

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Sicurezza della terapia antiplastrinica prima della trombolisi endovenosa nello stroke ischemico acuto

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/61181> since

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



Newsletter numero 16 del 15.06.2008

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

- **Terapia ormonale sostitutiva e rischio di tromboembolismo venoso nelle donne in postmenopausa: revisione sistematica e metanalisi**
- **Efficacia comparativa dei farmaci per l'osteoporosi nel prevenire le fratture non-vertebrali**
- **Effetto di diversi ACE-inibitori sulla mortalità negli anziani con insufficienza cardiaca congestizia**
- **Bivalirudina durante il *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) primario nell'infarto acuto del miocardio: *The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction* (HORIZONS-AMI) study**
- **Sicurezza della terapia antiplastrinica prima della trombolisi endovenosa nello *stroke* ischemico acuto**
- **Effetto di una terapia intensiva con insulina sulla funzionalità delle cellule β e sul controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2 di recente diagnosi: un trial multicentrico randomizzato a gruppi paralleli**
- **Valutazione economica dell'impiego di solifenacina nella sindrome della vescica iperattiva**
- **Confronto tra simvastatina acquistata negli Stati Uniti e simvastatina proveniente dal mercato internazionale reperita tramite internet**
- **Metilnaltrexone per il trattamento della costipazione da oppioidi in patologie in stadio avanzato**
- **Efficacia e sicurezza del fattore VII attivato ricombinante nell'emorragia cerebrale acuta: studio FAST (*Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke Trial*)**
- **EPIC (*ERBITUX Plus Irinotecan for Metastatic Colorectal Cancer*): studio di fase III su cetuximab più irinotecan dopo fallimento di fluoropirimidine e oxaliplatino in pazienti con cancro metastatico del colonretto**
- **Regime terapeutico “Class sparing” per il trattamento iniziale dell'infezione da HIV-1: *AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team***
- **Variazioni genetiche comuni della triptofano-idrossilasi-2 cerebrovascolare e risposta al trattamento antidepressivo**

Terapia ormonale sostitutiva e rischio di tromboembolismo venoso nelle donne in postmenopausa: revisione sistematica e metanalisi

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Nonostante dati recenti ne abbiano evidenziato un profilo rischio/beneficio sfavorevole nei trattamenti a lungo termine, la terapia ormonale sostitutiva (TOS), a livello internazionale, è ancora ampiamente utilizzata nelle donne in post-menopausa. A fronte degli effetti positivi su sintomi ipoestrogenici e sulla prevenzione delle fratture osteoporotiche, la TOS è stata associata ad eventi avversi gravi, quali carcinoma mammario e tromboembolismo venoso (TEV). Alcuni RCT hanno inoltre mostrato un aumento del rischio di coronaropatie e stroke con l'impiego della TOS (vedi *SIF-Farmaci in evidenza n. 11* del 01.04.2008).

Sebbene fosse nota da tempo l'influenza degli estrogeni sull'attivazione del processo di coagulazione nelle donne in post-menopausa, fino al 1996 il rischio di TEV associato alla TOS veniva considerato irrilevante. I dati provenienti da studi osservazionali (*Lowe G. Women's Health 2007; 3: 87-97*), confermati successivamente da alcuni RCT, hanno invece evidenziato l'esistenza di una associazione consistente tra TEV e TOS nelle donne in post-menopausa. I risultati della maggior parte di questi studi, che hanno preso in considerazione poche specifiche terapie ormonali, non possono però essere estesi ad altri regimi terapeutici, soprattutto quelli impiegati in alcuni Paesi europei. Esistono evidenze (*Scarabin PY et al. Lancet 2003; 362: 428-32*) che hanno messo in luce l'importanza della via di somministrazione degli estrogeni nel determinare il rischio di TEV.

