



**Newsletter numero 229 del 15.03.2018**

**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

- Brentuximab Vedotin associato a chemioterapia nel trattamento del linfoma di Hodgkin allo stadio III o IV: risultati di uno studio clinico di fase III
- Chi è il target: la madre o il bambino?
- Efficacia comparativa e accettabilità di 21 farmaci antidepressivi per il trattamento acuto di adulti con disturbo depressivo maggiore: revisione sistematica e meta-analisi della letteratura
- Levetiracetam in monoterapia per il trattamento di bambini con epilessia
- Efficacia e sicurezza a lungo termine di ustekinumab in 122 pazienti con morbo di Crohn refrattario
- Passaggio da ranibizumab a aflibercept e vice-versa nel trattamento della degenerazione maculare neo-vascolarizzata correlata all'età (nAMD)

**Brentuximab Vedotin associato a chemioterapia nel trattamento del linfoma di Hodgkin allo stadio III o IV: risultati di uno studio clinico di fase III**

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il regime terapeutico di prima linea più comunemente usato nei pazienti con linfoma di Hodgkin (LH) in stadio avanzato, composto da doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD), non è stato modificato da quando è stato introdotto nel 1975. Fino al 30% dei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio III o IV presenta malattia refrattaria o recidiva dopo trattamento di prima linea con ABVD. La bleomicina è associata a tossicità polmonare imprevedibile e talvolta fatale e viene spesso abbandonata nei cicli successivi di chemioterapia per insorgenza di tale tossicità. Studi recenti suggeriscono che l'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (PET) ad interim con <sup>18</sup>F-fluorodesossiglucosio possa fornire il supporto per un trattamento personalizzato, in cui l'intensità dello stesso viene ridotta o intensificata a seconda della risposta precoce. Numerosi sforzi si stanno, inoltre, compiendo per introdurre nuovi farmaci nei regimi terapeutici in uso al fine di migliorarne l'efficacia e ridurre la tossicità. A tal proposito, Brentuximab vedotin è un anticorpo monoclonale coniugato, mediante un linker proteasico di clivaggio all'agente antimitotico monometil auristatin E, diretto contro CD30, un caratteristico antigene di superficie espresso sulle cellule di Reed-Sternberg nel linfoma di Hodgkin classico. Brentuximab vedotin è stato approvato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico in seguito a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la polichemioterapia non è un'opzione terapeutica. È stato, inoltre, indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin CD30+ ad aumentato rischio di recidiva o progressione in seguito ad ASCT. Un precedente studio di fase 1, che ha previsto una *dose-escalation* con pazienti affetti da linfoma di Hodgkin avanzato, ha valutato l'uso di brentuximab vedotin in prima linea combinato con ABVD o doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD). Brentuximab vedotin più AVD (A+AVD) ha mostrato un profilo di tollerabilità accettabile e ha portato ad una risposta completa in 24 su 25 pazienti (96%). Il follow-up a lungo termine ha mostrato un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 92% e un tasso di sopravvivenza globale del 100% con A+AVD.

Sulla base di questi risultati, uno studio clinico di fase 3, multicentrico, internazionale, randomizzato e in aperto (ECHELON-1) è stato condotto per confrontare A+AVD vs. ABVD come terapia di prima linea in pazienti con linfoma di Hodgkin classico di stadio III o IV.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere, in rapporto 1:1, A+AVD (brentuximab vedotin 1,2 mg/kg di peso corporeo, doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> e dacarbazina 375 mg/m<sup>2</sup>) o ABVD (doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup>, bleomicina 1 U/m<sup>2</sup>, vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> e dacarbazina 375 mg/m<sup>2</sup>) per via endovenosa nei giorni 1 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni per un massimo di 6 cicli. Brentuximab vedotin è stato somministrato per oltre 30 minuti, iniziando entro circa 1 ora dopo il completamento di AVD. I pazienti sono stati stratificati in base alla regione (Americhe vs. Europa vs. Asia) e al gruppo di rischio secondo l'*International Prognostic Score* (IPS)\* (basso rischio vs. rischio intermedio vs. alto rischio). Tale score va da 0 a 7, con un punteggio di 0-1 che indica basso rischio di fallimento del trattamento, un punteggio di 2-3 rischio intermedio e un punteggio di 4-7 alto rischio. In base ai risultati della PET, eseguita alla fine del secondo ciclo di trattamento (qui di seguito indicato come PET2), si decideva a discrezione del medico di switchare alla terapia di prima linea alternativa per i pazienti con un *Deauville score* di 5. Il *Deauville score* è una scala a 5 punti, in cui i punteggi più alti indicano maggiore assorbimento durante la PET di <sup>18</sup>F-fluorodesossiglucosio nei siti interessati. Un punteggio di 1 indica assenza di assorbimento; 2 *uptake* in un sito iniziale che è inferiore o uguale a quello del mediastino; 3 *uptake* in un sito iniziale che è maggiore di quello del mediastino ma inferiore o uguale a quello del fegato; 4 *uptake* in un sito iniziale che è moderatamente superiore rispetto a quello del fegato e 5 *uptake* notevolmente superiore a qualsiasi sito o a un nuovo sito di malattia.

I criteri di inclusione prevedevano pazienti di 18 anni o più che avevano diagnosi istologicamente confermata di linfoma di Hodgkin classico in stadio avanzato (stadio III o IV, secondo la scala *Ann Arbor* a 4 punti\*\*, in cui stadi più alti indicavano una malattia più diffusa), secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Erano eleggibili

pazienti che non erano stati precedentemente trattati con chemioterapia sistemica o radioterapia. I pazienti dovevano avere un valore di *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* di 0, 1 o 2 (scala da 0 a 5, con punteggi più alti che indicano maggiori disabilità); conta dei neutrofili assoluti soddisfacenti ( $\geq 1500/\text{mm}^3$ ), conteggio delle piastrine ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ) e livelli di emoglobina ( $\geq 8 \text{ g/dL}$ ) (ad eccezione di pazienti con coinvolgimento del midollo); livelli soddisfacenti di marcatori della funzionalità epatica (livelli totali di bilirubina  $< 1,5$  volte il limite superiore [ad eccezione dei pazienti con sindrome di Gilbert] e alanina aminotransferasi o livelli di aspartato aminotransferasi  $< 3$  volte il limite superiore [ad eccezione di pazienti con coinvolgimento del fegato]); e livelli soddisfacenti di marcatori della funzionalità renale (livello di creatinina sierica  $< 2,0 \text{ mg/dL}$  [ $177 \mu\text{mol/L}$ ]; clearance della creatinina  $> 40 \text{ mL/min}$ ; o entrambi). Pazienti con linfoma di Hodgkin nodulare a predominanza linfocitaria non erano eleggibili, così come quelli con neuropatia periferica sensoriale o motoria, con test di gravidanza positivo, nota malattia cerebrale o meningea, qualsiasi prova di malattia residua da altro tumore, diagnosi di altro tumore entro 3 anni prima della prima dose, o qualsiasi condizione cardiovascolare clinicamente rilevante.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione modificata, definita come tempo di progressione della malattia, morte o progressione modificata (quest'ultima definita come evidenza di risposta incompleta dopo il completamento della terapia di prima linea, seguita da terapia antitumorale). Questo endpoint è stato scelto specificamente per valutare l'efficacia della chemioterapia primaria e comprende tre possibili risultati, ognuno dei quali rappresenta un fallimento della chemioterapia primaria per la risoluzione del linfoma di Hodgkin: documentata progressione in qualsiasi momento dopo l'inizio della chemioterapia primaria, morte per qualsiasi causa, e rilevamento di una risposta non completa alla fine della chemioterapia primaria (Punteggio *Deauville* di 3, 4 o 5 con una scansione PET), seguita dalla successiva terapia antitumorale. Il tempo di progressione modificata era rappresentato dalla data in cui veniva eseguita, dopo il completamento della terapia di prima linea, la prima scansione PET in cui si osservava una risposta non completa. In assenza di progressione della malattia, non è stato considerato come un evento il passaggio ad una terapia alternativa di prima linea prima del completamento della chemioterapia primaria con il regime randomizzato. L'endpoint secondario era la sopravvivenza globale, definita come il tempo dalla randomizzazione alla morte per qualsiasi causa.

La risposta e la progressione sono state valutate in accordo con i criteri di risposta riveduti per il linfoma maligno. Le immagini tomografiche sono state ottenute allo screening, alla fine del ciclo 2, dopo la somministrazione dell'ultima dose di terapia di prima linea e durante il periodo di follow-up (ogni 3 mesi per il primo anno e ogni 6 mesi in seguito). Sono state ottenute scansioni PET allo screening, alla fine del ciclo 2 e alla fine del trattamento. Per la valutazione del profilo di sicurezza, è stata stimata l'incidenza di eventi avversi (definiti secondo il dizionario medico MedDRA) e la modifica dei segni vitali e dei risultati degli esami di laboratorio. È stato stimato che 260 casi di sopravvivenza libera da progressione modificata avrebbero fornito una potenza dello studio del 90% al fine di misurare un *Hazard Ratio* (HR) per l'endpoint primario di 0,67. Lo studio sarebbe risultato potente con una sopravvivenza a 2 anni nell'83% dei pazienti nel gruppo A+AVD e nel 73% nel gruppo ABVD. Occorreva, pertanto, arruolare 1240 pazienti per raggiungere un numero pari a 260 casi di sopravvivenza libera da progressione. L'analisi finale per la sopravvivenza complessiva sarebbe stata eseguita dopo aver registrato 112 decessi.

