



Newsletter numero 174 del 15.09.2015

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

- Comparazione randomizzata di zofenopril e ramipril più acido acetilsalicilico in pazienti post-infartuati con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro: una analisi post-hoc dello studio SMILE-4 secondo i livelli della frazione di eiezione ventricolare alla randomizzazione
- Ranibizumab nel deficit visivo da edema maculare diabetico: evidenze reali nella popolazione italiana (Studio PRIDE)
- Studio comparativo di efficacia e sicurezza dell'agomelatina e dell'escitalopram nel disturbo depressivo maggiore.
- Studio AREDS2 (Age-Related Eye Disease Study 2)- Effetto del trattamento con acidi grassi omega-3 e/o luteina-zeaxantina e/o supplementi nutrizionali sulle funzioni cognitive in pazienti anziani affetti da degenerazione maculare
- Ciclosporina prima di PCI (intervento di angioplastica coronarica) in pazienti con infarto miocardico acuto

Comparazione randomizzata di zofenopril e ramipril più acido acetilsalicilico in pazienti post-infartuati con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro: una analisi post-hoc dello studio SMILE-4 secondo i livelli della frazione di eiezione ventricolare alla randomizzazione

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Numerosi studi dimostrano che gli ACE inibitori sono indicati nel trattamento di pazienti con malattia coronarica associata a segni di insufficienza cardiaca o funzione sistolica alterata. Le linee guida suggeriscono anche che è ragionevole prescrivere gli ACE inibitori a pazienti con malattia ischemica cardiaca stabile o instabile e funzione sistolica (frazione di eiezione ventricolare sinistra-LVEF) non alterata con fattori di rischio cardiovascolare ben controllati. Cionondimeno, sono stati condotti pochi studi per valutare l'efficacia degli ACE inibitori in questi pazienti. La meta-analisi di questi studi mostra solo un modesto effetto favorevole di questo trattamento.

Obiettivo di questo studio è stato quello di verificare se il trattamento con zofenopril o ramipril in associazione all'aspirina diminuisca il rischio di mortalità e infarto del miocardio dopo 1 anno di trattamento. In particolare, il manoscritto presenta un'analisi post-hoc dello studio SMILE-4 valutando l'outcome dei pazienti in funzione dell'alterazione della funzione sistolica alla randomizzazione.

Il protocollo e i risultati dello studio SMILE-4 sono stati pubblicati precedentemente (Clin Cardiol 2012;35:416-23). In breve, SMILE-4 è uno studio europeo, randomizzato e prospettico condotto in 79 ospedali che ha arruolato uomini e donne di età compresa tra i 18 e gli 85 anni con diagnosi confermata di infarto del miocardio con o senza dislivellamento dell'ST (STEMI e non-STEMI, rispettivamente) e con evidenza clinica o ecocardiografica di malattia ventricolare sinistra. I pazienti inclusi nello studio hanno assunto in open label 100 mg di acido acetilsalicilico (ASA) + zofenopril (7,5 mg/2 volte al giorno) per i primi 2 giorni e zofenopril (15 mg/2 volte al giorno) nei giorni 3 e 4. Il quinto giorno, i pazienti sono stati randomizzati (1:1) in doppio cieco per ricevere zofenopril (30 mg/2 volte al giorno) + ASA (100 mg/die) o ramipril (5 mg/2 volte al giorno) + ASA (100 mg/die). L'assunzione di altri farmaci era possibile ad esclusione di altri ACE inibitori e degli antagonisti dell'angiotensina. Per quanto riguarda i farmaci contro l'aggregazione piastrinica erano ammessi, oltre all'ASA, clopidogrel o ticlopidina. Trattamento anticoagulante cronico era ammesso nella fase acuta dell'infarto del miocardio o per altre indicazioni specifiche.

Il primo paziente è stato arruolato nel marzo 2005 e l'ultimo paziente ha completato il follow-up nel luglio 2009. I pazienti sono stati visti all'arruolamento, alla randomizzazione e dopo 1, 6 e 12 mesi.

Outcome primario è stato un outcome composto comprendente la morte e l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari (insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, angina o diminuzione della LVEF al di sotto del 15%) nei 12 mesi successivi all'infarto. Outcome secondari sono stati morte e l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari, analizzati separatamente.

Sono stati arruolati 716 pazienti e per 710 di loro si avevano informazioni relative alla LVEF. Il 63% dei pazienti aveva una LVEF integra (superiore al 40%) e il 37% diminuita (inferiore al 40%). In media, i pazienti con LVEF integra erano più giovani e meno frequentemente con anamnesi di diabete, infarto del miocardio, angina o sintomi congestivi. Anche la localizzazione dell'infarto è risultata diversa nei 2 gruppi. Infatti, l'infarto anteriore è risultato più frequente nei pazienti con LVEF integra. Inoltre, nei pazienti con LVEF integra è risultata più frequente l'anamnesi per angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA), più elevata la filtrazione glomerulare stimata, meno alti i livelli di frequenza cardiaca e di NT-proBNP (N terminal pro-brain natriuretic peptide). I parametri clinici all'interno del gruppo dei pazienti con LVEF integra o diminuita erano distribuiti bene tra i 2 sotto-gruppi (zofenopril e ramipril) tranne alcuni. In particolare, nel gruppo con LVEF integra i pazienti trattati con ramipril avevano più frequentemente in anamnesi insufficienza cardiaca (6% vs 1%, $p=0,018$) e meno frequentemente in anamnesi PTCA (3% vs 7%, $p=0,018$) e nel gruppo con LVEF diminuita i pazienti trattati con zofenopril avevano una filtrazione glomerulare inferiore (86 ± 31 vs 93 ± 37 , $p=0,044$).

L'outcome primario composito (morte cardiovascolare e l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari nei 12 mesi di follow-up) ed è stato osservato in 125 pazienti con LVEF integra (28%) e in 106 pazienti con LVEF diminuita (41%, $p=0,001$). Nei pazienti con LVEF integra, l'end-point primario è stato osservato nel 23% nei pazienti trattati con zofenopril e nel 33% dei pazienti trattati con ramipril. Questo significa che zofenopril diminuisce del 41% il rischio di morte/ospedalizzazione rispetto al trattamento con ramipril ($p=0,015$ nell'analisi di regressione logistica e $p=0,021$ nel test log-rank). Nei pazienti con LVEF diminuita, l'end-point primario è stato osservato nel 38% nei pazienti trattati con zofenopril e nel 44% dei pazienti trattati con ramipril. La differenza non è risultata statisticamente significativa.

Usando come cut-off una diminuzione del 50% della LVEF, 83 pazienti mostravano una LVEF integra. Anche in questo gruppo di pazienti, zofenopril è risultato più efficace nel prevenire l'outcome primario (osservato nel 25% dei pazienti zofenopril e nel 37% dei pazienti ramipril). Tra i 627 con una LVEF diminuita, il 29% dei pazienti trattati con zofenopril ha avuto un evento cardiovascolare maggiore vs il 36% dei pazienti trattati con ramipril (OR 0,73, $p=0,063$).

In generale, il zofenopril tende ad essere più efficace del ramipril a livelli più alti di LVEF, ma raggiunge la significatività statistica solo con una LVEF compresa tra il 40% e il 50%.

