antiaggregante a lungo termine, la continuità della prescrizione dopo la dimissione ospedaliera per ACS non è risultata soddisfacente;
- i pazienti con ACS hanno costi di gestione rilevanti, e la voce di costo principale è rappresentato da un nuovo ricovero ospedaliero.

Gli studi clinici condotti su popolazioni numerose che hanno valutato gli effetti delle nuove strategie terapeutiche, generalmente mostrano tassi di mortalità ospedaliera che raramente sono più alti del 3%. Il presente studio, che ha preso in considerazione il peso epidemiologico completo dell'ACS in un'ampia popolazione di italiani, mostra che la mortalità rimane vicina al 7%, nonostante l'introduzione nella pratica clinica di trattamenti basati sull'evidenza, incluse le procedure di rivascolarizzazione. Il tasso di mortalità più elevato può essere spiegato prevalentemente dalle differenze nelle caratteristiche basali dei pazienti, essendo quelli inclusi in questo studio più anziani e con maggiori comorbidità, fattori che sono generalmente motivo di esclusione dagli studi clinici. L'altro motivo è il contesto in cui i pazienti sono seguiti, che è non limitato al reparto di cardiologia, come in studi clinici e osservazionali, ma include ogni tipo di unità ospedaliera come la medicina interna e la geriatria dove spesso sono ricoverati i pazienti anziani e i casi più complessi. Da sottolineare anche l'elevata incidenza di cause non cardiovascolari per i nuovi ricoveri in seguito a dimissione il periodo di *follow-up* di 1 anno. Questa osservazione dimostra come il trattamento di questi pazienti non dovrebbe essere indirizzato solo alla prevenzione degli eventi cardiovascolari ma a tutte le patologie che influenzano gli anziani. Potrebbe essere maggiormente efficace un approccio multidisciplinare per ottenere un risparmio in termini sociali ed economici. I costi per i ricoveri ospedalieri rappresentano il determinante maggiore sui costi totali per la gestione di questa condizione clinica. Alcuni vantaggi sull'uso di dati amministrativi sono la grandezza della popolazione considerata, la capacità di condurre *follow-up* a lungo termine sulle prescrizioni farmaceutiche e l'ospedalizzazione. Inoltre questo tipo di studio fornisce un'informazione importante sulla pratica quotidiana in una popolazione reale di pazienti ricoverati per ACS. Lo svantaggio dei *dataset* amministrativi è dato dal tipo ed dal numero limitato di variabili cliniche registrate.

Questa analisi ha dimostrato un tasso di mortalità elevato ed una bassa percentuale di prescrizione di farmaci antiaggreganti. Un altro risultato interessante è dato dall'elevato tasso di decessi per cause non cardiovascolari dopo dimissione e re-ospedalizzazione non causata da un nuovo episodio di ACS.

Parole chiave: terapia antiaggregante, sindrome coronarica acuta, studio osservazionale.

Riferimenti bibliografici

Maggioni AP et al. Outcomes, health costs and use of antiplatelet agents in 7,082 patients admitted for an acute coronary syndrome occurring in a large community setting. *Cardiovasc Drugs Ther*, published online on March 22, 2013, DOI 10.1007/s10557-013-6455-z.

L'effetto della terapia con memantina o inibitori delle colinesterasi sull'utilizzo di antipsicotici nella malattia di Alzheimer: un'analisi utilizzando il database del "Régie de l'Assurance Maladie du Québec"