Alla luce di queste premesse, l'obiettivo della presente revisione sistematica è stato quello di determinare il rischio di TEV nelle donne in terapia ormonale sostitutiva, prendendo in esame il disegno degli studi, le caratteristiche delle terapie ormonali utilizzate e gli aspetti clinici del TEV.

È stata condotta una ricerca elettronica degli articoli pubblicati su Medline dal 1974 al 2007 che includessero termini correlati alla TOS in combinazione a quelli relativi al TEV. Sono stati identificati anche articoli originali antecedenti tramite le revisioni pubblicate dopo il 1970. Sono state escluse le pubblicazioni che non erano in lingua inglese, non correlate all'argomento, relative ai contraccettivi e gli studi biologici. Sono state inoltre scartate le revisioni sistematiche e gli articoli che non riportavano stime di rischio del TEV.

Sono stati considerati eleggibili per l'inclusione nella metanalisi 24 studi, successivamente sottoposti ad un controllo di qualità. Nel caso degli RCT è stata valutata la qualità di alcuni elementi, quali randomizzazione, cecità, presenza di informazioni sulle interruzioni del trattamento. Relativamente agli studi osservazionali, è stata utilizzata una checklist basata sulle raccomandazioni riportate nel documento stilato dal Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology Group (*Stroup DF et al. JAMA 2000; 283: 2008-12*).

Gli studi sono stati suddivisi in base al disegno (osservazionali oppure RCT). I dati sono stati classificati secondo le caratteristiche della TOS (via di somministrazione, tipo di estrogeni, durata del trattamento, estrogeni coniugati con progestinici o non coniugati) e del TEV (idiopatico o secondario, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, accertamento del TEV).

La revisione sistematica ha incluso complessivamente 8 studi osservazionali e 9 RCT.

La metanalisi degli studi osservazionali ha mostrato un incremento del rischio relativo di TEV con gli estrogeni orali, ma non con quelli somministrati per via transdermica. È stato evidenziato un rischio maggiore di eventi tromboembolici idiopatici di nuova insorgenza negli utilizzatori di estrogeni orali (OR 2,5; IC 95% 1,9-3,4) rispetto ai non utilizzatori di estrogeni, mentre il rischio è risultato invariato per i pazienti che assumevano estrogeni per via transdermica (OR 1,2; IC 95% 0,9-2,7). I soggetti che avevano impiegato estrogeni orali nel passato non hanno presentato un incremento del rischio rispetto ai nuovi utilizzatori. Il rischio di TEV nelle donne trattate con estrogeni orali è risultato più elevato nel primo anno di trattamento (OR 4,0; IC 95% 2,9-5,7). Non

sono state rilevate differenze di rischio tra estrogeni da soli ed in combinazione al progestinico (2.6 vs 2.2; $p=0.45$). Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche del TEV, non sono state osservate variazioni nella tipologia degli eventi (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) in relazione all'impiego degli estrogeni orali.

La metanalisi degli RCT ha confermato l'aumento del rischio di TEV nelle donne in terapia con estrogeni orali (OR 2,1; IC 95% 1,4-3,1). L'OR risultante dalla combinazione di RCT e studi osservazionali relativo all'associazione di TEV ed uso di estrogeni orali è risultato pari a 2.4 (1.4-3.1). L'impiego di estrogeni orali in donne con alcuni fattori predisponenti al TEV (mutazioni trombogeniche o obesità) ha mostrato di determinare un ulteriore incremento del rischio, contrariamente agli estrogeni somministrati per via transdermica che sembravano invece non influenzare il rischio trombotico in queste pazienti.

I risultati della presente metanalisi dovrebbero essere interpretati con particolare cautela, alla luce della carenza di dati accertati circa gli effetti degli estrogeni transdermici e degli ormoni progestinici sul rischio trombotico. Gli studi inclusi nella revisione presentano, inoltre, un alto livello di eterogeneità in relazione alla durata del trattamento nel caso degli RCT ed alla tipologia degli eventi trombotici per gli studi osservazionali. Differenze sono state individuate nei risultati ottenuti anche relativamente al disegno dello studio, con una possibile sottostima dei rischi della TOS provenienti dagli RCT.