Per quanto riguarda gli outcome secondari, l'unico outcome diverso tra i pazienti zofenopril e ramipril è una maggiore incidenza di ospedalizzazione nel gruppo ramipril relativamente ai pazienti con LVEF integra ($p=0,013$). Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza di morte cardiovascolare, neanche nel gruppo con LVEF integra. Quando è stato usato il cut-off del 50% per indicare una LVEF diminuita, la morte cardiovascolare si è osservata solo nel gruppo con LVEF diminuita (OR zofenopril vs ramipril: 1,50 (0,69 to 3,25), $p=0,305$). Sempre in questo gruppo, la frequenza di ospedalizzazione è stata del 25% nei pazienti zofenopril e 34% nei pazienti ramipril (OR 0,66 (0,47 to 0,95), $p=0,023$).

Infine, i valori di LVEF sono aumentati nel corso dell'anno di osservazione sia nei pazienti con LVEF integra che in quelli con LVEF diminuita. Nessuna differenza tra i 2 trattamenti è stata osservata.

Nella discussione, gli autori sottolineano che questo è il primo studio che dimostra una diversa efficacia di 2 ACE inibitori negli effetti a lungo termine su un gruppo di pazienti con LVEF relativamente integra. La migliore efficacia del zofenopril rispetto al ramipril potrebbe essere dovuta all'effetto cardioprotettivo e antiossidante degli ACE inibitori che presentano un gruppo sulfidrilico, come, appunto, zofenopril.

Rispetto agli altri studi sugli ACE inibitori, questo studio dimostra un miglior effetto preventivo del trattamento su eventi cardiovascolari maggiori. Ciò potrebbe suggerire che zofenopril è migliore di altri ACE inibitori nella prevenzione su pazienti con una recente anamnesi di infarto del miocardio ed LVEF relativamente integra.

Nel gruppo di pazienti con LVEF integra, la mancata osservazione di una differenza significativa nel miglioramento della LVEF tra i pazienti zofenopril e ramipril a fronte della migliore efficacia clinica del zofenopril potrebbe suggerire che l'effetto del zofenopril sulla prognosi dei pazienti è indipendente dai suoi effetti emodinamici.

I limiti dello studio sono 3: la non presenza del gruppo placebo, il numero relativamente basso di pazienti e il fatto che l'analisi presentata sia retrospettiva.

In conclusione, l'analisi retrospettiva dello studio SMILE-4 suggerisce che zofenopril è più efficace del ramipril nel ridurre l'ospedalizzazione da cause cardiovascolari in pazienti post-infartuati con frazione di eiezione ventricolare superiore al 40%, in presenza di terapia concomitante con acido acetilsalicilico. Questi dati supportano l'idea che il trattamento con ACE inibitori è utile nei pazienti post-infartuati, anche in assenza di segni di insufficienza cardiaca.

Conflitti di interesse: Il primo autore è consulente di diverse case farmaceutiche inclusa la Menarini. Il secondo autore ha ricevuto una borsa di studio per la preparazione del manoscritto. Gli altri autori dichiarano di non avere potenziali conflitti d'interesse.

Parole chiave: Infarto del miocardio, analisi post-hoc dello studio SMILE-4, ACE inibitori

Riferimenti bibliografici

Borghesi C et al. Randomised comparison of zofenopril and ramipril plus acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the SMILE-4 Study in patients according to levels of left ventricular ejection fraction at entry. *Open Heart* 2015;2:e000195. doi:10.1136/openhrt-2014-00019.

Ranibizumab nel deficit visivo da edema maculare diabetico: evidenze reali nella popolazione italiana (Studio PRIDE)

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'edema maculare diabetico (DME) è una delle principali cause di disabilità visiva nella popolazione in età lavorativa nei paesi sviluppati. Dati clinici provenienti da Europa e Stati Uniti indicano che il 7% -12% della popolazione diabetica totale soffre di DME e l'1%-3% riporta una diminuzione visiva causata da DME. In virtù dell'aumento progressivo della patologia diabetica (fino a 48 milioni di soggetti colpiti nel 2030; 5 milioni in Italia) sarà probabile anche un aumento corrispondente della prevalenza di diminuzione visiva causata da DME e pertanto l'identificazione di nuovi approcci terapeutici diventa cruciale.

In Italia non esistono dati riguardanti la prevalenza e l'incidenza di cecità legale (visione residua di 1/20 o inferiore per entrambi gli occhi) in pazienti con diabete.

In passato, le opzioni di trattamento per DME erano limitate alla fotocoagulazione laser, alle iniezioni intravitreali di triamcinolone e la vitrectomia, ma la maggior parte di essi portati a miglioramenti limitati dell'acuità visiva, mentre causano problemi di sicurezza come ustioni della fovea, difetti del campo visivo, fibrosi della retina e cicatrici da laser.

Tra i fattori di crescita endoteliale (VEGF) anti-vascolari attualmente utilizzati o investigati per uso oftalmico, ranibizumab è stato il primo inibitore del VEGF, approvato dal Comitato per i medicinali per uso umano per il trattamento della DME. Ranibizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato specificamente progettato per uso oftalmico che si lega al VEGF-A con alta affinità inibendone tutte le isoforme. I dati per il trattamento del DME con ranibizumab si basano su studi clinici randomizzati e prospettici di fase II e III che hanno dimostrato che Ranibizumab determina un miglioramento dell'acuità visiva rispetto ai controlli a 12 mesi e a lungo termine (2-3 anni). Al fine di fornire un accesso anticipato al ranibizumab ai pazienti senza altra alternativa terapeutica rispetto al laser, Novartis Farma ha avviato, nel 2011, lo studio PRIDE in cui il ranibizumab è stato somministrato ai pazienti secondo le indicazioni del Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale.

Questo trial ha offerto l'opportunità di valutare la sicurezza e l'efficacia di ranibizumab in pazienti italiani con DME affini alla pratica clinica di routine del mondo reale. Inoltre, la maggior parte dei pazienti con DME (oltre il 90%) inclusi nello studio non erano naive al trattamento prima dell'arruolamento nello studio. Lo studio ha anche analizzato l'efficacia nei pazienti con una visione molto scarsa (migliore acuità visiva corretta (BCVA) <20/320), che sono in genere esclusi dagli studi clinici.

In questo studio vengono presentati i risultati dei 18 mesi dello studio PRIDE volto a valutare l'efficacia e la sicurezza del ranibizumab in pazienti con edema maculare diabetico.

Lo studio PRIDE è uno studio di fase IIIb, open-label e con programma di accesso allargato con un follow-up massimo di 18 mesi, condotto in 33 centri italiani dal novembre 2011 ad ottobre 2013, in pazienti con deficit visivo dovuto a DME (unilaterale e bilaterale).

Sono stati arruolati 617 pazienti, di età superiore a 18 anni, con diagnosi di diabete mellito di tipo 1 e 2 aventi deficit visivo dovuto a DME, che non avevano altre opzioni terapeutiche. Nei pazienti con DMA bilaterale è stato analizzato solamente l'occhio che presentava il deficit peggiore. Sono stati esclusi i soggetti con precedente uveite ad entrambi gli occhi, glaucoma non controllato in entrambi gli occhi (pressione intraoculare > 30 mmHg), con presenza di una trazione vitreomaculare (in entrambi gli occhi) o di retinopatia diabetica proliferante all'occhio trattato per lo studio, l'utilizzo di farmaci antiangiogenici intravitreali entro 1 mese precedente l'arruolamento, sottoposti a laser della retina nell'occhio in studio entro 6 mesi prima

dell'arruolamento o laser focale o a griglia nell'occhio in esame nei 3 mesi precedenti l'arruolamento, e che presentavano ipertensione non controllata con farmaci.

L'obiettivo dello studio è stato quello di fornire un accesso anticipato al ranibizumab per i pazienti con problemi alla vista da DME per i quali non esistevano alternative terapeutiche idonee e creare un profilo di sicurezza relativo al ranibizumab 0,5 mg in una popolazione italiana che rispecchia la futura pratica clinica.