Dal 19 novembre 2012 al 13 gennaio 2016, 1334 pazienti in 218 sedi di 21 Paesi sono stati randomizzati a ricevere A+AVD (664 pazienti) o ABVD (670) (popolazione *intention to treat*). Nel complesso, il 58% dei pazienti erano uomini, il 64% in stadio IV della malattia, il 58% aveva sintomi come perdita di peso, sudore notturno e febbre, ed età media di 36 anni. Dopo un periodo di follow-up di 24,9 mesi (range 0-49,3), il tasso dell'endpoint primario era significativamente più alto nel gruppo A+AVD rispetto al gruppo ABVD (sopravvivenza libera da progressione modificata a 2 anni: 82,1% [IC95%:78,7-85,0] vs 77,2% [IC95%:73,7-80,4]; HR per progressione, morte o progressione modificata 0,77 [IC95%:0,60-0,98; P=0,03], corrispondente ad una riduzione del rischio del 23%. Eventi di progressione, morte o progressione modificata sono avvenuti in 117 pazienti nel gruppo A+AVD e in 146 pazienti nel gruppo ABVD; la progressione della malattia in 90 e 102 pazienti; morte per qualsiasi causa in 18 e 22 pazienti e successiva terapia antitumorale dopo fallimento (risposta non completa) della terapia di prima linea (progressione modificata) in 9 e 22 pazienti. La maggioranza (71%)

di queste terapie antitumorali era rappresentata da chemioterapia di salvataggio (in 7 su 9 pazienti nel gruppo A+AVD e in 15 su 22 pazienti nel Gruppo ABVD) e radioterapia (nel resto dei pazienti in entrambi i gruppi). Casi di progressione modificata erano prevalentemente associati a un punteggio *Deauville* di 4 o 5 (un punteggio di 3 è stato registrato in 7 di 31 pazienti [23%], un punteggio di 4 in 10 dei 31 pazienti [32%] e un punteggio di 5 in 14 dei 31 pazienti [45%]). Solo 7 dei 21 pazienti con un punteggio di *Deauville* pari a 3 alla fine del trattamento ha continuato a ricevere ulteriore terapia, andando incontro a progressione modificata della malattia (2 pazienti nel gruppo A+AVD e 5 pazienti nel gruppo ABVD). Il tasso di sopravvivenza senza progressione modificata a 2 anni è stato dell'81.0% (IC95%: 77,6-83,9) con il regime A+AVD contro il 74,4% (IC95%:70,7-77,7) con il regime ABVD, corrispondente a un rischio complessivo minore del 27% (HR per progressione, morte, o progressione modificata=0,73; IC95%:0,57-0,92; P=0,007). Vi sono stati 28 decessi nel gruppo A+AVD (9 durante il trattamento e 19 durante il follow-up) e 39 decessi nel gruppo ABVD (13 durante il trattamento e 26 durante il follow-up). Il tasso di sopravvivenza globale a 2 anni per il gruppo A+AVD era del 96,6% (IC95%:94,8-97,7) e quello del gruppo ABVD del 94,9% (IC95%:92,9-96,4), che corrispondeva ad una riduzione del rischio di morte del 28% a favore del regime A+AVD (HR= 0,72, IC95%:0,44-1,17; P=0,19). Solo 15 di 662 pazienti che hanno ricevuto A+AVD e 9 su 659 pazienti chi ha ricevuto ABVD è passato alla chemioterapia alternativa per motivi diversi dalla progressione della malattia.

Complessivamente, la neutropenia è stata riportata nel 58% dei pazienti trattati con A+AVD e nel 45% dei pazienti che hanno ricevuto ABVD, mentre la neutropenia febbrile nel 19% e 8%. In entrambi i gruppi, l'incidenza di neutropenia febbrile era più alta tra i pazienti di 60 anni o più rispetto a quelli più giovani di 60 anni (37% contro il 17% nel gruppo A+AVD e il 17% contro il 6% nel gruppo ABVD). L'incidenza di sospensione del trattamento sperimentale dovuta a neutropenia o neutropenia febbrile era dell'1% o meno in entrambi i gruppi. Il tasso di infezioni nel gruppo A+AVD era del 55% (361 su 662 pazienti) e nel gruppo ABVD del 50% (331 di 659 pazienti). La neuropatia periferica si è verificata nel 67% dei pazienti (442 su 662) trattati con A+AVD e nel 43% dei pazienti (286 su 659) trattati con ABVD. Durante il trattamento, vi sono stati 9 decessi nel gruppo A+AVD e 13 decessi nel gruppo ABVD. Nel gruppo A+AVD, 7 decessi sono stati associati alla neutropenia e 2 per infarto miocardico. Nel gruppo ABVD, 11 decessi erano dovuti o associati a tossicità polmonare e 1 decesso a insufficienza cardiopolmonare. Tra i pazienti arruolati nello studio, il 37% (242 di 662) nel gruppo A+AVD e il 28% (186 su 659) nel gruppo ABVD è stato ospedalizzato durante lo studio.

I risultati dello studio ECHELON-1 suggeriscono che il regime terapeutico A+AVD ha un'efficacia superiore al regime ABVD nel trattamento di pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato, con un rischio (combinato) di progressione, morte o risposta incompleta e uso di una terapia antitumorale successiva più basso di 4,9 punti percentuali a 2 anni.

Come commentato da Dan L. Longo et al., nell'**editoriale di accompagnamento**, i risultati ottenuti dallo studio ECHELON-1 sono promettenti ed interessanti, tenuto conto che nella mancanza generale di progresso nello sviluppo di approcci più recenti per il trattamento del linfoma di Hodgkin, vi sono due eccezioni tra cui brentuximab vedotin e nivolumab (un anticorpo monoclonale umano che si lega al recettore di morte programmata 1 [PD-1]). Anche se è troppo presto per escludere la possibilità di eventi avversi tardivi, sembra che l'aggiunta di brentuximab vedotin alla chemioterapia combinata con AVD meriti considerazione come trattamento di prima linea per il linfoma di Hodgkin avanzato. Sebbene il tempo di follow-up sia stato relativamente breve (circa 25 mesi), il regime A+AVD sembra essere più efficace di ABVD (ed è improbabile che sia meno efficace) ed è associato a minore tossicità.

**Parole chiave:** brentuximab vedotin, bleomicina, linfoma di Hodgkin, chemioterapia, studio clinico

#### Note

\* *International prognostic Score (IPS):* Nello studio di Hasenclever et al. nel 1998 sono stati identificati 7 fattori prognostici [albumina sierica <4 g/dl (1 punto), emoglobina <10.5 g/dl (1 punto), sesso maschile (1 punto), malattia allo stadio IV secondo la classificazione di Ann Arbor (1 punto), età >= 45 anni (1 punto), conta leucocitaria >15.000/mm<sup>3</sup> (1 punto), conta linfocitaria <600/mm<sup>3</sup> o <8% della conta leucocitaria (1 punto)], associati ad un punteggio la cui somma è indice di sopravvivenza (senza

progressione o complessiva). Maggiore è la somma, minore è la sopravvivenza [0 Punti: 84% senza progressione e 89% sopravvivenza complessiva, 1 Punti: 77% senza progressione e 90% sopravvivenza complessiva, 2 Punti: 67% senza progressione e 81% sopravvivenza complessiva, 3 Punti: 60% senza progressione e 78% sopravvivenza complessiva, 4 Punti: 51% senza progressione e 61% sopravvivenza complessiva, 5 - 7 Punti: 42% senza progressione e 56% sopravvivenza complessiva].

\*\* Scala di Ann Arbor: Rappresenta un metodo di stadiazione, che prevede 4 diversi stadi: STADIO I, interessamento di un solo linfonodo o di una sola stazione linfatica (uno o più linfonodi contigui); STADIO II, interessamento di due o più stazioni linfonodali sopra o sotto il diaframma o di un linfonodo e di un organo attiguo; STADIO III, interessamento di stazioni linfonodali sopra e sotto il diaframma e STADIO IV, interessamento di strutture extra-linfonodali con o senza coinvolgimento linfonodali. Ogni stadio può inoltre essere classificato come A o B. Con B si intende la presenza di sintomi sistemici (perdita di almeno 10% del peso negli ultimi 6 mesi, febbre alta inspiegabile, sudorazioni notturne), che indicano una prognosi più sfavorevole. Se questi sintomi non sono presenti lo stadio è associato alla lettera A.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato finanziato da due sponsor: Millennium Pharmaceuticals e Seattle Genetics. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi e finanziamenti da alcune aziende.

#### Riferimento bibliografico:

Connors JM, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):331-344.

*Editoriale:* Longo DL, et al. Progress in the Treatment of Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):392-394.

### Chi è il target: la madre o il bambino?

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Un'immunizzazione immunitaria per prevenire la morbilità e la mortalità legate alle malattie infettive nelle donne in gravidanza e nei neonati è emersa come un'eccitante area di ricerca medica e pratica clinica. Questo campo ha accentuato la complessità della ricerca e dello sviluppo dei vaccini. I principi generali della valutazione non clinica dei vaccini includono, ma non si limitano, ad immunogenicità, potenza, stabilità, reattogenicità e tossicità. I vaccini presi in considerazione per l'immunizzazione materna devono anche dimostrare un beneficio o potenziale beneficio della vaccinazione durante la gravidanza, fornire efficacia nella diminuzione della morbilità per la donna incinta, il suo feto e il neonato e mostrare prove di sicurezza o assenza di prove di danno. Inoltre, devono essere affrontate le questioni riguardanti i tempi di somministrazione durante la gravidanza e l'allattamento. Recenti epidemie di influenza pandemica e pertosse, oltre ai nuovi sviluppi nella ricerca sui vaccini, hanno influenzato un cambio di paradigma nella ricerca e nella politica in materia di vaccinazione in gravidanza. Le vaccinazioni materne hanno il potenziale di cambiare radicalmente l'epidemiologia delle malattie infettive e possono portare a nuove opportunità e applicazioni cliniche per migliorare la salute materna e neonatale a livello globale.

Questa review affronta la questione dell'immunizzazione materna descrivendo i meccanismi implicati nel processo, i benefici e le potenziali fonti di preoccupazione per la madre, il feto ed il neonato, nonché gli sviluppi e le sfide future.