A cura della Dott.ssa Martina Fragni

I pazienti con malattia di Alzheimer (*Alzheimer' disease, AD*) mostrano un'elevata incidenza di sintomi comportamentali e psicologici della demenza (*behavioural and psychological symptoms of dementia, BPSD*) che spesso portano alla prescrizione di antipsicotici. In Canada, mezzo milione di persone (circa l'1,4% di tutta la popolazione) è affetto da AD, ed è previsto che questo valore raddoppi entro il 2038. Questa malattia è due volte più frequente nelle donne rispetto a gli uomini. La spesa sanitaria pubblica per questi pazienti è onerosa, varia da 9451\$ a 36794\$ annui, a seconda della severità della malattia e comprende: farmaci, ricoveri ospedalieri, supporto sociale, alloggio e cure mediche. I farmaci al momento disponibili per il trattamento dell'AD sono: gli inibitori di colinesterasi (*cholinesterase inhibitor, ChEI*: donepezil, rivastigmina e galantamina) e la memantina. In Canada, i ChEI vengono prescritti ai pazienti con AD lieve e la memantina a quelli con malattia da moderata a severa, ed entrambi vengono rimborsati dall'assicurazione medica del Quebec (*Régie de l'Assurance Maladie du Quebec, RAMQ**). Durante il decorso della malattia, i pazienti con AD manifestano un'elevata incidenza di BPSD, che ha un grave impatto sulla qualità della vita e porta all'istituzionalizzazione dei pazienti e alla gestione di tante difficoltà, sia da parte delle famiglie che dell'intera società. Il principale trattamento per i BPSD è rappresentato dagli antipsicotici, ma loro utilizzo è oggetto di controversie. Infatti ci sono metanalisi che riportano sia un loro beneficio solo per breve periodo (fino a 12 settimane) sia lo sviluppo di effetti collaterali gravi che possono portare anche alla morte dei pazienti. Studi randomizzati controllati hanno dimostrato l'efficacia dei farmaci anti- demenza nel trattamento e prevenzione dei BPSD, con conseguente diminuzione della necessità di ricorrere all'utilizzo di antipsicotici.

Obiettivo di questo studio è stato valutare l'impatto dell'inizio del trattamento farmacologico con ChEI o con memantina sull'utilizzo di antipsicotici.

È stato eseguito uno studio retrospettivo di coorte utilizzando dati ricavati dal servizio farmaceutico, medico del RAMQ. Nello studio sono stati inclusi pazienti che avevano ricevuto diagnosi di AD nel periodo 1 gennaio 2005 - 31 marzo 2011, che erano stati rimborsati per le prestazioni sanitarie e che erano in cura con ChEI o memantina da non più di 3 mesi. L'inizio della terapia con questi farmaci è stato preso come punto di riferimento (*index data*), ma il periodo di osservazione si è esteso da un anno prima ad un anno dopo l'*index data* stessa. Inoltre sono stati inclusi nello studio pazienti in cura con antipsicotici per i 12 mesi antecedenti e seguenti tale data. Per ogni paziente è stato considerato lo stesso periodo di *follow-up* prima e dopo l'*index data* e, per ogni mese fino ad un anno, è stato calcolato il numero di pazienti in cura con antipsicotici. Del numero complessivo di pazienti reclutati, 35896, è stato considerato solo un campione randomizzato ($n=21716$), estratto dal database del RAMQ. Di questi, 8,9% ($n=1929$) aveva iniziato la terapia con memantina e il rimanente 91,9% ($n=19787$) con ChEI. In entrambi i gruppi, circa due terzi erano donne e l'età media all'*index data* era >80 anni. Nei 12 mesi prima dell'inizio del trattamento con ChEI, la percentuale di pazienti in cura con antipsicotici è aumentata del 118,3% (da 0,06 a 0,013), mentre nei 12 mesi successivi del 68,3% (da 0,13 a 0,22); in termini assoluti, l'aumento è stato prima del 7% e dopo del 9%. Invece, nei 12 mesi antecedenti l'inizio del trattamento con memantina, il numero di pazienti in cura con antipsicotici è aumentato del 68,6% (da 0,24 a 0,41) e nei 12 mesi successivi del 7% (da 0,41 a 0,44); in termini assoluti l'aumento è stato del 17% prima e del 3% dopo. Per il trattamento con antipsicotici pre- e post-inizio della terapia con ChEIs, l'analisi ITS

(*Interrupted time series*, \sim) ha dimostrato una differenza non significativa ($p=0,89$), mentre è stata ottenuta una differenza significativa ($p<0,001$) per la terapia con memantina. Infatti, tra le 4 fasi considerate pre- e post-*index data*, solo il parametro statistico β post-memantina non è risultato statisticamente significativo ($\beta=0,002$, IC 95% da $-0,001$ a $0,004$), confermando il mancato aumento nell'utilizzo di antipsicotici.

I risultati di questo studio retrospettivo indicano un aumento dell'uso di farmaci antipsicotici durante la cura dell'AD. Essi confermano quanto già dimostrato in precedenza, ossia la significativa riduzione della prescrizione di antipsicotici per trattare i BPSD associato all'inizio della terapia con memantina. L'inizio della terapia con ChEI non sembra abbia invece effetto sulla prescrizione di antipsicotici.