In conclusione, la metanalisi di RCT e studi osservazionali mostra che gli estrogeni orali aumentano il rischio di TEV di 2 o 3 volte rispetto al basale nelle donne in postmenopausa. Il rischio è ancora più elevato durante il primo anno di trattamento e nelle pazienti che presentano mutazioni protrombotiche o elevato indice di massa corporea.

Gli estrogeni per via transdermica sembrano essere più sicuri in relazione al rischio trombotico. Sarebbero necessari ulteriori dati per investigare differenze tra i diversi regimi ormonali, in particolar modo quelli progestinici.

Conflitti d'interesse: nessuno dichiarato.

Nell'editoriale di accompagnamento alla revisione vengono illustrati alcuni aspetti che dovrebbero essere presi in considerazione al fine di interpretare correttamente i risultati ottenuti.

A causa della mancanza di dati randomizzati sugli estrogeni somministrati per via transdermica, la relazione tra TEV e via di somministrazione della TOS si è basata esclusivamente sull'analisi di 4 studi osservazionali.

La metanalisi di questi studi indica un potenziale trombotico irrilevante degli estrogeni somministrati per via transdermica, anche in pazienti ad alto rischio di TEV. Bisognerebbe però considerare che l'effetto della via di somministrazione potrebbe essere influenzato dal tipo di estrogeno utilizzato. Ad esempio, contrariamente alle aspettative, si è osservato che il cerotto contraccettivo contenente etinilestradiolo a basso dosaggio (20 µg/die) produce concentrazioni seriche del componente estrogenico più alte del 60% rispetto a quelle derivanti dalle compresse da 30 µg. Tre studi postmarketing che hanno confrontato le formulazioni transdermiche o orali di alcuni contraccettivi, hanno, inoltre, mostrato un aumento del rischio di TEV con i cerotti.

Ulteriori indagini sarebbero necessarie per stabilire l'influenza dei differenti tipi di ormoni sull'insorgenza di eventi tromboembolici. I derivati progestinici non pregnanti sembrano avere, infatti, un potenziale trombotico maggiore rispetto a quelli appartenenti al gruppo dei pregnanti, come il medrossiprogesterone, maggiormente rappresentati negli studi inclusi nella metanalisi.

Le donne sane in postmenopausa dovrebbero essere informate in merito al rischio tromboembolico della TOS somministrata per via orale. Poiché sembra esistere una relazione dose-risposta, è possibile che il rischio si riduca alle dosi più basse di ormoni. Alle donne che presentano una storia

clinica di TEV o mutazioni protrombotiche, dovrebbero essere offerte delle alternative terapeutiche agli estrogeni.

Riferimenti bibliografici

Canonico M, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227-31.

Roberts H. Type of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism. *BMJ* 2008; 336: 1203-4.

Efficacia comparativa dei farmaci per l'osteoporosi nel prevenire le fratture non-vertebrali

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Lo studio di coorte qui presentato confronta "testa a testa" bifosfonati orali (alendronato o risedronato), calcitonina nasale e raloxifene per via orale al fine di valutare l'efficacia relativa di tali agenti nel prevenire il rischio di fratture non vertebrali.

Gli autori hanno analizzato una coorte di pazienti arruolati in 2 ampi programmi di assistenza farmaceutica: il *New Jersey Pharmaceutical Assistance to the Aged and Disabled program* ed il *Pennsylvania Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly*.

Nella coorte sono stati selezionati i pazienti che, nel periodo compreso tra il 1 aprile 2000 ed il 30 giugno 2005, avevano ricevuto una nuova prescrizione di bifosfonati orali (alendronato 10 mg o 70 mg oppure risedronato 5 mg o 35 mg), calcitonina nasale o raloxifene. I criteri d'inclusione comprendevano un'età ≥ 65 anni ed assenza di utilizzo dei farmaci in studio nell'anno precedente l'inizio del trattamento (soggetti "nuovi riceventi").