I vaccini per le donne gravide e non gravide sono ora diventati parte dell'assistenza sanitaria preventiva di routine. Tuttavia le osservazioni sull'aumento della morbilità e della mortalità tra le donne incinte e i loro feti a causa di malattie infettive e potenziali benefici delle vaccinazioni, iniziarono secoli fa. Uno dei primi documenti storici sull'effetto dei vaccini sull'esito della gravidanza e sull'immunizzazione materna, pubblicato nel 19° secolo, dimostrò che il vaccino contro il vaiolo prima della gravidanza forniva maggiore protezione alle donne in gravidanza immunizzate rispetto a quelle che non erano immunizzate. Un piccolo studio pubblicato nel 1879 dimostrò che la somministrazione del vaccino contro il vaiolo alle donne in gravidanza proteggeva i bambini contro il vaiolo. Aumento della morbilità e mortalità delle donne incinte

non vaccinate e dei loro feti con esposizione a una malattia virale sono state dimostrate durante focolai di morbillo nelle Isole Faroe nel 1846 e in Groenlandia nel 1951, così come durante la pandemia di influenza mondiale nel 1918. Negli anni 30 e 40, furono pubblicate relazioni sugli effetti benefici del trasferimento transplacentare di anticorpi nella prevenzione della pertosse neonatale e, negli anni 50 e 60, fu raccomandata l'immunizzazione delle donne incinte contro l'influenza e la polio, data l'elevata prevalenza della malattia. Nel 1961, uno studio fondamentale sulla malattia del tetano in Nuova Guinea, un'importante causa di mortalità neonatale a livello mondiale, ha dimostrato un beneficio neonatale significativo dopo l'inoculazione materna con dosi multiple del vaccino antitetanico. Negli anni 70-90, le epidemie di polio in Finlandia ed Israele e le infezioni da meningococco in Brasile hanno portato a campagne di immunizzazione di massa che includevano donne incinte. Studi successivi non hanno mostrato effetti avversi di questi vaccini alle madri o ai loro feti.

La pandemia di influenza mondiale H1N1 nel 2009-2010 ha dimostrato sia l'aumento del rischio di mortalità tra le donne incinte infette dal virus sia gli effetti benefici dell'immunizzazione dell'influenza materna. Negli ultimi anni, la vaccinazione contro la pertosse materna si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità infantile a causa dell'infezione della pertosse attraverso il trasferimento transplacentare di anticorpi e diminuendo l'infezione materna e il rischio di esposizione postnatale al neonato.

Attualmente, le vaccinazioni di routine raccomandate in gravidanza dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e dalle autorità sanitarie nazionali negli Stati Uniti, nel Regno Unito e in un numero crescente di paesi includono il vaccino influenzale inattivato, il tosoide del tetano e i vaccini acellulari per la pertosse. Inoltre, il gruppo di esperti di consulenza strategica dell'OMS sulle vaccinazioni raccomanda il vaccino contro il meningococco coniugato e il vaccino contro la febbre gialla in donne in gravidanza che non sono ancora state immunizzate e che sono a maggior rischio di endemismo o esposizione epidemica. Le vaccinazioni contro l'epatite A e B possono essere somministrate in determinate circostanze. I vaccini vivi non sono raccomandati durante la gravidanza a causa di rischi teorici per la madre e il feto. Questi includono vaccini contro il morbillo, la parotite, la rosolia, la varicella e i virus zoster, nonché il vaccino influenzale vivo attenuato. Nonostante le raccomandazioni per evitare i vaccini vivi durante la gravidanza, non sono stati riscontrati effetti avversi sui feti quando i vaccini vivi sono stati somministrati inavvertitamente durante la gravidanza. I dati di sicurezza sui vaccini meno utilizzati spesso non sono disponibili e le migliori pratiche in questi casi sono determinate pesando il rischio di esposizione al rischio teorico del vaccino nella madre e nel feto.

Il principio dell'immunizzazione materna per proteggere la madre, il feto e il neonato si basa su molteplici fattori: la capacità del sistema immunitario della donna incinta di rispondere a un vaccino e generare alte concentrazioni di anticorpi, la capacità della placenta di trasferire anticorpi dalla circolazione materna alla circolazione fetale e le caratteristiche degli anticorpi materni, compresa la loro quantità e qualità per combattere le infezioni nel neonato. Inoltre, gli anticorpi generati come risposta al vaccino devono essere in grado di proteggere sufficientemente la madre dalla morbidità dovuta ad un agente patogeno, il feto da lesioni dovute a malattia materna o trasferimento di agenti patogeni attraverso la placenta, e il neonato dall'infezione data la sua immatura risposta immunitaria adattativa nei primi mesi di vita. Infine, gli studi di un vaccino specifico non dovrebbero dimostrare alcun danno alla madre, al feto o al neonato.

La gravidanza è un periodo in cui avvengono adattamenti immunologici complessi, durante la quale le cellule materne interagiscono con le cellule del trofoblasto della placenta con l'obiettivo di proteggere il feto. Per facilitare l'impianto della blastocisti e la crescita e lo sviluppo del feto, il sistema immunitario di una donna incinta si sposta da uno stato infiammatorio basale a uno stato immunitario antinfiammatorio e poi ritorna ad uno stato pro-infiammatorio per il parto. L'adattamento dell'attività delle cellule immunitarie materne come le cellule natural killer, i macrofagi e le cellule T a livello del decidua consente l'impianto della blastocisti e la protezione della placenta e lo sviluppo del feto. Le variazioni nella risposta delle cellule T possono anche spiegare la suscettibilità della decidua alle infezioni da citomegalovirus (CMV) e listeria monocytogenes. Gli adattamenti immunologici sono modulati, in parte, dall'aumento dei livelli di estrogeni e progesterone. Nonostante possa essere osservata una diminuzione relativa della concentrazione di immunoglobuline G (IgG) in gravidanza,

probabilmente a causa dell'emodiluizione, le donne in gravidanza sono comunque in grado di montare risposte anticorpali e produrre memoria immunologica in maniera simile a donne non gravide dopo esposizione a vaccinazione o infezione.

Il sangue dei neonati a termine contiene alla nascita alte concentrazioni di IgG derivate dalla madre a causa del trasferimento attivo di IgG materne attraverso la placenta. Ciò avviene attraverso i recettori FcRn dei recettori del sinchiotrofoblasto nei villi corionici che si legano alle IgG e facilitano il trasporto e il rilascio di IgG nella circolazione fetale. Le IgG vengono trasportate selettivamente attraverso la placenta, mentre altri tipi di immunoglobuline, come IgM, IgE e IgA, sono essenzialmente escluse. Il latte materno contiene IgA secretorie in alte concentrazioni e IgG in concentrazioni più basse, che possono avere un beneficio immunologico per i neonati attraverso il tratto gastrointestinale. Gli anticorpi del latte materno, tuttavia, non vengono assorbiti nella circolazione del bambino.

Una serie di fattori influenzano il trasferimento di IgG attraverso la placenta dopo l'immunizzazione materna. Questi includono il sottotipo di IgG prodotto a seguito di vaccinazione, tempistica del vaccino, età gestazionale fetale, integrità della placenta e livelli totali di IgG materne. Mentre il trasporto di IgG inizia nel secondo trimestre, le concentrazioni di IgG fetali sono uguali a quelle materne a 32-36 settimane e superano i livelli materni in genere dopo 37 settimane di età gestazionale stimata. Le IgG1, così come IgG4 e IgG3 a livelli più bassi, vengono trasportate preferenzialmente, aumentando esponenzialmente durante la gravidanza. A termine, le concentrazioni di IgG1 e IgG4 sono più alte nel feto che nella madre. Anche il trasporto di IgG2 attraverso la placenta aumenta durante la gravidanza, tuttavia le concentrazioni fetali a termine sono significativamente più basse di quelle della madre. Il trasferimento preferenziale dei sottotipi di IgG spiega, ad esempio, la maggiore efficacia dell'immunizzazione materna con vaccino capsulare di *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) che si traduce nella produzione di alte concentrazioni di anticorpi IgG1 al polisaccaride PRP (polibrosilribitolo fosfato).

Il momento della vaccinazione influisce sul trasferimento transplacentare degli anticorpi. Mentre si sa poco sul trasferimento di anticorpi nel primo trimestre, il trasferimento di IgG inizia all'inizio del secondo trimestre e raggiunge il suo picco intorno a 32-36 settimane. Nel 2014, uno studio sull'immunizzazione del tetano materno, della difterite e della pertosse acellulare durante la gravidanza ha mostrato che i titoli anticorpali neonatali sono più elevati quando il vaccino viene somministrato a 27-31 settimane rispetto ad età gestazionali successive. Inoltre, i bambini nati prematuramente hanno titoli anticorpali più bassi rispetto ai bambini nati a termine. Un aumento dei titoli anticorpali specifici al vaccino neonatale non è generalmente visibile fino a circa 2 settimane dopo l'immunizzazione materna. Un altro studio ha dimostrato che il trasferimento dell'anticorpo transplacentare è stato maggiore se il parto è avvenuto 4 settimane dopo la vaccinazione con il vaccino Hib. I livelli di anticorpi neonatali erano anche più alti quando le madri venivano immunizzate in gravidanza rispetto all'immunizzazione pre-gravidanza. Pertanto, il momento ideale per la vaccinazione è stato considerato all'inizio del terzo trimestre prima del picco del trasferimento di IgG e a 2 settimane, o più, dal parto per massimizzare il tempo per la risposta immunitaria materna e il trasferimento transplacentare di anticorpi.

Il US Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) raccomanda l'immunizzazione materna contro il tetano e la pertosse nel terzo trimestre di gravidanza. Recentemente, uno studio ha suggerito un aumento dei livelli di titolo anticorpale neonatale quando il vaccino acellulare per la pertosse è stato somministrato nel secondo trimestre tra 13 e 25 settimane di età gestazionale stimata rispetto a più di 26 settimane e all'inizio del terzo trimestre. Questo potrebbe essere di particolare beneficio per i bambini nati prematuramente e merita ulteriori indagini. Le raccomandazioni del The United Kingdom (UK) Joint Committee on Vaccinations and Immunisations per l'immunizzazione materna contro tetano e pertosse sono state aggiornate per essere somministrate da 16 settimane in poi. La vaccinazione antinfluenzale è raccomandata in qualsiasi momento della gravidanza per proteggere le donne, vista l'aumentata morbilità e mortalità associate all'influenza in gravidanza. Il trasferimento transplacentare di anticorpi dipende dall'integrità della placenta e dalla mancanza di fattori inibitori. L'infezione malarica causa lesioni alla placenta e ha dimostrato di avere un impatto negativo sul trasporto di IgG attraverso la placenta, nonostante la presenza di concentrazioni tipiche di anticorpi materni nella madre. Ciò può verificarsi a causa di compromissione del recettore placentare Fc. Analogamente si ritiene che il recettore placentare Fc sia influenzato

nelle donne sieropositive e il grado di compromissione può essere associato al livello di carica virale.