I dati utilizzati per questa analisi sono stati ricavati da un *database* amministrativo, questo ha permesso l'arruolamento di un grande numero di pazienti, ottenendo quindi risultati rappresentativi della situazione reale. Gli stessi autori ammettono, però, la presenza di alcune limitazioni del loro studio. È stato ipotizzato che i farmaci rimborsati fossero stati assunti dal paziente, anche se questo potrebbe non essere sempre vero. Inoltre, non sono stati considerati né i farmaci somministrati durante il ricovero ospedaliero né quelli senza rimborso da parte dell'assicurazione sanitaria.

Il primo ChEI disponibile in Canada è stato il donepezil, rimborsabile dal 2000, mentre la memantina è rimborsabile solo dal 2005. I medici quindi potrebbero aver prescritto più frequentemente il primo tipo di farmaci e questo potrebbe essere il motivo della diversità della dimensione dei due campioni considerati in questo studio. Poiché il RAMQ non permette l'utilizzo concomitante di ChEI e memantina, l'effetto dell'associazione dei due tipi di farmaci non è stato studiato in questo studio, ma potrebbe indagato in futuro.

Parole chiave:

Malattia di Alzheimer, inibitori di colinesterasi e memantina, antipsicotici.

Conflitto d'interesse:

Due autori sono stati consulenti di Lundbeck SAS. Due Autori sono dipendenti della Lundbeck SAS.

Bibliografia:

Lachaine J et al. The impact of Memantine and Cholinesterase Inhibitor Initiation for Alzheimer Disease on the Use of Antipsychotic Agents: Analysis Using the Régie de l'Assurance Maladie du Québec Database. *Can J Psychiatry* 2013; 58: 195-200.

Note:

Régie de l'Assurance Maladie du Québec, RAMQ*, è un'assicurazione sanitaria pubblica che permette alla popolazione di ottenere servizi ospedalieri e medici **gratuiti. I beneficiari di questo programma di assistenza sono le persone over 65 anni e quelle che non possiedono un'assicurazione sanitaria privata. Per quanto riguarda i medicinali, vengono forniti gratuitamente solo quelli facenti parte del regime stabilito dal RAMQ; si tratta di medicinali, essenziali, per tutti gli altri viene richiesto un contributo economico al paziente.

\sim *Interrupted time series, ITS*, è un'analisi che permette di stimare l'andamento di un outcome prima e dopo un intervento. I dati vengono raccolti in momenti diversi, prima e dopo l'intervento e si analizza se l'intervento stesso ha un effetto sull'outcome rispetto ai diversi intervalli di tempo.

Efficacia e sicurezza di un secondo trattamento con ipilimumab in pazienti con melanoma avanzato in progressione dopo un iniziale controllo della malattia

A cura della Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli

Ipilimumab è un anticorpo monoclonale umano contro l'antigene 4 associato ai linfociti citotossici T (CTLA-4), che modula l'attività delle cellule T per migliorare la risposta immunitaria antitumorale. Ipilimumab è stato approvato in Europa (in Italia: *Determina AIFA n. 139/2013, GU n.45 del 22-2-2013, NdR*) per il trattamento di pazienti adulti con melanoma in stadio avanzato (non resecabile o metastatico), che abbiano ricevuto una precedente terapia. L'approvazione è basata sui risultati di uno studio di fase III, nel quale l'anticorpo ha

mostrato offrire una migliore sopravvivenza. Alcuni pazienti che in questo studio avevano inizialmente risposto alla terapia con ipilimumab, ma successivamente avevano mostrato progressione della malattia, sono stati considerati eleggibili per un secondo trattamento al regime di randomizzazione originario.

Lo scopo di questa analisi retrospettiva è stato quello di descrivere efficacia e dati di sicurezza del secondo trattamento con ipilimumab in un sottogruppo di pazienti dello studio di fase III che avevano mostrato progressione della malattia dopo aver inizialmente risposto alla terapia.