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti residenti in case di cura, i soggetti con una richiesta di assistenza per malattia di Paget e quelli che avevano ricevuto una prescrizione per bifosfonati o teriparatide nell'anno precedente l'inizio del trattamento.

L'outcome primario dello studio consisteva nella valutazione del rischio di fratture non vertebrali (fratture dell'anca, dell'omero, del radio o dell'ulna) ad un anno dall'inizio del trattamento mentre quelli secondari includevano le fratture non vertebrali a 6-24 mesi e le fratture dell'anca a 6-12 e 24 mesi di trattamento.

Le covariate considerate potenzialmente correlate all'insorgenza di fratture erano le caratteristiche demografiche (età, sesso, razza), fattori correlati all'osteoporosi (come diagnosi di osteoporosi o storia di fratture), comorbidità (diabete mellito, storia di cadute, sincope, difetti nella postura, cancro, artrite reumatoide), uso di farmaci (come antiepilettici, beta-bloccanti, benzodiazepine, glucocorticoidi, terapie ormonali, inibitori selettivi del reuptake della serotonina, diuretici tiazidici e altri farmaci) e precedenti ospedalizzazioni. Gli autori dello studio hanno, inoltre, considerato il calendario (mese ed anno) della prescrizione indice.

Sono stati utilizzati il metodo di Kaplan-Meier per rilevare l'incidenza cumulativa di fratture ed il modello di Cox a rischi proporzionali per confrontare il tasso di fratture tra i quattro gruppi farmacologici. In una prima analisi è stata considerata l'esposizione al farmaco fino alla fine del follow-up, escludendo solo la data di morte o di fine follow-up.

Gli autori hanno sviluppato l'indice di propensione per ogni farmaco, utilizzando la regressione logistica multinominale. L'alendronato, farmaco maggiormente prescritto per il trattamento dell'osteoporosi, è stato considerato come riferimento. Per giustificare le differenze basali tra i due programmi, è stato valutato l'indice di propensione Stato-specifico. Gli autori, inoltre, hanno esaminato la solidità dei dati ottenuti attraverso l'analisi di sensibilità.

Al termine dello studio sono stati identificati 48865 soggetti che, nel periodo compreso tra il 1 aprile 2000 ed il 30 giugno 2005, avevano ricevuto una nuova prescrizione per bifosfonati orali (alendronato o risedronato), calcitonina nasale o raloxifene. Dopo aver escluso 5730 soggetti che non rispondevano ai criteri di eleggibilità, la coorte finale su cui si è basato lo studio era di 43135 pazienti.

Il 96% dei soggetti arruolati erano donne di età media di 79 anni. Dopo aver stratificato i pazienti in funzione del farmaco ricevuto, è stato evidenziato che i soggetti trattati con alendronato e risedronato erano simili per età, diagnosi di osteoporosi e condizioni di comorbidità; i soggetti trattati con calcitonina erano più anziani (età media 81 anni) ed avevano una prevalenza maggiore di fratture vertebrali e di condizioni di comorbidità; i soggetti trattati con raloxifene erano più giovani (età media 78 anni) e presentavano una minore prevalenza di fratture e condizioni di comorbidità.

Un totale di 1051 fratture non vertebrali sono state osservate entro 12 mesi di trattamento (2.62 fratture per 100 anni-persona). Non sono state riscontrate differenze significative nel rischio di fratture non-vertebrali a 12 mesi tra risedronato (adjusted hazard ratio [HR], 1.01 [95% CI, 0.85 - 1.21]), raloxifene (HR, 1.18 [0.96 - 1.46]) ed alendronato. Tuttavia, tra i pazienti con storie precedenti di fratture, i trattati con raloxifene hanno manifestato un numero maggiore di fratture non vertebrali entro 12 mesi (HR 1.78 [1.20 - 2.63]) rispetto ai soggetti in trattamento con alendronato.