Malattie come polmonite, diarrea e morbillo contribuiscono in larga misura alla mortalità infantile. La suscettibilità dei neonati e dei bambini alle malattie infettive deriva principalmente dal loro sistema immunitario adattativo immaturo. A causa della mancanza di capacità di formare una risposta umorale o cellulo-mediata alle infezioni, la protezione neonatale contro i patogeni virali è dominata dal sistema immunitario innato con i suoi effetti citotossici non specifici. Questo spiega anche perché l'immunizzazione attiva ha raramente successo nell'ottenimento di titoli anticorpali protettivi duraturi se i vaccini vengono somministrati prima dei 6 mesi di età. Fornendo l'immunità passiva ai bambini, l'immunizzazione materna ha il potenziale di ridurre significativamente la morbilità e la mortalità da agenti patogeni infettivi specifici del vaccino.

Mentre le IgG materne circolanti vengono trasportate al feto in una certa misura durante la seconda metà della gravidanza, l'immunizzazione della madre durante la gravidanza aumenta i titoli anticorpali specifici delle vaccinazioni nelle madri e quindi anche nei neonati per consentire una protezione efficace contro i patogeni. Gli studi sulla vaccinazione antipertosse in gravidanza, ad esempio, hanno mostrato concentrazioni di anticorpi specifici contro la pertosse nel sangue cordonale significativamente più elevate rispetto al sangue cordonale delle madri che non hanno ricevuto un richiamo in gravidanza. Studi epidemiologici su casi di pertosse nella prima infanzia hanno mostrato una diminuzione del tasso di infezione tra i bambini la cui madre ha ricevuto il vaccino antipertosse durante la gravidanza rispetto a quelli le cui madri non hanno ricevuto il vaccino. Inoltre, se il bambino acquisisce la pertosse, le manifestazioni della malattia sono meno gravi. Uno studio ha dimostrato che, rispetto ai bambini con pertosse nelle madri non immunizzate, i bambini con madri immunizzate avevano meno probabilità di presentare classici sintomi di pertosse, la malattia si manifestava in età più avanzata, c'era un numero significativamente minore di ricoveri in ospedale e in terapia intensiva e non c'era mortalità associata. I titoli anticorpali protettivi e la durata della protezione variano in base al vaccino specifico e alla natura dell'antigene. La maggior parte delle donne in gravidanza ha ricevuto in passato immunizzazioni di routine o ha sviluppato un'immunità naturale ai patogeni, tuttavia, la vaccinazione in gravidanza aumenta la produzione di anticorpi, aumenta il trasferimento di anticorpi attraverso la placenta, e protegge quindi i neonati da alcune malattie infettive nei primi mesi di vita. Recenti studi sulla risposta neonatale alla vaccinazione in seguito alla vaccinazione materna si sono concentrati sulla capacità del sistema immunitario neonatale o infantile di aumentare la risposta immunitaria alle vaccinazioni. La risposta inibitoria degli anticorpi materni alle risposte del vaccino infantile e la durata dell'effetto varia dal vaccino al vaccino.

I meccanismi ipotizzati dell'impatto degli anticorpi materni sulla risposta immunitaria infantile includono la rapida neutralizzazione degli antigeni vaccinali dopo l'inoculazione, l'inibizione dell'attivazione delle cellule B del bambino mediante segnalazione mediata dal recettore Fc $\gamma$ , l'eliminazione di antigeni materni rivestiti di anticorpo da parte di fagociti Fc-dipendenti, e il mascheramento degli epitopi da parte degli anticorpi materni, impedendo in tal modo il legame degli antigeni alle cellule B. Un'altra teoria più recente è che gli anticorpi materni inibiscono la risposta delle cellule B neonatali agli antigeni interagendo con il recettore inibitorio/regolatore di Fc $\gamma$ RIIB sulle cellule B. Questa azione inibitoria aumenta con concentrazioni più elevate di anticorpi materni. Tuttavia, gli anticorpi materni non sembrano inibire il priming delle cellule T, che è stato osservato in entrambi i modelli animali e negli studi sull'uomo. Ciò comporta l'insuccesso della risposta immunitaria infantile con il potenziale per la risposta anticorpale del bambino da potenziare con successive dosi di vaccini, a seconda dell'antigene specifico del vaccino.

Le vaccinazioni durante la gravidanza possono avvantaggiare sia la madre che il feto consentendo una risposta immunitaria più robusta agli agenti patogeni infettivi. I vaccini specifici che sono attualmente considerati per la somministrazione durante la gravidanza comprendono il tetano, la pertosse, il meningococco e la poliomelite. La protezione dei vaccini può essere particolarmente importante a seconda della stagione o della posizione geografica. Durante la pandemia influenzale H1N1, le donne in gravidanza e i loro feti hanno dimostrato di essere ad aumentato rischio di morbilità e mortalità rispetto alle donne non gravide. L'influenza stagionale è risultata più grave in gravidanza rispetto alle donne non gravide, in

particolare in quelle con una condizione medica particolare. Il vaccino anti-influenzale può anche ridurre il rischio di parto prematuro e di basso peso alla nascita indotti dall'influenza. Le donne incinte sono quindi designate dall'OMS come gruppo prioritario per il vaccino antinfluenzale. Dal punto di vista della salute pubblica, le donne hanno maggiori probabilità di accedere all'assistenza sanitaria durante la gravidanza. Globalmente, circa l'80% delle donne viene visitata nel periodo prenatale. Negli anni dal 2007 al 2014, almeno il 60% delle donne in gravidanza in tutto il mondo ha avuto quattro o più visite prenatali. Questo aumento nell'utilizzo dei servizi sanitari durante la gravidanza fornisce una finestra ottimale durante la quale le donne possono essere immunizzate.

Attualmente non ci sono evidenze di rischio per la madre o il feto con vaccini inattivati o tossoidi durante la gravidanza. Uno studio pubblicato di recente ha dimostrato, in un'analisi post hoc, un'associazione tra aborto spontaneo dopo il ricevimento del vaccino anti-influenzale nei 28 giorni precedenti in donne che avevano ricevuto un vaccino contenente pH1N1 nella precedente stagione di influenza. Tuttavia, questi risultati non sono supportati da altri studi. Non sono stati trovati altri effetti avversi associati dopo la somministrazione del vaccino anti-influenzale in gravidanza. I vaccini vivi non sono raccomandati a causa dei rischi teorici per il feto. La sicurezza dei vaccini inattivati contro l'influenza, il tetano e la pertosse in gravidanza è stata dimostrata in più studi.

Il trasferimento transplacentare di anticorpi è un modo sicuro, naturale ed efficace per immunizzare passivamente e quindi aumentare la protezione immunitaria dei neonati. È anche molto meno costoso delle preparazioni di immunoglobuline. Le immunizzazioni materne hanno dimostrato di essere efficaci nel proteggere i neonati contro molteplici patogeni, tra cui il tetano, la pertosse e l'influenza. Le vaccinazioni somministrate durante la gravidanza possono quindi essere considerate una parte importante del controllo delle malattie infettive non solo tra le donne ma anche nelle popolazioni pediatriche. Un aspetto dell'immunizzazione passiva da considerare nei neonati è il potenziale degli anticorpi materni di interferire con la risposta del bambino all'immunizzazione attiva nell'ambito del programma di vaccinazione pediatrica raccomandato. È stato dimostrato che gli anticorpi materni influiscono sulla produzione di anticorpi dopo l'immunizzazione infantile con vaccini contro morbillo, tetano, pertosse e pneumococco, tuttavia, la concentrazione di anticorpi materni può diminuire rapidamente per consentire la risposta immunitaria infantile tipica agli antigeni specifici del vaccino prima del completamento della serie di immunizzazione. I bambini nati da madri immunizzate e non immunizzate possono avere titoli di anticorpi simili se ricevono una dose di richiamo ritardata di vaccino, ad esempio, nel secondo anno di vita, con conseguente scarso effetto dell'immunizzazione materna sulla risposta globale dei bambini al vaccino. Sebbene negli studi recenti non siano stati rilevati effetti clinici significativi, l'esame dell'effetto delle vaccinazioni materne sulla risposta neonatale e infantile dovrebbe essere dato in particolare in contesti a risorse limitate in cui non sono disponibili vaccini di richiamo e in paesi in cui i programmi di vaccinazione infantile differiscono da quelli in quali studi immunologici precedenti sono stati completati. In generale, il consenso generale è che le preoccupazioni riguardanti la risposta alla vaccinazione infantile non dovrebbero ostacolare lo studio delle vaccinazioni materne per proteggere i neonati nei primi mesi di vita critici.

Diversi vaccini per l'uso in gravidanza sono attualmente in fase di sviluppo. I vaccini promettenti per il virus respiratorio sinciziale (RSV) sono in fase di sviluppo, ed il vaccino di Novavax contro la nanoparticella RSV F è attualmente in fase 3 su donne in gravidanza (ClinicalTrials.gov, NCT02624947). Piccoli studi sul vaccino RSV-PFP2 (proteina F purificata) hanno dimostrato in precedenza una buona immunogenicità nelle donne in gravidanza, mancanza di reattogenicità, trasferimento transplacentare efficace di IgG specifiche per RSV, un effetto potenzialmente protettivo sui tassi di infezione da RSV infantile e sicurezza generale. Un altro target per l'immunizzazione materna è lo streptococco di gruppo B (GBS). Un vaccino coniugato polivalente contro GBS di Novartis è stato recentemente testato in uno studio clinico in Sudafrica (ClinicalTrials.gov, NCT01412804).

MenAfriVac, un vaccino del gruppo meningococcus A, coniugato con il tetano, viene ora somministrato nelle popolazioni dell'Africa sub-sahariana. Le raccomandazioni riguardano la somministrazione di MenAfriVac a tutte le donne indipendentemente dalla gravidanza o l'allattamento. Non sono state segnalate reazioni avverse o problemi di sicurezza per MenAfriVac in gravidanza. Infine, lo sviluppo del vaccino contro CMV ed herpes simplex sta

procedendo con un potenziale utilizzo sia prima che durante la gravidanza a beneficio sia della madre che del neonato.

La progettazione e lo sviluppo di vaccinazioni per l'uso in gravidanza sono un processo complesso e sfaccettato. Gli ostacoli includono problemi specifici della gravidanza come i tempi di vaccinazione, l'immunogenicità del vaccino e l'emivita degli anticorpi materni nel neonato. Le questioni normative e legali oltre alla responsabilità medico-legale e al rischio per i produttori di vaccini continuano a essere considerazioni importanti nello sviluppo e nell'attuazione dei vaccini. Due dei maggiori fattori nella ricerca sull'immunizzazione materna sono considerazioni di sicurezza ed etiche, anche se ora è in atto un cambio di paradigma "dalla protezione delle donne in gravidanza dalla ricerca alla loro protezione attraverso la ricerca". Ciononostante, l'accettabilità dei vaccini durante la gravidanza da parte delle donne rimarrà una sfida, in particolare perché il numero di immunizzazioni materne raccomandate aumenta in futuro. Ad oggi, nessun vaccino è stato autorizzato dalle autorità di regolamentazione per l'uso durante la gravidanza.