I pazienti arruolati hanno ricevuto iniezioni intravitreali di ranibizumab 0,5 mg; inizialmente, sono state somministrate 3 dosi mensili consecutive fino al raggiungimento dell'acuità visiva massima. Il trattamento è stato sospeso al raggiungimento di una situazione visiva stazionaria, cioè quando non si sono osservati ulteriori miglioramenti nella BVCA attribuibile al ranibizumab durante 2 visite consecutive. I soggetti sono stati monitorati mensilmente, e qualora si verificasse un peggioramento dell'acuità visiva, il trattamento mensile con ranibizumab è stato ripreso fino ad una acuità visiva stabile per 3 valutazioni mensili consecutive. Tutti i pazienti erano idonei a ricevere un trattamento laser a un intervallo minimo di 90 giorni secondo le linee guida Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) a discrezione degli investigatori (registrati come farmaci concomitanti). Se i trattamenti sono stati somministrati lo stesso giorno, il ranibizumab è stato somministrato almeno 30 minuti dopo il trattamento laser.

Durante lo studio sono state eseguite le seguenti valutazioni: a) proporzione di pazienti trattati con una iniezione ad ogni visita, il numero totale di iniezioni somministrate dal basale alla fine dello studio (cioè al mese 18) e il numero di visite, durante le quali le iniezioni sono state somministrate; b) il rapporto tra il numero totale di iniezioni effettuate e il numero di visite durante le quali il ranibizumab potrebbe essere stato somministrato; c) Il numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento almeno 1 volta durante lo studio e il tempo di inizio del nuovo trattamento (calcolato dall'ultima iniezione che ha portato ad acuità visiva stabile e la prima nuova iniezione successiva all'interruzione). La sicurezza è stata valutata tramite l'incidenza di eventi avversi sistemici e reazioni avverse gravi, di esami oftalmici e della pressione intraoculare. L'acuità visiva totale è stata valutata in tutte le visite programmate utilizzando le frazioni di Snellen^a. I risultati di efficacia sono presentati in termini di cambiamento totale dell'acuità visiva basale sia in termini di percentuale di pazienti con un miglioramento, un peggioramento, o nessun cambiamento nell'acuità visiva totale ad ogni visita nei primi 6 mesi di trattamento. Inoltre, l'efficacia è stata valutata anche nel sottogruppo di pazienti con DME monoculare o con un punteggio BCVA di ≤ 24 lettere (equivalente a circa $<20/320$ Snellen) nell'occhio non trattato e con almeno 6 mesi di follow-up.

Sono stati arruolati 617 pazienti e di questi 612 hanno ricevuto almeno una dose di trattamento. I gruppi con DME unilaterale (n=157) e bilaterale (n=455) erano ben bilanciati nelle caratteristiche demografiche e relative alla patologia. L'età media era superiore ai 60 anni per ciascun gruppo, con un 60% di soggetti di sesso maschile arruolati. 515 soggetti (83%) hanno completato lo studio, mentre 102 hanno interrotto lo studio prima della conclusione. I principali motivi che hanno portato all'abbandono sono stati: ritiro del consenso (n=32; 5,2%), perdita del paziente al follow-up (n=27; 4,4%), reazioni avverse (n=19; 3,1%). 56 pazienti (9,1%) presentavano disturbi oculari (cataratta, occlusione vascolare della retina, distacco della retina, foro maculare o neovascolarizzazione coroidale di diversa causa) nell'occhio esaminato che potevano confondere l'analisi, compromettere l'acuità visiva o richiedere interventi medici o chirurgici durante lo studio. Inoltre, 18 pazienti (3%) sono stati sottoposti a trattamento laser nell'occhio in esame durante lo studio. 143 soggetti con DME bilaterale (31,4%) e 41 con DME unilaterale avevano assunto bevacizumab per motivi non oculari, mentre, 7 (1,5%) e 1 (0,6%) pazienti con DME bilaterale e unilaterale rispettivamente, erano stati trattati con ranibizumab prima dell'arruolamento, ed 1 soggetto (0,22) con DME bilaterale era stato trattato con desametasone.

L'occhio trattato ha ricevuto in media 4,15 (per DME unilaterale) e 4,4 iniezioni (per DME bilaterale) di ranibizumab durante una media di 7 visite nel follow-up di 6 mesi. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto tra 2 e 5 iniezioni nel gruppo DME unilaterale (77%) e tra 3 e 6 nel gruppo DME bilaterale (70,8%). Il rapporto tra il numero di iniezioni ed il numero di visite è stato di $0,62 \pm 0,18$ e $0,65 \pm 0,19$ per i soggetti con DME unilaterale e bilaterale rispettivamente. Nel sottogruppo di pazienti con almeno 6 mesi di follow-up, il numero medio di iniezioni è stato 4 nei pazienti con DME unilaterale e 5 nei pazienti con DME bilaterale.

Nel complesso, l'86,6% (n = 136/157) e l' 87,7% e (n = 399/455) dei pazienti con DME unilaterale e bilaterale, rispettivamente, ha raggiunto una condizione oculare stabile, almeno una volta nel corso dello studio, che si è protratta per più di una visita e ha determinato la sospensione del trattamento. Il numero di visite senza iniezioni di ranibizumab è stato di $3,22 \pm 2,45$ (unilaterale) e $2,83 \pm 2,27$ (bilaterale) durante i 18 mesi di follow-up.

Nel sottogruppo di pazienti con almeno 6 mesi di follow-up, la percentuale di pazienti che ha sospeso il trattamento è stata dell' 82,4% e del 75,3% per DME unilaterale e bilaterale, rispettivamente.

Per contro, il 28,7% (n= 36/136) e il 26,8% (n=107/399) dei pazienti con DME unilaterale e bilaterale, rispettivamente, ha ripreso il trattamento almeno una volta dopo aver raggiunto un'acuità visiva stabile. Il tempo intercorso dalla sospensione al primo giorno di ripresa è stato di $160,37 \pm 7,16$ (unilaterale) e di $175,17 \pm 5,93$ giorni (bilaterale). Nel sottogruppo di pazienti con almeno 6 mesi di follow-up, questo valore è stato di $102,28 \pm 2,79$ (unilaterale) e $102,39 \pm 2,21$ giorni (bilaterale).

Eventi avversi gravi sono stati riportati in 7 (4,5%) e 22 (4,8%) pazienti con DME unilaterale e bilaterale, rispettivamente. Un caso di ipertensione oculare è stato classificato come evento avverso non correlato a ranibizumab. Gli eventi avversi gravi più frequenti sono stati le patologie cardiache (n=2; 1,3%, unilaterale) e (n=6; 1,3% bilaterale). L' ictus ischemico, l'ipertensione e la cardiopatia ischemica (1 paziente con DME bilaterale per ciascun evento; 0,2%) sono stati sospettati di essere correlati al farmaco in studio.

Uno dei pazienti con DME unilaterale (0,6%) e 2 (0,4%) pazienti con DME bilaterale sono deceduti durante lo studio a causa di insufficienza renale acuta, carcinoma polmonare, e arresto cardiaco; nessuno di questi eventi è stato correlato al trattamento con ranibizumab.