Il rischio di fratture non vertebrali in presenza di calcitonina si è dimostrato superiore a quello relativo ad alendronato (HR, 1.40 [CI, 1.20 - 1.63]).

Questi risultati erano simili a quelli ottenuti sia dalla valutazione del rischio di fratture non vertebrali a 6 e 24 mesi che del rischio di fratture dell'anca a 6-12 e 24 mesi.

Lo studio di Cadrette e coll. fornisce evidenze alternative circa l'efficacia relativa dei farmaci autorizzati per il trattamento dell'osteoporosi. I risultati ottenuti, infatti, contrastano con quanto evidenziato da altri studi osservazionali (Watts NB et al. *J Manag Care Pharm* 2004; 10:142-51. Silverman SL et al. *Osteoporos Int* 2007; 18: 25-34) secondo cui il risedronato è più efficace dell'alendronato nel prevenire il rischio di fratture non vertebrali. Le differenze tra i dati ottenuti da Cadrette e quelli forniti dai precedenti studi osservazionali possono dipendere, in parte, da differenze metodologiche nel disegno dello studio. Inoltre, i risultati qui discussi sono sorprendenti poiché trial clinici randomizzati mostrano che l'alendronato ha una maggiore efficacia rispetto al risedronato nell'aumentare la densità minerale ossea e nel ridurre i marker del turnover osseo.

Tuttavia, come dichiarato dagli autori stessi, i limiti dello studio sono diversi e tra questi, l'aver ristretto l'aggiustamento per vari fattori di confondimento ai soli dati di utilizzazione, senza considerare variabili quali la densità minerale ossea, il rischio di cadute, la storia familiare; inoltre, sono stati considerati limiti di confidenza troppo ampi per poter escludere differenze significative clinicamente importanti fra i farmaci analizzati.

Alla luce di questi limiti, gli stessi autori consigliano cautela nell'interpretazione dei risultati; studi futuri che tengano in considerazione i fattori di confondimento trascurati potranno chiarire meglio questi risultati.

In conclusione, lo studio dimostra che risedronato, raloxifene e alendronato mostrano un'efficacia simile nel prevenire il rischio di fratture non vertebrali. Tale rischio è maggiore nei pazienti in trattamento con calcitonina nasale rispetto a quelli in terapia con alendronato.

L'editoriale di accompagnamento al lavoro evidenzia ulteriori limiti dello studio. In primo luogo, i pazienti non sono stati randomizzati al trattamento farmacologico. I medici, e quindi le circostanze cliniche, hanno condizionato la scelta di trattare un paziente piuttosto che un altro con un certo trattamento farmacologico. Inoltre, non sono noti agli autori i fattori che hanno motivato la scelta prescrittiva dei medici. Terzo, il gruppo trattato con calcitonina era costituito da pazienti con un

maggior numero di comorbidità, di co-prescrizioni e di ospedalizzazioni recenti. Quarto, un ridotto numero dei pazienti in trattamento con calcitonina o raloxifene avevano ricevuto una diagnosi di osteoporosi. Secondo l'opinione dell'editorialista, tutti questi fattori potrebbero incidere sul rischio di fratture indipendentemente dall'efficacia del farmaco assunto e, pertanto, anche le analisi multivariate più sofisticate non riuscirebbero a superare tali limiti. Solo trial clinici prospettici randomizzati potranno confermare i dati di Cadrette e coll. e renderli, pertanto, utili ad attuare strategie terapeutiche più efficaci.

Riferimenti bibliografici

Cadarette SM et al. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. *Ann Int Med* 2008; 148: 637-46.

Malozowski S. Comparative efficacy: what we know, what we need to know, and how we can get there. *Ann Int Med* 2008; 148: 702-3.