I criteri per la raccomandazione di una vaccinazione in gravidanza, come stabilito dall'ACIP e dall'American College of Obstetricians and Gynecologists negli Stati Uniti, sono che l'agente patogeno infettivo specifico rappresenta un rischio per la donna incinta, che esiste un rischio per il feto o il bambino, che l'infezione possa essere prevenuta attraverso un vaccino sicuro ed efficace e che il vaccino abbia il potenziale per trarne beneficio ed è improbabile che possa danneggiare la madre e / o il bambino. Linee guida per la vaccinazione materna e valutazioni sulla sicurezza in gravidanza sono stati sviluppati da un gruppo di esperti sponsorizzato dalla Division of Microbiology and Infectious Diseases at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, e sono stati pubblicati nel 2013.

Le discussioni sui percorsi normativi per autorizzare le vaccinazioni in gravidanza hanno evidenziato due aspetti unici riguardanti la valutazione della sicurezza del vaccino in gravidanza. Il primo è che, nonostante i benefici per la madre o il bambino o entrambi, potrebbero esserci dei rischi. Pertanto, gli studi sui vaccini devono dimostrare una sicurezza relativamente precoce prima dell'avvio di studi clinici avanzati. Il secondo problema è che le complicazioni in gravidanza sono comuni, anche in una gravidanza a "basso rischio". Inoltre, il numero di eventi avversi, le principali anomalie congenite, i nati morti e gli aborti spontanei non sono noti in molti contesti globali. In regioni come l'Africa sub-sahariana, ad esempio, dove le considerazioni etiche precludono l'uso di un placebo puro negli studi clinici di immunizzazione materna, la modellizzazione matematica può essere d'aiuto per approssimare i tassi di eventi avversi in gravidanza. Anche l'associazione temporale e l'impatto dell'immunizzazione materna su una gravidanza possono essere difficili da discernere e, pertanto, si raccomanda di sviluppare un approccio sistematico per valutare la causalità in questi studi. La mancanza di segnalazioni di eventi avversi negli studi di vaccinazione in gravidanza è stata ostacolata dalla mancanza di definizioni comuni per eventi avversi in madri e neonati che possono essere usati per confrontare dati internazionali o multinazionali e per monitorare in modo ottimale la sicurezza nella vaccinazione materna. Nel 2014, la collaborazione di Brighton con l'OMS ha iniziato a sviluppare definizioni per eventi materni e neonatali avversi che potrebbero essere utilizzati in tutti i contesti di ricerca a livello globale. Infine, gli aspetti importanti da considerare negli studi di immunizzazione materna sono i fattori legali. Come discusso in precedenza, le complicanze della gravidanza non sono insolite. Nei paesi con alti tassi di controversie mediche come gli Stati Uniti, i produttori di farmaci e vaccini potrebbero essere meno disposti a perseguire licenze e marketing dei vaccini dato l'elevato rischio finanziario. In genere, è richiesto l'indennizzo per consentire alle aziende di partecipare alla ricerca e allo sviluppo di vaccini materni. La concessione di licenze da parte di un ente normativo come la FDA statunitense può contribuire a mitigare le questioni medico-legali relative alle sperimentazioni sui vaccini in gravidanza.

Data la natura multidimensionale delle vaccinazioni materne, ci sono molte aree di ricerca che non sono state ancora completamente esplorate. Le lacune identificate nelle conoscenze relative alla pertosse e ai vaccini influenzali in gravidanza riguardano epidemiologia, immunologia e fattori clinici. Inoltre, sono necessari ulteriori studi sul vaccino acellulare contro la pertosse e sui vaccini a cellule intere contro la pertosse. Aree di ricerca futura che coinvolge GBS e RSV riguardano l'epidemiologia dei patogeni, le risposte immunitarie materne e neonatali, l'effetto della vaccinazione sui risultati a breve e lungo termine.

L'immunizzazione materna è un'area della medicina con una storia ricca e un futuro luminoso. Chi è l'obiettivo? L'immunizzazione materna può e fa bene alla madre e al bambino, e dati recenti mostrano anche benefici per il feto. Fattori quali l'immunogenicità dei vaccini nelle donne in gravidanza, il trasferimento transplacentare di anticorpi, il beneficio per il neonato e potenziali effetti avversi su madre e bambino devono essere tutti presi in considerazione.

**Parole chiave:** immunizzazione materna, trasferimento transplacentare di anticorpi, vaccino anti-tetano, vaccino anti-pertosse, vaccino anti-influenzale

**Conflitto di interesse:** alcuni autori sono impiegati o hanno ricevuto grant da case farmaceutiche

**Riferimento bibliografico:**

Kachikis, A. et al. Who's the Target: Mother or Baby? *Viral Immunology* 2018; 31:1-11.

**Efficacia comparativa e accettabilità di 21 farmaci antidepressivi per il trattamento acuto di adulti con disturbo depressivo maggiore: revisione sistematica e meta-analisi della letteratura**

*A cura del Dott. Luca Gallelli*

Le malattie psichiatriche rappresentano il 22,8% delle patologie del mondo e la depressione è una delle più comuni malattie che si associano con disabilità e incremento dei costi per il sistema sanitario. I farmaci antidepressivi presentano diversi meccanismi d'azione e sono ampiamente utilizzati per il trattamento della depressione, malgrado i benefici clinici a breve termine siano modesti e il rapporto rischio/beneficio a lungo termine non sia ben studiato. Nonostante nella pratica clinica siano disponibili numerosi farmaci antidepressivi, vi è la necessità di raccogliere valide evidenze cliniche di efficacia e sicurezza al fine consentire al clinico di effettuare la scelta giusta per ciascun singolo paziente.

Al fine di informare i medici relativamente alle differenze dei vari antidepressivi nel trattamento acuto di adulti affetti da depressione maggiore, è stata effettuata una revisione sistematica e network meta-analisi di studi clinici.

La ricerca della letteratura è stata effettuata, utilizzando i seguenti motori di ricerca: CINAHL, EMBASE, database LILACS, MEDLINE, MEDLINE in-process, PsycINFO, i siti Web delle agenzie regolatorie ed il registro UK National Research Register fino alla data di gennaio 2016. Sono stati inclusi studi clinici di confronto diretto e controllati con placebo relativi a 21 farmaci antidepressivi utilizzati per il trattamento acuto di pazienti adulti ( $\geq 18$  anni e di entrambi i sessi) con depressione maggiore diagnosticata secondo criteri clinici standard. Sono stati esclusi gli studi clinici quasi-randomizzati, gli studi clinici incompleti o gli studi clinici che hanno incluso almeno il 20% di partecipanti con disturbo bipolare, depressione psicotica, depressione farmaco-resistente o con una grave patologia concomitante. L'endpoint primario di efficacia è stato il tasso di risposta misurato dal numero totale di pazienti con riduzione  $\geq 50\%$  del punteggio totale sulla scala di rating per la depressione, mentre l'endpoint di accettabilità è stata la sospensione del trattamento misurata dalla proporzione di pazienti che hanno abbandonato lo studio per qualsiasi motivo. Sono rientrati, invece, tra gli endpoint secondari il punteggio finale della depressione, il tasso di remissione e la percentuale di pazienti che hanno abbandonato lo studio per comparsa di eventi avversi.

Sono state valutate 28.552 citazioni, per un totale di 522 studi clinici e 116.477 partecipanti. In termini di efficacia, tutti gli antidepressivi erano più efficaci del placebo, con un Odds Ratio (OR) compreso tra 2,13 per amitriptilina (95% intervallo credibile [CRI] 1,89 – 2,41) e 1,37 (1,16 – 1,63) per reboxetine. Relativamente ai criteri di accettabilità, solo l'agomelatina (OR 0,84; 95% CRI 0,72 – 0,97) e la fluoxetina (OR 0,88, 0,80 – 0,96) sono stati associati con un minor numero di abbandoni rispetto al placebo. Al contrario, il trattamento con clomipramina si è rivelato essere quello con una minore accettabilità rispetto al placebo (1,30, 1,01 – 1,68). La valutazione di tutti i trials clinici ha permesso di identificare che le differenze in ORS tra gli antidepressivi variano da 1,15 a 1,55 per l'efficacia e da 0,64 a 0,83 per l'accettabilità. Negli

studi di confronto diretto tra molecole (testa a testa), agomelatina, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina e vortioxetina hanno mostrato una maggiore efficacia rispetto agli altri antidepressivi (range di ORS 1,19 – 1,96), mentre fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina e trazodone erano i farmaci meno efficaci (0,51 – 0,84). Relativamente ai criteri di accettabilità, agomelatina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina e vortioxetina sono stati più tollerati rispetto agli altri antidepressivi (range di ORS 0,43 – 0,77). Amitriptilina, clomipramina, duloxetina, fluvoxamina, reboxetina, trazodone e venlafaxina sono risultati associati con i più alti tassi di abbandono (1,30 – 2,32).

In definitiva, tutti gli antidepressivi sono risultati più efficaci del placebo nel trattamento del disturbo depressivo maggiore in pazienti adulti. Dai risultati degli studi testa a testa sono state riscontrate alcune differenze tra i farmaci antidepressivi.

Gli studi inclusi nella presente revisione sistematica e meta-analisi presentano alcune limitazioni, primariamente correlate alla qualità degli stessi; molti studi, infatti, non hanno fornito informazioni circa i criteri di randomizzazione e presentavano un rischio di errore elevato, moderato o basso (rispettivamente, 9%, 73% e 18%). Nonostante queste limitazioni, tali risultati rappresentano la più completa base per guidare la scelta iniziale sul trattamento farmacologico del disturbo depressivo maggiore acuta negli adulti.

**Parole chiave:** antidepressivi, depressione maggiore, pazienti adulti, revisione sistematica, meta-analisi.

**Conflitto di interessi:**

Gli autori non hanno dichiarato conflitto di interessi

**Riferimenti bibliografici**

Cipriani al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018.