Il verificarsi di uno o più eventi avversi è stata riportata in 12 (7,6%) pazienti con DME unilaterale, e 49 (10,8%) pazienti con DME bilaterale. Le percentuali di pazienti con almeno un evento avverso oculare erano 5 (3,2%) e 19 (4,2%) tra i pazienti con DME unilaterale e bilaterale. Le proporzioni di pazienti con eventi avversi sistemici sono stati 7 (4,5%) e 36 (8,0%) nei pazienti unilaterali e bilaterali, rispettivamente. I distretti più colpiti da eventi avversi sono risultati i disturbi agli occhi (5; 3,2% e 19; 4,2%), disturbi cardiaci (2; 1,3% e 6; 1,3%), e disturbi del sistema nervoso (2; 1,3% e 5; 1,1%) per DME unilaterale e bilaterale, rispettivamente. Infezioni e infestazioni non-oculari sono state osservate solo in pazienti con DME bilaterale (8, 1,8%).

Gli eventi attribuibili al ranibizumab sono stati riportati da 1 paziente con DME unilaterale (0,6%) e da 7 con DME bilaterale (1,5%). Gli altri eventi avversi correlabili al ranibizumab sono stati ictus ischemico, ipertensione, cardiomiopatia ischemica, microalbuminuria e aumento della pressione intraoculare.

Otto pazienti (5,1%) con DME unilaterale, e 14 (3,1%) pazienti con DME bilaterale hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi. Nei pazienti con DME unilaterale e bilaterale, disturbi cardiaci (2; 1,3% e 4; 0,9%) e disturbi del sistema nervoso (2; 1,3% e 3; 0,7%) sono stati i più frequenti eventi avversi hanno portato alla sospensione. Due (0,4%) pazienti con DME bilaterale e 1 (0,6%) con DME unilaterale hanno interrotto per eventi classificati come disturbi vascolari (disturbo arterioso per DME unilaterale e ipertensione e crisi ipertensiva in DME bilaterale).

Oltre il 90% dei pazienti ha ricevuto principalmente trattamenti laser e/o bevacizumab prima dell'arruolamento nello studio e, quindi, non erano naive al trattamento. Complessivamente, il trattamento con ranibizumab ha contribuito sia a migliorare o mantenere l'acuità visiva dell'occhio trattato in pazienti con DME sia unilaterale e bilaterale. La media dell'acuità visiva basale (in frazione di Snellen) era $73.17/4.11$ e $88.02/3.72$ nei pazienti con DME unilaterale e bilaterale, rispettivamente. I denominatori della frazione di Snellen dell'acuità visiva totale misurata sugli occhi trattati tendevano a diminuire, nel corso dello studio nei pazienti con DME unilaterali e bilaterali, di $-16,7 \pm 37.84$ e $-23,62 \pm 40.51$ Snellen, rispettivamente, rispetto al basale. In termini di punteggio decimale, il guadagno medio di acuità visiva è stato di $1,5 \pm 2,38$ e $1,22 \pm 1,67$ al mese 5 rispetto al basale, nel DME unilaterale e bilaterale, rispettivamente. La perdita di acuità visiva al mese 14 è stata causata dall' interruzione del trattamento al mese 12 e mese 13 a causa della stabilità oculare raggiunta. I pazienti sono stati trattati nuovamente al mese 14 portando ad un aumento dell'acuità visiva al mese 15.

La percentuale di "miglioramento" è risultata superiore a quella di "peggioramento" e "nessuna modifica" sia nei pazienti con DME unilaterale (61,2%, miglioramento; 10,2%, peggioramento

e 24,5%, nessun cambiamento) e bilaterale (68,8%, miglioramento; 16,8%, peggioramento e 13,6%, nessun cambiamento). La proporzione di pazienti unilaterali con un miglioramento è aumentata dal 40,2% al mese 1 fino al 61,2% nei 6 mesi di follow-up. Allo stesso modo, nei pazienti con DME bilaterale, la percentuale è passata dal 52,5% al 68,8% dal mese 1 al mese 6. Una diminuzione dei denominatori della frazione di Snellen e un guadagno nei punteggi decimali sono stati osservati nei pazienti sia unilaterali che bilaterali (fino a - 27,4 e 0,41 alla 3° visita (mese 1) e fino a - 50,6 e 2,39 alla 6° (Mese 4) , rispettivamente, rispetto alla media basale di 132.09/3.12 e 189.45/2.99 nei pazienti unilaterali e bilaterali.

Un totale di 254 pazienti ha avuto almeno 6 mesi di follow-up: il miglioramento più grande nell'acuità visiva è stato osservato dopo 3-4 mesi dall'inizio dello studio, con una diminuzione dei denominatori di Snellen pari a - 9 (unilaterale) e - 12 (bilaterali) e un guadagno di 1 punteggio decimale sia nei pazienti unilaterali e bilaterali. L'acuità visiva totale dopo 6 mesi di follow-up ha raggiunto una forte significatività statistica ($p < 0,0001$) sia per i pazienti con DME unilaterale che bilaterale rispetto al basale.

Lo studio PRIDE ha fornito un accesso precoce al ranibizumab per più di 600 pazienti italiani. Ranibizumab è stato ben tollerato e ha migliorato/mantenuto l'acuità visiva nel 40,2%-68,8% dei pazienti, senza differenze in caso di patologia unilaterale o bilaterale.

Ci sono alcuni limiti segnalati: circa il 3% dei pazienti arruolati hanno ricevuto un trattamento laser nell'occhio in studio che è stato segnalato come una deviazione protocollo dello studio. Nel complesso, il 9% dei pazienti arruolati aveva disturbi oculari nell'occhio esaminato e questo potrebbe aver creato confusione nell'interpretazione dei risultati, aver compromesso l'acuità visiva, o aver richiesto intervento medico o chirurgico durante il periodo di studio (segnalato come deviazione protocollo), forse influenzando i risultati. Un'altra limitazione dello studio è che l'effetto del pretrattamento con laser (segnalato come deviazione protocollo) o anti-VEGF compresi bevacizumab o ranibizumab che possono avere avuto un impatto sui risultati del BCVA complessivo non è stato analizzato separatamente durante il corso dello studio. Inoltre, è necessaria una certa cautela nel confrontare i risultati dello studio PRIDE (esperienza del mondo reale) con gli studi clinici randomizzati che indagano gli effetti del ranibizumab nella diminuzione visiva causata da DME.

Parole chiave: ranibizumab, edema maculare diabetico, studio PRIDE

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Riferimento bibliografico

Menchini U. et al. Ranibizumab for Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: Real-World Evidence in the Italian Population (PRIDE Study). Journal of Ophthalmology, 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/324841>.

^a frazioni di Snellen: metodo di notazione diffusamente impiegato nel mondo anglosassone. Al numeratore della frazione si colloca la distanza (espressa in "piedi" o in metri) alla quale l'esame viene effettuato e al denominatore quella alla quale il dettaglio caratteristico dell'ottotipo riconosciuto sottende un angolo visuale di 1 minuto primo, cioè di 1/60 di grado: ne risultano notazioni del tipo 20/40, 20/200 (in piedi) o 6/30, 4/20 (in metri).

Studio comparativo di efficacia e sicurezza dell'agomelatina e dell'escitalopram nel disturbo depressivo maggiore

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Il disturbo depressivo maggiore (MDD, major depressive disorder) è una patologia psichiatrica caratterizzata da episodi di umore depresso, perdita d'interesse o piacere, senso di colpa, bassa autostima, perdita di energia, ridotta qualità del sonno e difficoltà nel concentrarsi. Il MDD ha una prevalenza di circa il 17% nel corso della vita ed è stato stimato come quarta principale causa di disabilità mondiale. Entro il 2020 potrebbe diventare addirittura la seconda

causa di disabilità, successiva soltanto alle patologie cardiovascolari. Il trattamento del disturbo depressivo maggiore è stata completamente trasformata dall'introduzione degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), attualmente tra i farmaci più prescritti negli Stati Uniti.