Effetto di diversi ACE-inibitori sulla mortalità negli anziani con insufficienza cardiaca congestizia

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Diversi trial clinici randomizzati hanno evidenziato che gli ACE-inibitori migliorano la sopravvivenza e riducono il tasso di riospedalizzazione di pazienti con insufficienza cardiaca congestizia. Tuttavia, le evidenze disponibili non indicano se tutti gli ACE-inibitori apportano i medesimi benefici, soprattutto perchè non tutti i principi attivi sono stati valutati in questo tipo di soggetti. La maggior parte degli studi pubblicati non è stata capace di stabilire se esiste un effetto di classe anche perchè ci si è limitati ad effettuare dei confronti tra singoli principi attivi e placebo.

Dal momento che gli ACE-inibitori differiscono in termini di struttura chimica, emivita, via di eliminazione, biodisponibilità e grado di penetrazione tissutale, anche la loro efficacia può variare. Tuttavia, essendo minime le differenze di efficacia tra i diversi ACE-inibitori, per rilevarle è necessario un campione molto ampio che garantisca un potere statistico adeguato.

Questo studio ha utilizzato le informazioni relative alle ospedalizzazioni e alle prescrizioni presenti nei database di Quebec, Ontario e British Columbia con l'obiettivo di valutare se tutti i principi attivi appartenenti alla classe degli ACE-inibitori determinano una riduzione della mortalità simile in pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca congestizia.

Sono stati analizzati i dati sul trattamento e sugli esiti clinici di tutti i pazienti >65 anni ricoverati in ospedale per insufficienza cardiaca congestizia tra l'1 gennaio 1998 e il 31 marzo 2002 e che non erano stati ricoverati per la stessa ragione nei 3 anni precedenti il periodo di studio. I pazienti sono stati seguiti fino al 31 dicembre 2002 per garantire almeno 9 mesi di follow-up.

Sono stati identificati i pazienti con insufficienza cardiaca che hanno avuto almeno 1 prescrizione di un ACE-inibitore entro 30 giorni dalla dimissione. I pazienti sono stati classificati in base al primo ACE-inibitore prescritto alla dimissione. Sono stati presi in considerazione gli ACE-inibitori più utilizzati (ramipril, lisinopril, fosinopril, quinapril, enalapril, captopril, perindopril e cilazapril), escludendo il trandopril e il benazepril e le associazioni con diuretici o calcio-antagonisti.

Per ogni paziente sono state valutate le patologie concomitanti, le procedure cardiache effettuate tra la data di ricovero e la data della prima prescrizione di ACE-inibitori ed i farmaci concomitanti (diuretici dell'ansa, spironolattone, metolazone o altri diuretici, nitrati, beta-bloccanti, digossina, warfarin, calcio-antagonisti, ipolipemizzanti, amiodarone, ticlopidina o clopidogrel, sartani o idralazina).

È stato scelto il ramipril come farmaco di riferimento per il confronto con gli altri ACE-inibitori, in quanto era quello maggiormente prescritto nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.

Un totale di 43.316 pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca congestizia ha ricevuto la prima prescrizione di ACE-inibitori entro 30 giorni dalla dimissione dall'ospedale. L'ACE-inibitore più prescritto era il ramipril (34%), seguito da enalapril (29%), lisinopril (16%), fosinopril (9%), captopril (5%), quinapril (5%), perindopril (2%) e cilazapril (1%). Circa il 10% dei pazienti è passato ad un altro ACE-inibitore entro 1 anno dalla dimissione. La percentuale aumentava al 17% alla fine del periodo di follow-up (2,1 anni in media dal momento del ricovero).

Le caratteristiche dei pazienti erano simili (età media 78 anni; entrambi i sessi erano rappresentati per il 50% circa; le patologie concomitanti erano distribuite in modo pressoché uniforme), tranne che nel gruppo trattato con fosinopril (un ACE-inibitore con bassa clearance renale) nel quale era più probabile che i pazienti fossero affetti da patologie renali. Inoltre, i pazienti trattati con ramipril assumevano anche beta-bloccanti e spironolattone.