**Levetiracetam in monoterapia per il trattamento di bambini con epilessia**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Levetiracetam è tra i farmaci antiepilettici più prescritti la cui indicazione terapeutica approvata dall'FDA-US prevede solo l'uso in *add-on* per le crisi parziali in pazienti epilettici di almeno un anno di età e per le crisi primarie generalizzate tonico-cloniche in bambini di almeno 6 anni con epilessia idiopatica generalizzata. Nonostante sia stato valutato il suo utilizzo in diverse sindromi epilettiche del bambino, ci sono poche evidenze sul profilo di efficacia e sicurezza dell'uso di levetiracetam in monoterapia nella primissima infanzia.

Scopo dello studio è di valutare efficacia, tollerabilità e sicurezza di levetiracetam utilizzato in monoterapia nella gestione di differenti tipi di crisi in bambini con epilessia sotto i due anni di vita.

Lo studio retrospettivo è stato condotto su bambini con una diagnosi di epilessia tra Gennaio 2014 e Gennaio 2017. Sono state raccolte da registri sanitari informazioni demografiche dei pazienti, storia clinica, esiti di *neuroimaging* e di elettroencefalogramma ed esiti clinici nel periodo di follow-up e, in accordo alla definizione proposta dall'*International League Against Epilepsy*, i bambini con almeno due crisi primarie in più di 24 ore sono stati considerati epilettici. Sono stati inclusi nello studio bambini in trattamento di prima linea con levetiracetam con età inferiore ai due anni alla data di inizio della terapia e monitorati per almeno 6 mesi ed esclusi bambini precedentemente trattati con altri antiepilettici e con crisi secondarie a episodi di ipoglicemia o alterazioni elettrolitiche come ipocalcemia o ipomagnesemia. Il trattamento prevedeva dosi orali giornaliere di levetiracetam a partire da 10 mg/Kg fino ad un massimo di 60mg/Kg. Ad un mese dal trattamento e, successivamente, ogni tre mesi, i bambini sono stati sottoposti a visita medica, durante la quale sono stati registrati frequenza delle crisi,

trattamento in corso e eventuali reazioni avverse ed effettuati prelievi ematici per valutare emocromo e livelli di alanina amino-transferasi.

Per valutare la risposta al trattamento, sono state confrontate le seguenti coorti: bambini liberi dalla crisi (ovvero con controllo delle crisi al 100%), in presenza di una remissione per almeno 6 mesi della crisi, e bambini con fallimento terapeutico (ovvero nessun controllo delle crisi). Elettroencefalogramma (EEG) e risonanza magnetica nucleare al cranio (MRI) sono stati effettuati prima del trattamento e a 6-12 mesi dal trattamento (esami di controllo). Si osservava un miglioramento dell'EEG se gli esiti dell'EEG di controllo erano normali rispetto a quelli anormali registrati in pre-trattamento.

I 92 bambini inclusi nello studio, prevalentemente di sesso femminile (52% vs. 48%), hanno iniziato il trattamento in media a 6 mesi di età (valore mediano, range interquartile: 1-10 mesi). La maggior parte delle crisi di cui soffrivano i bambini all'arruolamento (58% focali vs 42% generalizzate) era di eziologia sconosciuta (56%), strutturale (21%, come encefalopatia ipossico-ischemica, epilessia post-traumatica, tumore), metabolica (11%), genetica (9%), o di natura infettiva (3%). Solo il 35% delle immagini effettuate all'inizio del trattamento mostrava anomalie che includevano atrofia celebrale (n= 7), cisti poroencefalica (n= 7), aree iperintense in T2 (n= 4), idrocefalo (n= 4), agenesia del corpo calloso (n= 4), leucomalacia periventricolare (n= 2), ganglioglioma (n = 1), ependimoma (n = 1) e eterotopia subependimale (n= 1). La durata media del trattamento è stata di 12 mesi (IQR: 6-18), con un intervallo di dose giornaliera tra 20 e 60 mg/kg. In dettaglio, il dosaggio medio giornaliero di levetiracetam era inferiore a 30 mg/kg in 24 (26%) pazienti, compreso tra 30 e 40 mg/kg in 48 (52%) pazienti, superiore a 40 mg/kg/d in 20 (22%) pazienti.

Dei 92 bambini trattati, il 66% dei bambini ha avuto una remissione delle crisi mentre il 34% ha mostrato un fallimento terapeutico. Dal confronto tra le due coorti è emerso che il trattamento con levetiracetam, era significativamente più efficace tra i bambini che soffrivano di crisi ad eziologia sconosciuta [41 bambini (67%) nel gruppo libero dalle crisi vs 11 bambini (35%) nel gruppo con fallimento terapeutico;  $p= 0,004$ ], e tra i bambini senza alterazioni dello sviluppo psicomotorio [43 bambini (70%) nel gruppo libero dalle crisi vs 9 bambini (29%) nel gruppo con fallimento terapeutico;  $p < 0,001$ ]. Difatti, dall'analisi di regressione logistica multivariata è emerso che lo sviluppo psicomotorio normale è un fattore predittivo del controllo delle crisi in pazienti in monoterapia con levetiracetam (OR 6; IC 95% 2,3-16;  $p < 0,001$ ).

La percentuale dei pazienti che ha mostrato un miglioramento degli esiti dell'EEG era significativamente più alta nel gruppo trattato che aveva avuto una remissione delle crisi ( $p= 0,015$ ). Relativamente al profilo di tollerabilità e sicurezza, solo l'1% dei bambini ha riportato irritabilità da trattamento con levetiracetam, ma non sono emerse alterazioni dei parametri ematologici nè biochimici. Nessun bambino ha interrotto il trattamento con levetiracetam a causa di eventi avversi.

In conclusione, levetiracetam sembra essere un farmaco efficace, ben tollerato e sicuro nel trattamento di crisi di diverse tipologie e a differente eziologia, osservate nella prima infanzia.

I risultati delle analisi devono essere interpretati tenendo conto della natura retrospettiva dello studio.

**Conflitto di interesse:** nessun conflitto di interesse da dichiarare.

**Parole chiave:** levetiracetam, crisi epilettiche, prima infanzia

#### Riferimento bibliografico

Arıcan P, et al. Levetiracetam monotherapy for the treatment of infants with epilepsy. SEIZURE: European Journal of Epilepsy. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.006>

**Efficacia e sicurezza a lungo termine di ustekinumab in 122 pazienti con morbo di Crohn refrattario***A cura del Dott. Andrea Ballerini*

La malattia di Crohn (CD) è una malattia cronica infiammatoria intestinale caratterizzata da fasi di ricaduta e remissione. È essenziale ottenere una remissione a lungo termine per prevenire danni gastrointestinali irreversibili e/o disabilità. I farmaci biologici anti fattore di necrosi antitumorale (anti-TNF) hanno cambiato drasticamente la prognosi dei pazienti con CD moderato/severo. Tuttavia, due terzi dei pazienti sviluppa una perdita di risposta o intolleranza all'anti-TNF e sono perciò necessari altri trattamenti di seconda linea. Ustekinumab è un anticorpo monoclonale umano che bersaglia la sub-unità p40 dell'interleuchina 12 (IL-12) e IL-23 al fine di inibire i T-helper 1 ed i T-helper 17 coinvolti nel CD. Tale farmaco biologico ha dimostrato di essere efficace nell'indurre e mantenere una risposta clinica in pazienti con CD in uno studio clinico di fase III controllato con placebo, portando alla sua registrazione per uso clinico. Diversi studi di coorte retrospettivi hanno riportato che ustekinumab induce una risposta clinica a breve e medio termine in pazienti con CD refrattaria alla terapia con anti-TNF. Lo stesso gruppo che ha pubblicato il lavoro qui analizzato, ha riportato dati sull'utilizzo di ustekinumab in 122 pazienti con grave CD refrattario. È stata osservata una risposta clinica nel 65% dei pazienti a 3 mesi dall'inizio della terapia, con una risposta sostenuta in circa due terzi di essi durante il primo anno di trattamento. Tuttavia, mancano ancora dati a lungo termine sull'efficacia e la sicurezza di ustekinumab nel CD.

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo osservazionale in 19 centri francesi e uno svizzero affiliati al GETAID. Dei 122 pazienti precedentemente trattati con ustekinumab sono stati inclusi nello studio i pazienti che soddisfano i seguenti criteri: (1) risposta clinica definita come un miglioramento significativo dei sintomi correlati al CD a 3 mesi (early responders) o durante il primo anno di trattamento (late responders), e (2) follow-up fino a novembre 2016. Il protocollo è stato approvato dai rispettivi comitati etici.

Questo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di ustekinumab in una coorte di pazienti con malattia di Crohn refrattaria ad anti-TNF.

La data di inclusione corrispondeva alla prima somministrazione sottocutanea di ustekinumab. I dati sono stati retrospettivamente estratti dalle cartelle cliniche per ciascun paziente e aggiornati in forma standardizzata. I dati di base includevano età, sesso, durata della malattia, stato di fumo, localizzazione e comportamento del CD, farmaci utilizzati e motivo dell'inizio di ustekinumab. Sono state registrate la data della prima iniezione di ustekinumab e dei farmaci concomitanti, i regimi di induzione e di mantenimento, la data dell'ultima somministrazione, gli eventi avversi (effetti collaterali o interventi chirurgici) ed il motivo dell'eventuale sospensione (perdita di risposta, intolleranza od interruzione volontaria). Sono stati registrati al basale ed alla fine del follow-up i livelli di proteina C reattiva (CRP), l'indice Harvey Bradshaw (HBI) e la valutazione clinica, la presenza di concomitante di immunosoppressore o steroidi e la valutazione endoscopica.

L'obiettivo primario del seguente studio era di valutare la persistenza della risposta ad ustekinumab 12, 24 e 36 mesi dopo l'inizio della terapia. Il fallimento del trattamento con ustekinumab è stato definito come: (1) sospensione del farmaco a causa della perdita di risposta (definita come risposta iniziale a ustekinumab con perdita di risposta durante la fase di mantenimento), (2) intolleranza e/o (3) la necessità di un intervento chirurgico. La sospensione di ustekinumab per motivi personali, la gravidanza o dopo la remissione non sono stati considerati un fallimento terapeutico.