Le terapie comunemente utilizzate per trattare il MDD hanno alcune limitazioni d'efficacia e sicurezza associate ad effetti collaterali che riducono la compliance al trattamento. Per questo sono necessari studi per sviluppare nuovi farmaci o schemi di terapia che garantiscano una migliore gestione del paziente affetto da MDD.

L'agomelatina è un nuovo antidepressivo approvato in molte nazioni al di fuori degli Stati Uniti, che svolge la sua azione da agonista dei recettori della melatonina MT1 ed MT2, nonché da antagonista del recettore della serotonina 5-HT_{2C}. La sua azione farmacologica risulta anche dalla stimolazione del rilascio di dopamina e norepinefrina nella corteccia prefrontale, con funzioni procognitiva e antidepressiva nei modelli animali. Mancano però studi che confermino una sua utilità nel trattamento della depressione maggiore, specie comparandone i suoi effetti con farmaci della classe dei SSRI.

L'obiettivo principale dello studio era quello di comparare l'efficacia e la sicurezza dell'agomelatina e dell'escitalopram nel trattamento di pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore seguiti ambulatorialmente.

Dall'Aprile 2013 all'Ottobre 2014 è stato condotto uno studio prospettico nel Outpatient Department of Psychiatry del GSL medical college & General hospital a Rajahmundry in India. Lo studio è stato approvato dal comitato etico istituzionale ed ogni paziente ha firmato il consenso informato prima di essere considerato eleggibile alla partecipazione dello studio e randomizzato al trattamento.

Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni che hanno presentato i criteri per la diagnosi di MDD secondo il DSM-IV TR, presentanti anche episodio singolo o ricorrente di depressione maggiore, senza sintomatologia psicotica.

Sono stati esclusi i pazienti con depressione maggiore dovuta ad altre condizioni mediche generali, con marcato rischio di suicidio, disturbo bipolare, schizofrenia, disturbo ossessivo compulsivo, ansia, abuso o dipendenza da sostanze psicoattive nell'anno precedente all'arruolamento, in gravidanza o in fase di allattamento e tutti quelli con disturbi dell'asse I-II differenti dal MDD.

Alla visita di screening iniziale i partecipanti sono stati esaminati attentamente per valutare le condizioni mediche e psichiatriche. Una volta inclusi nel protocollo, sono stati randomizzati a prendere per 8 settimane agomelatina (25-50 mg/day) o escitalopram (10-20 mg/day) e seguiti con follow-up ogni 2 settimane con eventuali aggiustamenti della dose in caso di non miglioramenti clinici.

L'efficacia del trattamento è stata valutata ogni 2 settimane usando la scala HAM-D17 (Hamilton Depression Rating Scale), CGI-S e CGI-I (Clinical Global Impression rating scales). L'obiettivo primario era la valutazione della riduzione del punteggio totale della scala HAM-D17, considerando responsivi i pazienti con un riduzione $\geq 50\%$ del punteggio nel corso della terapia e remittenti i casi in cui il punteggio rimaneva minore di 7 punti. Come obiettivi secondari sono state considerate le scale CGI-S (severity) e CGI-I (Improvement).

Inoltre, sono stati valutati tutti gli eventi avversi riportati dai pazienti o determinati al momento della visita ambulatoriale.

L'analisi statistica, effettuata tramite l'utilizzo di MS Excel e SPSS, ha comparato i gruppi con lo Student t-test per le variabili quantitative ed il test del chi-quadro per le variabili qualitative, considerando come differenza significativa una $p < 0.05$.

Hanno completato lo studio 106 pazienti dei 120 inizialmente arruolati (dei pazienti persi al follow-up 8 appartenevano al gruppo dell'agomelatina e 6 al gruppo dell'escitalopram). I due gruppi erano comparabili per le caratteristiche demografiche e patologiche. Il numero medio di episodi di depressione precedenti all'arruolamento era di 2.57 ± 1.17 e 2.48 ± 1.09 nei gruppi randomizzati ad agomelatina e escitalopram rispettivamente, con una durata mediana di 5 mesi per singolo episodio in entrambi i gruppi.

Entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione significativa del punteggio HAMD-17 nel corso del trattamento ($p < 0.0001$) da una baseline di 27.26 ± 2.92 e 27.18 ± 3.19 a 13.58 ± 5.42 e 12.94 ± 4.48 con agomelatina ed escitalopram rispettivamente, senza però differenze di

risposta tra i due farmaci (65.38% vs 57.40%, $p>0.05$). Anche il numero di pazienti remittenti alla terapia è stato paragonabile tra i due gruppi (21.02% vs 22.22%, $p>0.05$).

I punteggi di CGI-S e CGI-I sono scesi significativamente nel corso della terapia in entrambi i gruppi ($p<0.0001$), ma senza differenze in base al farmaco utilizzato. In entrambi i gruppi sono stati osservati o riportati eventi avversi di media entità nel corso della terapia (71% vs 61%, $p>0.05$), ma nessun evento avverso grave. Non sono stati riscontrati cambiamenti clinici, degli esami biochimici di laboratorio o dell'ECG dovuti al trattamento.

L'agomelatina ha mostrato simile efficacia antidepressiva e sicurezza terapeutica dell'escitalopram nel trattamento a breve termine di pazienti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore.

Un orologio biologico è presente nel nucleo soprachiasmatico (SCN, suprachiasmatic nucleus) che regola il ritmo circadiano nel sistema nervoso centrale tramite recettori melatoninergici e serotoninergici (5HT2c). La stabilità di questo sistema sembra essere d'importanza fondamentale per la stabilità dell'umore. Una desincronizzazione del ritmo interno gioca un ruolo importante nei disturbi depressivi e nella sensibilità cronobiologica della depressione.

L'agomelatina è un nuovo farmaco antidepressivo con un unico meccanismo d'azione basato sulla sua funzione di agonista ad alta affinità dei recettori della melatonina ed antagonista del recettore serotoninergico 5-HT2c. I recettori della melatonina sono espressi in molte parti del sistema nervoso centrale oltre al SCN e sono attivati in maniera dose dipendente dall'agomelatina. L'azione sul recettore 5-HT2c risulta invece nella promozione dell'attività dopaminergica nell'area tegmentale ventrale, nella corteccia frontale, nell'ipotalamo, nell'ippocampo, nel midollo allungato, nel ponte e nell'aumento dell'attività norepinefrinergica nel locus coeruleus. L'altra molecola utilizzata nello studio è l'escitalopram, S-enantiomero del citalopram, che svolge la sua attività farmacologica come SSRI.

Pochi studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della agomelatina nel MDD.

Quera-Salvaet et al hanno dimostrato che la risposta farmacologica media a 6 settimane dall'inizio del trattamento con agomelatina era del 69% rispetto al 59% osservata nel gruppo trattato con escitalopram. Dopo 24 settimane i responders sono stati rispettivamente 77% e 74%, con un numero di remittenti del 48% e 42% rispettivamente.

Un altro studio randomizzato, controllato ed in doppio cieco sempre basato sul confronto tra agomelatina ed escitalopram ha mostrato percentuali di risposta del 83.6% e 79.7% dopo 12 settimane di trattamento e del 82% e 79.7% dopo 24 settimane.

Il grado di remissioni solitamente è più elevato con il prolungarsi della terapia, forse per la bassa compliance alla terapia antidepressiva per gli eventi avversi. In questo studio gli eventi avversi sono stati però minimi ed equamente distribuiti tra i due gruppi, non portando a modifiche delle dosi assunte od a sospensioni della terapia, confermando la buona tollerabilità dei due farmaci utilizzati. Gli eventi avversi più comuni sono stati i disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, costipazione e dispepsia), cefalea (9.6% agomelatina vs 7.4% con escitalopram), confusione (7.68% vs 3.70%), insonnia (5.6% vs 7.4%) e fatica (3.48% vs 5.55%).