Lo studio di fase III (NCT0094653; Hodi et al. *N Engl J Med* 2010;363:711-723) è stato condotto in 125 centri in 13 Paesi, fra settembre 2004 ed agosto 2008. Lo studio aveva reclutato 676 pazienti con melanoma in stadio III o IV inoperabile, di età >18 anni e con un'aspettativa di vita di almeno quattro mesi. I pazienti erano stati precedentemente trattati con uno o più dei seguenti farmaci: dacarbazina, temozolomide, fotemustina, carboplatino o interleuchina 2. I pazienti erano stati randomizzati 3:1:1 a ipilimumab/vaccino peptidico gp100 (n=403), ipilimumab/placebo (n=137) o gp100/placebo (n=136). Ipilimumab alla dose di 3 mg/kg è stato somministrato ogni 3 settimane per un massimo di 4 dosi. I pazienti che mostravano segni di beneficio clinico (utilizzando i criteri dell'OMS), cioè una risposta oggettiva confermata [*Objective Response, OR, completa (CR) o parziale (PR)*] o una stabilizzazione della malattia (*Stable Disease, SD*) della durata di almeno 3 mesi dalla settimana 12, sono stati ammessi a ricevere il secondo trattamento. Sono stati esclusi i pazienti che avevano manifestato almeno un effetto avverso non dermatologico di III grado (tranne che per le endocrinopatie, i cui sintomi clinici sono stati controllati con un'adeguata terapia ormonale sostitutiva) o qualsiasi tossicità di grado IV durante la fase di trattamento iniziale. Dei 676 pazienti originali, 3 con segni di beneficio clinico non erano eleggibili per il secondo trattamento sulla base dei criteri di sicurezza. Quaranta pazienti (6%) sono stati sottoposti al secondo trattamento, di cui 38 con ipilimumab/gp100 (n=29) o ipilimumab/placebo (n=9) e 2 pazienti con il vaccino gp100/placebo.

La risposta globale dei pazienti al secondo trattamento (CR più PR) per i 31 pazienti dei bracci ipilimumab/gp100 e ipilimumab/placebo è stata di 3 su 23 (13,0%) e 3 su 8 (37,5%), rispettivamente. Il tasso di controllo della malattia è stato rispettivamente del 65,2% e del 75,0%. Diciannove dei 31 (61,3%) pazienti con secondo trattamento che hanno ricevuto ipilimumab sono sopravvissuti a più di 2 anni dalla randomizzazione. La re-analisi dei dati, compresi tutti i 38 pazienti con secondo trattamento, che hanno ricevuto ipilimumab/gp100 o ipilimumab/placebo, indipendentemente dall'ammissibilità, ha dato una risposta complessiva di 4 su 29 (13,8%) e 3 di 9 (33,3%), rispettivamente, e il tasso di controllo della malattia variava dal 51,7% al 66,7%. Sei pazienti hanno raggiunto una OR dopo il secondo trattamento rispetto al trattamento originale, compreso il passaggio da PR a CR in 1 paziente con secondo trattamento ipilimumab/placebo, da PR a SD in 2 pazienti con secondo trattamento ipilimumab/gp100 e in 1 paziente con secondo trattamento ipilimumab, e SD in 2 pazienti con secondo trattamento ipilimumab/gp100, che avevano evidenza di PD, o il cui stato era sconosciuto, in seguito al trattamento. Dei 7 pazienti con secondo trattamento ipilimumab, indipendentemente dal protocollo, un paziente è sopravvissuto più di 2 anni dalla randomizzazione. Considerando tutti i 40 pazienti con secondo trattamento, 4 pazienti nel braccio ipilimumab/gp100 avevano una PR della durata di 57, 78, 113, e 814 giorni, rispettivamente, anche se uno di questi aveva ricevuto un trattamento con un vaccino contro il cancro prima dell'ingresso nello studio e quindi aveva violato il protocollo. Nel braccio ipilimumab/placebo ci sono stati 3 *responder*: 1 paziente ha avuto una CR per 162 giorni seguita da un PR per un periodo ulteriore di 30 giorni e gli altri 2 pazienti che hanno avuto un PR per 85 e 95 giorni, rispettivamente. Non ci sono stati *responder* fra i pazienti con secondo trattamento gp100/placebo. La frequenza degli eventi avversi osservati durante ritrattamento era simile a quella osservata durante il trattamento originario, con nessun nuovo tipo di tossicità. Inoltre, le tossicità osservate durante il trattamento iniziale non predisponavano alla tossicità al secondo trattamento. In generale, gli eventi avversi correlati al farmaco sono stati riportati in 25 pazienti (86,2%), 7 pazienti (77,8%) e 2 pazienti (100%) nei gruppi ipilimumab/gp100, ipilimumab/placebo e gp100/placebo, rispettivamente. Gli eventi avversi più comuni sono stati quelli immuno-mediati, che si sono verificati in 15 pazienti (51,7%), 7 pazienti (77,8%) e 1 paziente (50,0%), nei rispettivi gruppi. La maggior parte degli eventi

avversi immuno-mediati interessava la pelle ed il tratto gastrointestinale con una gravità di grado I/II. Eventi avversi di III grado si sono verificati in 2 dei 29 pazienti (6,9%; 1 colite e 1 diarrea) nel gruppo di ipilimumab/gp100 e in 2 dei 9 pazienti (22,2%; 1 eosinofilia e 1 rash) nel gruppo ipilimumab/placebo. Nessun paziente ha manifestato eventi avversi di IV o V grado durante il trattamento.