Gli obiettivi secondari erano: (1) l'identificazione di fattori predittivi indipendenti della risposta ad ustekinumab a 24 mesi, (2) l'esito della terapia alla fine del follow-up, (3) la risposta biologica ed endoscopica (definita come significativa riduzione del numero di ulcerazioni visibili) con una eventuale guarigione della mucosa (definita come assenza di ulcerazioni visibili), (4) la valutazione dei pazienti sottoposti ad ottimizzazione di ustekinumab durante il follow-up, (5) l'efficacia di ustekinumab sulle lesioni perianali e (6) la valutazione della sicurezza del trattamento. I dati di sicurezza sono stati registrati in modo retrospettivo dalle cartelle cliniche per ciascun paziente. Sono stati riportati gli eventi avversi che hanno portato

alla sospensione di ustekinumab e gli eventi avversi gravi (SAE) che richiedevano il ricovero in ospedale e/o hanno portato ad invalidità o morte.

I dati descrittivi sono stati presentati come frequenze (numero) o mediane (intervallo interquartile (IQR)). Il metodo di Kaplan-Meier è stato utilizzato per valutare la persistenza di risposta ad ustekinumab cumulativa rispettivamente a 12, 24, 36 mesi dopo l'inizio del trattamento ed alla fine del follow-up. Sono state eseguite analisi univariate e multivariata per identificare fattori predittivi indipendenti di risposta ad ustekinumab, descritti dal rapporto di probabilità (OR) e intervallo di confidenza del 95% (IC 95%). Sono state considerate significative  $P < 0,05$ .

Sono stati trattati sottocute con ustekinumab in tutto centoventidue pazienti (122) con CD attivo. Settantanove (79) di questi pazienti hanno ottenuto una risposta clinica a 3 mesi (definita come risposta primaria) e sono stati inclusi nel presente studio di follow-up. Nove dei 43 pazienti che non hanno risposto ad ustekinumab 3 mesi dopo l'inclusione hanno ottenuto una risposta clinica durante il primo anno di trattamento (pazienti con risposta ritardata) e sono stati inclusi successivamente nell'analisi. In totale sono stati inclusi nel presente studio 88 pazienti che hanno risposto ad ustekinumab durante il primo anno.

Sessantaquattro pazienti (73%) erano donne. L'età mediana all'inizio della terapia era di 32,5 anni (IQR: 25,8-39,3), con una durata mediana della malattia di 11,8 anni (IQR: 7,7-17,1). Ustekinumab è stato cominciato per la presenza di malattia luminale in 79 (90%) pazienti e malattia perianale in 9 (10%). 86 pazienti (98%) erano stati precedentemente trattati con immunosoppressori ed era stato utilizzato almeno un farmaco anti-TNF prima dell'inizio di ustekinumab. 79 (90%) pazienti avevano ricevuto due agenti anti-TNF, mentre nessun paziente ha precedentemente ricevuto vedolizumab. Quando era iniziato il trattamento con ustekinumab, 13 (15%) pazienti erano in terapia concomitante con immunosoppressori (tiopurine in otto pazienti e metotrexato in cinque pazienti) e 13 (15%) erano in terapia con steroidi. I livelli di CRP erano disponibili all'inizio del trattamento con ustekinumab in 77 pazienti ed erano inferiore a 5 mg/L in 27 (35%) e superiore a 5 mg/L in 50 (65%) pazienti.

La persistenza della risposta farmacologica negli 88 pazienti inclusi è stata del 78% a 12 mesi, del 66% a 24 mesi e del 55% a 36 mesi dall'inizio del trattamento con ustekinumab.

Non ci sono stati fattori predittivi associati all'efficacia di ustekinumab sia nell'analisi univariata che nella multivariata.

La durata mediana del follow-up nella presente coorte è stata di 26,6 (13,4-34,4) mesi e solo 3 (3%) pazienti sono stati persi al follow-up. Quarantasette degli 85 pazienti rimanenti hanno mantenuto ustekinumab e 38 hanno interrotto il trattamento.

Quarantasette (54%) pazienti hanno mantenuto il trattamento con ustekinumab con efficacia clinica e sulla base della valutazione medica è stata ottenuta una remissione clinica in 21 (45%). Tra i 21 pazienti in remissione clinica, 4 (19%) hanno ricevuto steroidi concomitanti all'inizio di ustekinumab, mentre alla fine del follow-up solo 1 (5%) paziente era ancora esposto agli steroidi a causa dell'artrite associata alla malattia infiammatoria intestinale. Gli altri 20 (95%) pazienti erano in remissione senza steroidi. I livelli di CRP sono stati misurati alla fine del follow-up in 43 pazienti: 32/43 (74%) presentavano una risposta biologica e 24/43 (56%) avevano una CRP inferiore a 5 mg/L. Sono stati valutati con endoscopia 28/47 (60%) pazienti: 23/28 (82%) hanno avuto una risposta endoscopica, mentre è stata osservata la guarigione della mucosa in 11/28 (39%).

Trentotto pazienti (43%) hanno interrotto il trattamento con ustekinumab durante il follow-up: 32 (36%) per fallimento del trattamento, cinque per remissione e uno per gravidanza. Ventisette dei 32 (31%) pazienti con fallimento di ustekinumab hanno avuto una perdita di risposta ed i restanti 5 (6%) pazienti hanno sviluppato intolleranza. Tra i 27 pazienti con perdita di risposta ad ustekinumab, 12 (14%) pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico durante il follow-up. Undici (11) pazienti hanno eseguito una resezione chirurgica ed un paziente un drenaggio perianale. Prendendo in considerazione la sospensione della terapia con ustekinumab per tutti i motivi, la probabilità cumulativa di mantenimento di ustekinumab negli 88 pazienti è stata dell'80% a 12 mesi, 67% a 24 mesi e 59% a 36 mesi.

Trentadue (32) pazienti hanno richiesto un aumento della dose di ustekinumab durante il follow-up. Tale cambiamento di intensità farmacologica è risultato efficace in 18 (56%) pazienti, dei quali 2 avevano aumentato la dose, sette ridotto l'intervallo di somministrazione ed i restanti 9 avevano modificato sia la dose che l'intervallo tra le dosi di ustekinumab. Il regime terapeutico più comune era di 90 mg ogni 8 settimane ed è stato utilizzato in 45

pazienti (51%). Nove degli 88 pazienti inclusi hanno ricevuto ustekinumab per la presenza di malattia perianale, 6 dei quali hanno avuto una remissione clinica durante il follow-up. Tre pazienti hanno interrotto ustekinumab a causa della perdita di risposta a 6, 24 e 26 mesi, rispettivamente.

Alla fine del follow-up, cinque pazienti hanno interrotto ustekinumab a causa di effetti collaterali tra cui un'infezione polmonare, una riacutizzazione di idrosadenite suppurativa, un'acne, una mialgia invalidante ed un adenocarcinoma anale.

L'unico evento avverso grave riportato è stato lo sviluppo di un adenocarcinoma anale in un uomo di 32 anni con malattia di Crohn da 26 anni e trattato con ustekinumab per 30 mesi.

In questa coorte di pazienti con malattia di Crohn refrattaria, oltre il 50% dei pazienti ha continuato a lungo termine il trattamento con ustekinumab senza perdita di risposta, intolleranza o necessità di effettuare interventi chirurgici e con un buon profilo di sicurezza.

Non sono state segnalate reazioni al sito di iniezione, infezioni opportunistiche o decessi.

Uno studio recente ha riportato che livelli di ustekinumab superiori a 4,5  $\mu$ g/mL erano associati alla riduzione dei biomarcatori patologici e alla risposta endoscopica ad ustekinumab, suggerendo che un'ottimizzazione terapeutica possa essere ottenuta nei pazienti con perdita di risposta farmacologica cambiando la dose. È stato precedentemente riferito che la terapia concomitante con immunosoppressori è stata associata ad una migliore efficacia di ustekinumab nel primo anno di trattamento. Il presente studio non ha identificato alcun fattore predittivo dell'efficacia dell'ustekinumab a lungo termine nell'analisi multivariata.

L'efficacia a breve e medio termine di ustekinumab era già stata valutata nel CD, ma mancavano dati sufficienti a lungo termine sul trattamento con ustekinumab in pazienti con CD refrattario. Sono stati pubblicati cinque studi retrospettivi che valutavano l'efficacia di ustekinumab nel CD con un follow-up inferiore a 20 mesi. Lo stesso gruppo aveva dimostrato che l'ustekinumab era altamente efficace nei pazienti con CD refrattari agli anti-TNF (65% a 3 mesi) con un follow-up mediano di 9,8 mesi. Similmente altri due studi retrospettivi hanno valutato l'efficacia di ustekinumab nella pratica clinica in una coorte di 45 e 116 pazienti con CD, ottenendo una risposta clinica in circa il 40% con un follow-up mediano rispettivamente di 12 mesi e 10 mesi. Un recente lavoro di Ma et al. ha dimostrato risultati simili in una coorte di 167 pazienti (40% risposta clinica ad ustekinumab ed un follow-up di 10,5 mesi).

In uno studio clinico di fase III, 397 pazienti che hanno risposto all'induzione con ustekinumab sono stati arruolati nella fase di mantenimento ed assegnati a ricevere ustekinumab per via sottocutanea ogni 8 settimane, 12 settimane, o il placebo in alternativa. Alla settimana 44, il gruppo trattato ogni 8 settimane aveva una remissione clinica del 53% rispetto al 36% nel gruppo placebo ( $P=0,005$ ). I risultati preliminari della fase di estensione mostrano una remissione clinica del 74% alla settimana 92 nei trattati. Le opzioni di trattamento nei CD altamente refrattari sono limitate e la chirurgia è spesso l'unica opzione, con un aumentato rischio di sindrome dell'intestino corto e disabilità. Un'opzione farmacologica anche a lungo termine risulta di valore per questi pazienti refrattari ad altri biologici. Inoltre, sono presenti dati a lungo termine sulla tolleranza di ustekinumab provenienti da studi randomizzati controllati che valutavano l'anticorpo in pazienti con psoriasi dopo un periodo di follow-up fino a 5 anni. Questi studi non hanno riportato un aumento del rischio di morte, infezioni gravi o tumori maligni.

Ci sono molte limitazioni al presente studio, principalmente a causa del suo disegno retrospettivo e dell'assenza della valutazione dei punteggi clinici ed endoscopici più comunemente usati. Tuttavia, la scelta di considerare la persistenza della risposta farmacologica ad ustekinumab come obiettivo primario può essere considerata un valido risultato surrogato. Non sono stati identificati marker predittivi dell'efficacia a lungo termine di ustekinumab. Infine, la concentrazione a valle di ustekinumab ed il tasso di anticorpi contro l'ustekinumab non erano disponibili. C'è però da sottolineare che il monitoraggio della concentrazione di ustekinumab non è attualmente raccomandato nella pratica clinica comune.