Tra i limiti principali del seguente studio vanno considerati il basso numero di pazienti reclutati, la natura monocentrica e la brevità del trattamento farmacologico.

Parole chiave: Depressione maggiore, agomelatina, escitalopram, studio comparativo.

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti d'interesse.

Riferimenti bibliografici:

Komaram RB, Nukala S, Palla J, Nambaru LR, Kasturi SM.

A Comparative Study of Efficacy and Safety of Agomelatine and Escitalopram in Major Depressive Disorder.

J Clin Diagn Res. 2015 Jun;9(6):VC05-VC08. doi: 10.7860/JCDR/2015/12371.6092.

Studio AREDS2 (Age-Related Eye Disease Study 2)- Effetto del trattamento con acidi grassi omega-3 e/o luteina-zeaxantina e/o supplementi nutrizionali sulle funzioni cognitive in pazienti anziani affetti da degenerazione maculare

A cura della Dott.ssa Lara Testai

Studi epidemiologici suggeriscono che una dieta ricca di acidi grassi poli-insaturi può avere effetti protettivi nel mantenimento delle funzioni cognitive, analogamente dati osservazionali riportano gli effetti benefici sulle funzioni cognitive di una dieta ricca di agenti antiossidanti. In particolare un piccolo randomized clinical trial (RCT) dimostra l'efficacia dell'associazione luteina-omega-3 in 49 donne anziane.

Inoltre è stata dimostrata l'esistenza di una correlazione tra beta-carotene e miglioramento delle funzioni cognitive, osservando effetti positivi dei carotenoidi nel trattamento della demenza. Per contro numerosi RCT non confermano tali evidenze.

Lo studio AREDS2 (Aged-Related Eye Disease Study 2) è un RCT multicentrico di fase III, progettato con lo scopo di valutare gli effetti di un supplemento orale di alte dosi di xanthophylls maculare (costituita da luteina e zeaxantina) e/o omega-3 LC-PUFA (long chain-polyunsaturated fatty acids) per il trattamento della degenerazione maculare correlata con l'età (AMD) e della cataratta.

Inoltre questo studio si propone di valutare l'evoluzione clinica, la prognosi e i fattori di rischio che possono influenzare la progressione della AMD e della cataratta.

I pazienti arruolati tra ottobre 2006 e settembre 2008 (e seguiti fino a dicembre 2012) erano ad alto rischio di progressione di ADM, con grandi drusen bilaterali o grande drusen ad un occhio e ADM avanzata all'altro. Entro tre mesi dall'arruolamento ad essi è stato chiesto il consenso per un'ulteriore randomizzazione; infatti un altro goal dello studio AREDS2 era volto alla valutazione dell'impatto di formulazioni utilizzate nel trial precedente (AREDS) private di beta-carotene e/o con ridotti contenuti di zinco sulla progressione della AMD.

Un ulteriore outcome dello studio, oggetto di questa pubblicazione, è stato la valutazione del trattamento farmacologico sopradetto sulle funzioni cognitive e la memoria.

Le funzioni cognitive sono state valutate attraverso un'intervista telefonica (TICS, Telephone Interview of Cognitive Status) della durata di circa 30 minuti, eseguita prima di iniziare il trattamento (baseline) e ogni 2 anni, per misurare le funzioni neuro-psicologiche. Essa consisteva nel completare un questionario articolato su 8 test con domande su vari aspetti, tra cui lo stato di salute, la memoria, la propria dieta. Ad ogni risposta veniva assegnato uno score, score più alto corrispondeva a migliori funzioni cognitive e viceversa; quindi lo score totale ottenuto nella TICS (range 0-39) veniva rapportato al baseline. Soltanto per i partecipanti che avevano risposto a tutte le interviste (baseline, 2 anni e 4 anni), è stato calcolato un composite score, ottenuto convertendo in z-score gli score ottenuti dagli 8 test cognitivi (range -22-17), infine per stimare eventuali miglioramenti/peggioramenti nel corso dello studio si è espressa una differenza rispetto al baseline. Chiaramente i valori negativi erano indice di un peggioramento delle funzioni cognitive.

Gli autori hanno focalizzato l'attenzione sulle differenze tra i gruppi trattati con omega-3 LC-PUFA vs i non trattati e solo successivamente hanno preso in considerazione gli altri supplementi nutritivi (+/- luteina-zeaxantina, +/- beta carotene- zinco), considerandoli di secondaria importanza in quanto già valutati in altri studi.

Età e score ottenuto al test baseline sono stati classificati come variabili continue, sesso, livello di scolarizzazione e storia medica sono state classificate come variabili categoriali, razza come variabile dicotomica (la popolazione è stata suddivisa tra bianchi e non-bianchi).

Per quanto riguarda l'analisi statistica, gli autori considerano un intervallo di confidenza del 99%, perciò per avere una significatività statistica P dovrebbe essere < .001.

L'analisi dei risultati permette di osservare che un numero molto alto dei pazienti arruolati nello studio aveva espresso il consenso a tale ulteriore randomizzazione (3501 su 4203, corrispondente all' 89%), ma di questi erano inclusi 3073 partecipanti. Le esclusioni erano motivate dall'assenza di dati demografici o test incompleti.

In generale le persone più giovani e di razza bianca con un più alto livello scolastico avevano espresso il consenso a partecipare all'analisi delle funzioni cognitive. I partecipanti sono stati distribuiti in modo omogeneo tra i vari gruppi di trattamento: +/- omega-3 LC-PUFA e +/-

luteina-zeaxantina, e anche la valutazione iniziale delle funzioni cognitive non rivelava differenze significative tra i gruppi; sebbene è possibile osservare che i partecipanti di sesso femminile, razza bianca e con un più alto livello di scolarizzazione raggiungevano uno score più alto (sia in termini di TICS che di composite score).

L'81% dei pazienti arruolati rispondeva a tutte le interviste proposte (baseline, a 2 anni e 4 anni), il 12% a due e il 7% solo ad una.

In generale le funzioni cognitive diminuivano nel tempo, tuttavia analizzando le variazioni annuali dei punteggi TICS e composite score non si evincono differenze statisticamente significative tra i diversi gruppi di trattamento considerati. Inoltre non emergono nemmeno interazioni significative tra omega-3 LC-PUFA e luteina-zeaxantina (PTICS=.14 e Pcomposite score=.98).

Gli autori concludono che l'RCT a 5 anni dimostra che il trattamento con omega-3 LC-PUFA e/o luteina-zeaxantina, non influenzava in modo significativo le funzioni cognitive nei pazienti affetti da AMD intermedio o avanzato ad un occhio. Il peggioramento delle funzioni cognitive è considerato fisiologico e legato all'invecchiamento.

Gli autori mettono in luce alcune limitazioni del presente studio, la più importante sicuramente è rappresentata dalla popolazione arruolata; tutti i partecipanti erano affetti da AMD, patologia neurodegenerativa sulla cui eziopatogenesi ci sono ancora poche conoscenze. Altro fattore limitante è rappresentato dall'età media della popolazione, 72.7 anni, età piuttosto alta, è possibile perciò che una terapia di 5 anni sia troppo breve e quindi non sufficiente ad arrestare il declino cognitivo.