Durante il periodo di follow-up, sono deceduti 16.618 pazienti. La mortalità associata a 5 ACE-inibitori era simile a quella del ramipril: l'hazard ratio aggiustato era pari a 0,95 (CI 95% 0,89–1,02) per lisinopril, 0,92 (0,85–1) per fosinopril, 0,99 (0,88–1,11) per quinapril, 0,90 (0,77–1,06) per perindopril e 1 (0,80–1,24) per cilazapril. Tuttavia, l'uso di enalapril e captopril è stato associato ad una mortalità superiore rispetto al ramipril: l'hazard ratio aggiustato era pari a 1,10 (1,04–1,16) per enalapril e 1,13 (1,01–1,26) per captopril.

I motivi sottesi ai diversi effetti tra i vari ACE-inibitori possono essere differenti. Ad esempio, la mortalità maggiore associata ad enalapril e captopril poteva essere dovuta alla posologia; infatti questi farmaci devono essere assunti più volte al giorno, a causa della minore durata d'azione, con periodi in cui il farmaco non è attivo e con una riduzione della compliance. Pertanto i farmaci assunti una volta al giorno possono risultare più efficaci.

Un'altra possibile spiegazione è che i benefici degli ACE-inibitori possono dipendere da specifiche proprietà farmacologiche e da caratteristiche strutturali che condizionano la diversa penetrazione nei tessuti. Ad esempio, il ramipril, che ha un elevato grado di penetrazione tissutale, previene la mortalità e gli eventi cardiaci in pazienti ad alto rischio senza insufficienza cardiaca congestizia. Tuttavia, non è stato ancora dimostrato che questo si verifica anche nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia.

Infatti, non essendo ancora stato condotto un trial disegnato specificatamente per confrontare l'outcome in pazienti cardiopatici trattati con ACE-inibitori con diverso grado di penetrazione tissutale, l'importanza clinica di questo parametro non è stata chiarita.

Il principale limite, legato all'utilizzo di database, è rappresentato dalla mancanza di informazioni su alcune caratteristiche clinicamente importanti dei pazienti. Ad esempio, non erano disponibili dati sulla frazione di eiezione e sulla disfunzione sistolica vs la diastolica.

Inoltre, è stata focalizzata l'attenzione su pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di ACE-inibitori, minimizzando il *confounding by indication*.

Nonostante ciò, rimane la possibilità che alcuni ACE-inibitori siano prescritti preferibilmente a pazienti con una bassa frazione di eiezione o con disfunzione sistolica vs diastolica.

I risultati dello studio suggeriscono che nel prescrivere un ACE-inibitore a pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, va preso in considerazione un possibile aumento del 10–15% della mortalità con captopril e con enalapril rispetto a ramipril.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea che i risultati del trial *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) (*N Engl J Med* 2000; 342: 145-53) hanno indotto molti medici a ritenere l'effetto di classe così importante da conferire a tutti gli ACE-inibitori effetti benefici simili in tutte le indicazioni valutate per ogni singolo farmaco.

Il fallimento dello studio *Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition* (PEACE) (*Braunwald E et al. N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68) ha messo in dubbio il concetto di

effetto di classe; tuttavia, qualcuno ha ritenuto che le differenze nella popolazione di pazienti o in altri trattamenti potessero spiegare la mancanza di benefici.

Già nel 2004 (*Ann Int Med* 2004; 141: 102-12) era stato evidenziato dagli stessi autori dello studio condotto sui database che il ramipril fosse associato ad una mortalità inferiore rispetto ad altri ACE-inibitori. Tuttavia, altri autori hanno pubblicato un'analisi osservazionale (*Hansen MI et al. Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 217-23) su pazienti con infarto del miocardio, in cui non sono state riscontrate differenze nella mortalità tra ramipril ed altri ACE-inibitori.