Lo studio presenta alcuni limiti, dichiarati dagli stessi autori. In primo luogo la piccola dimensione del campione, che preclude una rigorosa analisi statistica, anche se l'analisi retrospettiva ha mostrato che i tassi di risposta globale dopo il secondo trattamento erano più elevati rispetto a quelli della fase III: 13% vs 6% e 38% vs 11%, per i pazienti del braccio ipilimumab/gp100 e ipilimumab/placebo, rispettivamente. Anche il tasso di controllo della malattia nei pazienti con secondo trattamento si è dimostrato superiore a quello della popolazione iniziale, con il 65% e il 75% dei pazienti (ipilimumab/gp100 e ipilimumab/placebo, rispettivamente) che hanno ottenuto un controllo della malattia rispetto al 20% e il 29%. D'altra parte questi risultati non sono sorprendenti, tenuto conto che solo i pazienti che avevano risposto ad ipilimumab durante il trattamento iniziale sono stati nuovamente sottoposti alla terapia. La maggior parte dei pazienti che hanno risposto al secondo trattamento ha avuto una stabilizzazione della malattia come miglior risposta globale, forse a significare che l'anticorpo mantiene la neoplasia nel suo stato di equilibrio; comunque la stabilizzazione della malattia, se associata a beneficio clinico (come il miglioramento della sopravvivenza), è un risultato significativo per i pazienti affetti da melanoma. Sono state condotte due analisi, una che comprendeva solo i dati dei pazienti rieleggibili in accordo al protocollo ed una seconda che comprendeva tutti i pazienti realmente trattati. Per evitare una prematura assunzione di fallimento della terapia, il protocollo richiedeva che la progressione della malattia fosse confermata almeno 4 settimane dopo la prima osservazione. Tra i 40 pazienti con secondo trattamento, 6 non rispettavano il protocollo: 2 di questi (uno dei quali non ha risposto al regime di trattamento iniziale e uno la cui risposta non è stata resa nota) hanno successivamente raggiunto la stabilizzazione della malattia. Gli altri 4 pazienti, con una migliore risposta alla progressione della malattia dopo il trattamento iniziale, non hanno invece risposto al secondo trattamento. Questo suggerisce che il criterio per il secondo trattamento deve rimanere il controllo della malattia dopo trattamento. Il fatto che alcuni pazienti con progressione della malattia si siano stabilizzati solo dopo il secondo trattamento può essere indicativo di una progressiva costruzione della risposta immunitaria, che si è completata solo dopo il secondo ciclo di terapia; tuttavia, è anche possibile che la progressione della malattia osservata inizialmente non fosse funzione della crescita tumorale, ma rappresentasse un'infiltrazione di cellule T e una risposta infiammatoria indotta dall'anticorpo stesso. Alcuni pazienti hanno avuto una risposta addirittura migliore con il secondo trattamento rispetto al primo, che può anche rappresentare una graduale risposta immunitaria al tumore; in alternativa il blocco dell'attività di CTLA-4 potrebbe essere spento in assenza di trattamento continuativo, ma può essere riattivato con il successivo trattamento.

Un secondo trattamento in pazienti con melanoma avanzato, che avevano inizialmente risposto ad ipilimumab e nei quali la malattia era successivamente progredita, si è dimostrato attuabile, con dati incoraggianti di efficacia e tollerabilità.

Ulteriori studi saranno necessari per stabilire le dosi ed i tempi necessari al fine di massimizzare l'*outcome* dei pazienti.

Parole chiave: melanoma avanzato, ipilimumab, sopravvivenza.

Conflitti d'interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla Bristol-Myers Squibb, casa farmaceutica produttrice di Ipilimumab. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti da Bristol-Myers o da altre case farmaceutiche.

Nota bibliografica:

Robert C et al. Efficacy and Safety of Retreatment with Ipilimumab in Patients with Pretreated Advanced Melanoma who Progressed after Initially Achieving Disease Control. *Clinical Cancer Research* 2013; 19(8):2232-2239.

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 Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Martina Fragni Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)
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.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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