Sebbene questo studio abbia un alto valore statistico, visto l'alto numero di partecipanti, distribuiti in modo uniforme per tutte le variabili prese in esame, tuttavia un tale tipo di intervento è probabile che abbia efficacia se instaurato a scopo preventivo e non curativo, quando il declino delle funzioni cognitive è già manifesto. Infatti, osservando i risultati riportati dagli autori nell'articolo, si nota che per nessuna delle variabili considerate il valore di TICS score o composite score al baseline corrispondeva al massimo previsto, a conferma, probabilmente di un declino cognitivo già in atto.

Riferimento Bibliografico:

Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Launer LJ, Grodstein F, Bernstein PS; Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Effect of omega-3 fatty acids, lutein/zeaxanthin, or other nutrient supplementation on cognitive function: the AREDS2 randomized clinical trial. JAMA. 2015 Aug 25;314(8):791-801. doi: 10.1001/jama.2015.9677.

Parole chiave: Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2), deficit cognitivo, luteina-zeaxantina, acidi grassi polinsaturi omega-3, age-related macular degeneration (AMD).

Ciclosporina prima di PCI (intervento di angioplastica coronarica) in pazienti con infarto miocardico acuto

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Nel corso degli ultimi tre decenni, sono stati compiuti notevoli progressi nel trattamento dei pazienti con infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Tuttavia, i tassi di morte, insufficienza cardiaca, eventi ischemici ricorrenti verificatisi nel primo anno dopo l'infarto restano elevati in modo inaccettabile in questa popolazione ad alto rischio. Anche se molti progressi sono stati compiuti per riaprire l'arteria coronarica responsabile e prevenire la riuclusione, non esiste attualmente alcun trattamento specifico del danno da riperfusione miocardica, che è una forma paradossale di danno miocardico che si verifica come risultato del ripristino della pervietà del vaso. Crescenti evidenze da studi sperimentali e da studi clinici proof-of-concept, hanno dimostrato che il danno da riperfusione contribuisce notevolmente alla dimensione finale dell'infarto. Studi preclinici hanno indicato che l'apertura del poro di transizione della permeabilità mitocondriale (PTP) svolge un ruolo importante nel danno da riperfusione per cui l'inibizione sia genetica sia farmacologica della ciclofilina D, componente

principale del PTP, riduce la severità del danno da riperfusione miocardica. La ciclosporina è un inibitore farmacologico della ciclofilina D. Nella fase 2 della sperimentazione proof-of-concept, è stato scoperto che la somministrazione di ciclosporina subito prima di un intervento di angioplastica coronarica (PCI), ha ridotto la dimensione dell'infarto in pazienti con STEMI.

Obiettivo dello studio è stato esaminare se una singola dose di ciclosporina, somministrata immediatamente prima di PCI, può migliorare gli outcome clinici e prevenire il rimodellamento negativo del ventricolo sinistro a 1 anno, in pazienti con STEMI anteriore.

Lo studio CIRCUS (The Does Cyclosporine Improve Clinical Outcome in ST elevation Myocardial Infarction Patients) è uno studio internazionale di fase 3, pilotato, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Sono stati eleggibili per l'arruolamento soggetti di entrambi i sessi di età ≥ 18 anni che si sono presentati entro 12 h dall'insorgenza dei sintomi suggestivi di sindrome coronarica acuta, con elevazione del tratto ST di 0.2 mV o superiore in 2 derivazioni e per i quali è stato deciso un trattamento con PCI. Per l'eleggibilità nello studio è stato anche necessario che l'arteria coronaria responsabile fosse l'arteria coronaria discendente anteriore sinistra, con grado di flusso TIMI* di 0 o 1 al momento della coronarografia. I pazienti con shock cardiogeno al momento del ricovero e quelli con evidenza di vasi coronarici collaterali (punteggio di Rentrop** di 2 o 3) alla prima coronarografia sono stati esclusi. I pazienti sono stati randomizzati, in rapporto 1:1, a ricevere ciclosporina o placebo. La randomizzazione con stratificazione secondo il centro di studio, è stata eseguita dopo la coronarografia iniziale, con l'uso di un sistema centrale computerizzato. Il farmaco in studio è stato una formulazione di emulsione lipidica di ciclosporina (CicloMulsion), somministrata per via endovenosa alla dose di 2,5 mg per kg di peso corporeo. In ciascun gruppo, il farmaco in studio è stato infuso in un periodo da 2 a 3 minuti attraverso un catetere posizionato nella vena antecubitale, prima della procedura PCI. I pazienti sono stati sottoposti a PCI secondo le linee guida standard. Inizialmente l'outcome primario dello studio è stato un outcome composito, morte o ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco, tuttavia, a causa di finanziamenti limitati, è stato necessario ridisegnare lo studio con un campione ridotto. Pertanto sono stati aggiunti due outcome supplementari: peggioramento dello scompenso cardiaco durante l'ospedalizzazione e rimodellamento negativo del ventricolo sinistro. L'outcome primario di efficacia è stato composito: morte per tutte le cause, peggioramento dello scompenso cardiaco durante l'ospedalizzazione, ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco, e rimodellamento negativo del ventricolo sinistro entro 1 anno. La definizione di rimodellamento negativo del ventricolo sinistro è stata stabilita in relazione all'incremento del 15% o superiore del volume telediastolico del ventricolo sinistro. Gli outcome secondari hanno incluso i cambiamenti della frazione di eiezione ventricolare sinistra e i volumi telediastolico e telesistolico, così come tutti i singoli componenti dell'outcome primario, infarto miocardico acuto ricorrente, angina instabile e ictus. Da aprile 2011 a febbraio 2014, sono stati arruolati 970 pazienti in 42 ospedali in tre paesi, con 475 pazienti assegnati al gruppo ciclosporina e 495 al gruppo controllo. L'analisi *intention-to-treat* ha incluso tutti questi pazienti tranne 1 del gruppo ciclosporina che non ha firmato il consenso informato. Dei 970 pazienti, 960 (99,0%) hanno ricevuto il trattamento randomizzato (469 pazienti nel gruppo ciclosporina e 491 nel gruppo controllo). L'analisi *as-treated* modificata ha incluso tutti i pazienti sottoposti a randomizzazione, che hanno ricevuto il farmaco (395 pazienti nel gruppo ciclosporina e 396 nel gruppo controllo). L'analisi pre-protocollo ha incluso 345 pazienti nel gruppo ciclosporina e 336 pazienti nel gruppo controllo. Le caratteristiche di base sono state ben bilanciate tra i due gruppi, fatta eccezione per la proporzione di fumatori, che era inferiore nel gruppo ciclosporina rispetto al gruppo controllo (39,0% vs. 45,7%, $p = 0,03$) e per la proporzione di pazienti con malattia multivasale, che era più alta nel gruppo ciclosporina rispetto al gruppo controllo (40,9% vs 33,1%, $p = 0,01$). Non sono state riscontrate differenze significative tra i 2 gruppi nei valori di creatinina chinasi. Il valore più alto è stato 3992 UI/L nel gruppo ciclosporina e 3917 UI/L nel gruppo controllo. Inoltre, non è stata riscontrata una differenza significativa tra i 2 gruppi per quanto riguarda la misura del sopraslivellamento del tratto ST al basale, dopo PCI, alla dimissione o a 1 anno. I dati ecocardiografici non sono stati disponibili per 74 dei 474 pazienti (15,6%) nel gruppo ciclosporina per 95 dei 495 (19,2%) nel gruppo controllo, a causa di registrazioni di scarsa qualità o mancanti. Non sono state riscontrate differenze significative tra i 2 gruppi per quanto riguarda la frazione di eiezione ventricolare sinistra e dei volumi