**Parole chiave:**

Biologici, Malattie Infiammatorie Intestinali, Efficacia, Eventi Avversi.

**Conflitto di interessi:**

I conflitti di interessi sono stati dichiarati dagli autori interessati e sono presenti nella versione completa del manoscritto.

**Riferimenti bibliografici:**

Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al.

Long-term efficacy and safety of ustekinumab in 122 refractory Crohn's disease patients: a multicentre experience.

Aliment Pharmacol Ther. 2018;47:588–595. [https://doi.org/10.1111/ apt.14487](https://doi.org/10.1111/apt.14487).

**Passaggio da ranibizumab a aflibercept e vice-versa nel trattamento della degenerazione maculare neo-vascolarizzata correlata all'età (nAMD)**

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

L'introduzione degli anticorpi anti-fattore di crescita endoteliale-vascolare (anti-VEGF) ha rivoluzionato il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (nAMD). Al momento sono disponibili 3 prodotti biotecnologici che legano e inibiscono VEGF, due dei quali (ranibizumab e aflibercept) autorizzati per l'utilizzo nella nAMD.

Obiettivo di questa review è di presentare e valutare criticamente i dati clinici che hanno studiato gli esiti del passaggio da ranibizumab a aflibercept e vice-versa nel trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (nAMD).

Ranibizumab è un Fab umanizzato ricombinante di 48 kDa, ottenuto partendo dall'anticorpo d'origine da cui è stato rimosso il frammento Fc. Ha dimostrato una clearance sistemica rapida, ottima tollerabilità e più alta affinità per tutte le isoforme del VEGF. Al contrario, aflibercept è un recettore trappola (decoy receptor) solubile di 115 kDa con alta affinità di binding per tutte le isoforme VEGF. Questa proteina è formata dalla fusione del secondo binding domain del recettore VEGF (VEGFR)1, del terzo binding domain del VEGFR2 e dell'Fc dell'IgG umana. Studi in vitro hanno dimostrato che ranibizumab sostituisce aflibercept in un complesso preformato aflibercept/VEGF ma aflibercept non sostituisce ranibizumab in un complesso preformato ranibizumab/VEGF. D'altra parte, diversi studi hanno dimostrato che aflibercept ha una affinità nei confronti del VEGF superiore a quella del ranibizumab.

VIEW1 e VIEW2 sono due studi clinici randomizzati di fase 3 che hanno comparato l'efficacia e la sicurezza di ranibizumab e aflibercept somministrati una volta al mese o ogni 2 mesi dopo un primo mese nel quali i pazienti sono stati trattati con 3 dosi di farmaco (Ophthalmology 2014;121:193-1). Entrambi gli studi hanno dimostrato che gli effetti e la sicurezza di ranibizumab e aflibercept sono simili.

Relativamente all'effetto del passaggio da un farmaco ad un altro (switching), molti degli studi che hanno riguardato un buon numero di pazienti (>50) e hanno previsto un follow-up di almeno 12 mesi sono serie di casi retrospettivi senza un braccio di controllo. Molti degli studi prospettici spesso utilizzano elementi di tipo retrospettivo. Infatti, i dati dei pazienti prima del passaggio da un farmaco all'altro sono di tipo retrospettivo e i dati successivi allo switching sono prospettici. Inoltre, lo stato del paziente al momento del cambio di farmaco dipende ovviamente dall'intensità del trattamento precedente e dal tempo passato dall'ultima iniezione. Per ragioni storiche (ranibizumab è stato autorizzato diversi anni prima del aflibercept), la maggior parte dei dati pubblicati comprende studi che valutano l'efficacia in pazienti trattati con aflibercept dopo essere stati trattati, con risultati non soddisfacenti, con ranibizumab o bevacizumab (l'altro anticorpo anti-VEGF non autorizzato per l'utilizzo nella nAMD). Per quanto riguarda il passaggio dal trattamento con aflibercept a quello con ranibizumab, gli unici dati a disposizione riguardano studi di switch-back (ritorno al primo farmaco dopo il trattamento con il secondo farmaco). In breve, la maggior parte degli studi qui considerati hanno le seguenti limitazioni: bias nella selezione dei pazienti; monitoraggio e criteri di trattamento non comparabili; mancanza di un braccio di controllo; bias nel disegno dello studio (retrospettivo/prospettico); bias statistico.

Come detto, in questi studi il motivo del passaggio da un farmaco all'altro è la risposta non soddisfacente al trattamento valutata di solito tramite criteri strutturali all'OCT (tomografia

ottica computerizzata) più che risultati funzionali quali la valutazione del fluido intra- e sub-retinico. Inoltre, gli studi esaminati presentano numerosissime difformità incluse differenze nella frequenza del trattamento, nella valutazione della quantità di fluido e dell'acuità visiva, nella durata della refrattarietà, nella durata del trattamento precedente e, infine, nella definizione di resistenza al trattamento e di ricaduta. Di solito il motivo del passaggio da un farmaco ad un altro è la persistenza dell'attività della lesione nonostante l'intensificazione del trattamento. In alcuni casi il motivo del passaggio può essere stato dettato da ragioni economiche o a una differenza nella posologia tra i due farmaci.

Nei vari studi, di solito il follow-up dopo il passaggio da un farmaco all'altro è stato di circa 12 mesi. La gran parte degli studi riporta che in seguito al passaggio da ranibizumab/bevacizumab a aflibercept si osserva una riduzione significativa dello spessore retinico nell'OCT (tra i 25 e i 112  $\mu\text{m}$ ). Una risposta completa al trattamento (macula asciutta) si è osservata in una percentuale di paziente oscillante tra il 15% e il 68%. Ciò ha comportato nella maggioranza degli studi una riduzione nella frequenza della somministrazione del trattamento. Alcuni studi riportano l'osservazione che dopo lo switching è stata osservata una modifica statisticamente significativa della acuità visiva, altri, invece, riportano solo modifiche di tipo anatomico. In seguito a un follow-up più lungo, le modifiche statisticamente significative sono modeste.

Le conclusioni che la maggior parte degli autori traggono da questi studi sono: 1) in seguito al passaggio da un farmaco all'altro si osserva un miglioramento anatomico accompagnato o no da un miglioramento della acuità visiva; 2) le modifiche osservate sono talmente modeste da non poterle attribuire in modo certo allo switching. Gli autori della review ritengono che ci siano alcune ragioni a favore della prima conclusione e altre a favore della seconda.

Tra gli argomenti a favore della prima ipotesi c'è la possibilità che variazioni genetiche del VEGF-A favoriscano la resistenza nei confronti di uno specifico agente anti-VEGF. Inoltre, già diversi anni fa è stato dimostrato il fenomeno della tachifilassi/tolleranza al trattamento e il passaggio ad un altro farmaco potrebbe ripristinare la risposta. Infine, diversi studi che non osservano una risposta migliore dopo il passaggio a un altro farmaco, valutano la risposta media. Tale valutazione potrebbe mascherare la risposta di un sottogruppo di pazienti responsivi.

Tra gli argomenti a favore della seconda ipotesi c'è, prima di tutto, un ragionamento sulla patologia allo studio. Nella nAMD, infatti, vengono comunemente osservati cambi nella risposta del paziente e nella frequenza del trattamento e, quindi, mancando il gruppo di controllo è impossibile dire se le modifiche osservate sono dovute al farmaco o rappresentano l'evoluzione naturale della malattia. Inoltre, sempre relativamente a questo aspetto, una sotto-analisi di pazienti con nAMD o edema maculare diabetico ha seguito i pazienti che dopo 3 o 6 mesi di trattamento mensile potevano essere considerati "non responder" (dunque elegibili per il passaggio ad un altro farmaco) ma che continuavano ad assumere ranibizumab perché inclusi in uno studio clinico randomizzato che non prevedeva il trattamento con altro farmaco. In questi pazienti, il trattamento con ranibizumab per ulteriori 3 mesi ha portato ad un aumento dell'acuità visiva e ad una riduzione dello spessore retinico centrale di 40-70  $\mu\text{m}$ , dimostrando che l'evoluzione della patologia e la risposta al trattamento sono molto variabili in ciascun paziente.

Gli autori concludono che, nonostante non esistano evidenze della superiorità di un farmaco rispetto all'altro, è possibile che esistano dei subset di pazienti con variazioni genetiche particolari che rispondono meglio ad un farmaco rispetto all'altro. D'altra parte, il gran numero di fattori confondenti presenti negli studi considerati non permettono una conclusione certa rispetto all'utilità del passaggio da un trattamento all'altro. C'è, dunque, urgente bisogno di studi prospettici randomizzati e controllati. In particolare, la presenza di un gruppo di controllo è fondamentale per permettere una corretta interpretazione degli effetti osservati in seguito allo switching. Studi specifici devono mettere a punto un modello predittivo capace di individuare i pazienti che potrebbero beneficiare del passaggio da un farmaco all'altro. La messa a punto di tale modello dovrà prevedere lo studio genetico di questi pazienti, lo studio del loro fenotipo, la storia del trattamento e i potenziali biomarker.

La review conclude che, al momento, non è possibile formulare raccomandazioni nei pazienti affetti da nAMD riguardanti i tempi e i parametri clinici che devono essere considerati quando si vuole valutare se è appropriato il passaggio da un farmaco ad un altro (switch) o il ritorno al primo farmaco (switch back).

**Conflitti di interesse:** Gli autori sono tutti consulenti della Allergan, della Bayer e della Novartis e di altre case farmaceutiche. Due di loro ricevono anche fondi per finanziare le proprie ricerche da alcune case farmaceutiche.

**Parole chiave:** degenerazione maculare correlata all'età, farmaci biotecnologici anti-VEGF, switching del trattamento

#### Riferimenti bibliografici

Mantel I et al. Switching between ranibizumab and aflibercept for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (nAMD). Survey of Ophthalmology (2018), doi: 10.1016/j.survophthal.2018.02.004.

---

---

## 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/info\\_farmaci](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

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) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto: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](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto: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](http://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](mailto: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/>, 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**

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa\\_Privacy\\_SIF\\_Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.