telediastolico o telesistolico. Al follow-up a un anno sono stati persi 7 pazienti. L'outcome primario si è verificato in 233 su 395 pazienti (59,0%) nel gruppo ciclosporina e in 230 su 396 (58,1%) nel gruppo controllo (odds ratio nel gruppo ciclosporina, 1,04; 95% intervallo di confidenza [IC], 0,78-1,39; $P=0,77$). La mortalità a 1 anno è stata del 7,1% nel gruppo ciclosporina e 6,6% nel controllo (odds ratio, 1,09; 95% CI, 0,63 per 1,90; $P=0,76$). Il tasso di peggioramento dello scompenso cardiaco o di ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco a 1 anno è risultato simile nel gruppo ciclosporina e controllo (22,8% e 22,7%, rispettivamente; odds ratio, 1,01; 95% CI, 0,72-1,41; $P=0,97$). Il rimodellamento negativo del ventricolo sinistro si è verificato nel 42,8% dei pazienti del gruppo ciclosporina e nel 40,7% di quelli del gruppo controllo (odds ratio, 1,09; 95% CI, 0,82-1,46; $P=0,53$). L'incidenza combinata di morte, peggioramento dello scompenso cardiaco, e ri-ospedalizzazione scompenso cardiaco a 1 anno è risultata simile nei due gruppi. I tassi di tutti gli altri outcome clinici secondari, tra cui shock cardiogeno, infarto del miocardio ricorrente, angina instabile, ictus, e insufficienza renale acuta, sono risultati simili nei due gruppi a 1 anno. L'outcome primario a 1 anno è stato coerente in tutti i sottogruppi pre-specificati ad eccezione per l'analisi stratificata secondo la classe Killip[#] al basale, per la quali vi è stata una significativa interazione tra la classe Killip e l'effetto del trattamento ($P=0,009$). Non sono stati rilevati effetti negativi della terapia con ciclosporina sulla funzione renale, sulla conta leucocitaria, o sui livelli di glicemia. Una limitazione importante di questo studio è stata avere inserito quale outcome primario un outcome non clinico come il rimodellamento negativo del ventricolo sinistro, che ha rappresentato una percentuale sostanziale del tasso di outcome primario. Il rimodellamento del ventricolo sinistro è un outcome surrogato che non è stato misurato con successo nel 17,4% dei partecipanti allo studio. Tuttavia, nell'analisi secondaria, non sono stati rilevati effetti benefici della ciclosporina in nessuno degli outcome clinici severi. La riperfusione tempestiva mediante PCI è il trattamento più efficace per limitare le dimensioni dell'infarto del miocardio in pazienti con STEMI. Sebbene la mortalità in questa popolazione di pazienti sia in calo, il numero di pazienti nei quali si sviluppa uno scompenso cardiaco è in aumento. Un target terapeutico trascurato è il danno da riperfusione miocardica, con morte dei cardiomiociti che, paradossalmente si verifica a causa della riperfusione del miocardio ischemico. Questo fenomeno è mediato, almeno in parte, dall'apertura del PTP pochi minuti prima della riperfusione e contribuisce fino al 50% delle dimensioni finali dell'infarto del miocardio. Attualmente, non esiste nessuna terapia efficace nella prevenzione del danno da riperfusione miocardica in pazienti con STEMI trattati con PCI. L'inibizione dell'apertura del PTP con l'uso della ciclosporina si è dimostrata efficace nel ridurre la dimensione dell'infarto in modelli animali e diversi autori stanno investigando se questo approccio terapeutico può migliorare gli outcome clinici in questo gruppo di pazienti. Poiché i dati sperimentali sono stati promettenti il quesito che rimane aperto riguarda il fatto che la terapia con ciclosporina non ha avuto effetto sugli outcome clinici. Diversi fattori devono essere considerati. In primo luogo, anche se i dati sperimentali a sostegno dell'effetto cardioprotettivo della ciclosporina sono ampi, non tutti gli studi sono stati positivi poiché in un solo studio sono state rilevate evidenze cliniche di tale effetto in questo gruppo di pazienti. Un altro studio che ha coinvolto pazienti con STEMI che erano stati trattati con trombolisi non ha mostrato un effetto della ciclosporina. In secondo luogo, l'uso dell'incremento del volume telediastolico del ventricolo sinistro quale outcome primario deve essere rivalutato poiché questo outcome, che è risultato mancante nel 17% dei pazienti, non è un dato clinico ma un marker surrogato del rimodellamento negativo del ventricolo sinistro. L'elevata incidenza di questo outcome nello studio (dal 41 al 43%) ha comportato una notevole difficoltà, nel raggiungimento di una differenza significativa nel tasso di morte per tutte le cause, peggioramento dello scompenso cardiaco dopo l'ospedalizzazione o ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Infine, l'uso di una nuova formulazione di ciclosporina (CicloMulsion) al posto di quella utilizzata negli altri studi già effettuati (Sandimmune), potrebbe aver contribuito a risultati neutrali. La constatazione che CicloMulsion non riduce la dimensione dell'infarto è problematica e potrebbe suggerire che questa formulazione sia inefficace nel prevenire il danno da riperfusione miocardica, spiegando così la mancanza di efficacia sugli outcome clinici. Sebbene CicloMulsion abbia dimostrato di essere simile a Sandimmune in termini di bioefficacia, non sembrano esserci dati sperimentali o clinici pubblicati che mostrino che possa ridurre le dimensioni dell'infarto. In sintesi, anche se i risultati dello studio CIRCUS sono deludenti, non escludono l'esistenza di un significato clinico

del danno da ripercussione miocardica. Se i benefici dell'inibizione del PTP devono essere sfruttati occorre scoprire inibitori più specifici.

In conclusione, in pazienti con STEMI anteriore che sono stati sottoposti a PCI primaria, la somministrazione di ciclosporina non ha ridotto il rischio di outcome composito: morte per tutte le cause, peggioramento dello scompenso cardiaco durante il ricovero iniziale, ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco o rimodellamento negativo del ventricolo sinistro a 1 anno.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal Ministero della Salute Francese, dal Programma di Ricerca Nazionale (Programme Hospitalier de Recherche Clinique National 2010) e dalla NeuroVive Pharmaceutical.

Parole chiave: ciclosporina, STEMI, studio CIRCUS.

Riferimenti bibliografici: Cung TT et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2015 Aug 30. [Epub ahead of print]

*TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction): valuta il flusso di sangue nelle coronarie epicardiche, tramite iniezione di mezzo di contrasto. La scala per quantificare il TIMI flow, va da 0 a 3. 0=occlusione totale: non c'è flusso di sangue; 1=il mezzo di contrasto passa in quantità minima e con scarsa opacizzazione della parte distale del vaso, che appare (sub)-occluso; 2=riperfusion della parte distale dell'arteria, ma con un flusso più lento rispetto a un vaso sano; 3=completa ripercussione del vaso infartuato con velocità di opacizzazione normale, rispetto a un'arteria sana.

**Punteggio di Rentrop: è utilizzato per segnare il grado di formazione dei vasi collaterali: 0=nessun riempimento dai vasi collaterali; 1=riempimento di rami laterali dell'arteria che deve essere perfusa dai vasi collaterali senza visualizzazione del segmento epicardico; 2=riempimento parziale dell'arteria dell'epicardio dai vasi collaterali; 3=completo riempimento dell'arteria dell'epicardio dai vasi collaterali.

#Classificazione di Killip: è un sistema usato in pazienti con infarto acuto del miocardio per la stratificazione del rischio. Rappresenta un fattore prognostico: individui con una classe Killip bassa hanno meno probabilità di morire entro i 30 giorni dall'evento acuto rispetto ad altri pazienti con classe Killip più alta.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, Gruppo di Lavoro SIF di Farmacognosia)

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

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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