Anche se è plausibile che il ramipril possa essere superiore agli altri farmaci della stessa classe, ci sono dei potenziali errori nello studio condotto sui database. Intanto, i pattern di prescrizione possono variare in modo notevole tra l'ACE-inibitore valutato nel trial HOPE e quelli tradizionalmente utilizzati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca. In altre parole, il ramipril può essere prescritto a pazienti a basso rischio, mentre gli altri ACE-inibitori nei pazienti ad alto rischio. In secondo luogo, le abitudini prescrittive dei medici possono essere correlate non necessariamente al ramipril, ma ad altre attività terapeutiche (es. procedure cardiovascolari, farmaci concomitanti) che influenzano l'outcome. In terzo luogo, le caratteristiche dei pazienti possono differire nelle varie popolazioni in studio.

Inoltre, sempre in questo studio, mancano dati sulla frazione di eiezione che rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio nello stabilire la prognosi in pazienti con insufficienza cardiaca.

Riferimenti bibliografici

Pilote L et al. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178: 1303-11.

Hernandez AF and Harrington RA. Comparative effectiveness of angiotensin-converting-enzyme inhibitors: is an ACE always an ace? *CMAJ* 2008; 178: 1316-9.

Bivalirudina durante il Percutaneous Coronary Intervention (PCI) primario nell'infarto acuto del miocardio: The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) study

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

La terapia antitrombotica durante il PCI primario ha lo scopo di ridurre le complicazioni trombotiche dell'intervento meccanico. La bivalirudina, un anticoagulante a breve durata d'azione, è un inibitore diretto della trombina che si è dimostrato efficace, durante il PCI, nel ridurre il sanguinamento in confronto a eparina + un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa (*Stone GW et al. N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16) nell'infarto del miocardio senza elevazione del segmento ST.

Questo studio, prospettico, randomizzato, in aperto e multicentrico (123 centri di 11 Paesi, tra cui l'Italia) ha confrontato bivalirudina vs eparina + un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa (abciximab o eptifibatide) in pazienti con infarto del miocardio con elevazione del segmento ST sottoposti a PCI primario.

Tra il 25 Marzo 2005 ed il 7 Maggio 2007 sono stati inclusi 3602 pazienti di età >18 anni (età media 60,2 anni; 76,6% maschi) che si sono presentati entro 12 h dall'insorgenza dei sintomi, con elevazione del segmento ST di almeno 1 mm in 2 o più derivazioni contigue, nuovo blocco di branca sinistra o un vero infarto del miocardio posteriore, e che dovevano essere sottoposti a PCI.

Tra i diversi criteri di esclusione: la precedente assunzione di agenti trombolitici, bivalirudina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, eparine a basso peso molecolare (sebbene fosse permesso un precedente uso di eparina non frazionata); uso corrente di warfarin; storia di diatesi emorragica; coagulopatia; trombocitopenia da eparina; stroke o TIA nei 6 mesi precedenti, sanguinamento gastrointestinale o genitourinario nei 2 mesi precedenti; chirurgia maggiore nelle 6 settimane precedenti; una conta piastrinica <100.000 cellule/cm³ o livelli di emoglobina <10 g/dL; una

procedura chirurgica pianificata che avrebbe portato all'interruzione del trattamento con tienopiridine nei primi 6 mesi dopo l'arruolamento; impianto di uno stent coronarico nei 30 giorni precedenti; comorbidity non cardiache limitanti le aspettative di vita a <1 anno.

I pazienti sono stati randomizzati a: bivalirudina in bolo e.v. 0,75 mg/kg, seguito dall'infusione di 1,75 mg/kg/h (n=1800); eparina non frazionata (bolo e.v. 60 UI/kg, con boli successivi mirati a raggiungere un tempo di coagulazione di 200-250 sec) + abciximab (un bolo di 0,25 mg/kg, quindi un'infusione di 0,125 µg/kg/min; dose massima 10 µg/min) per 12 h o doppio bolo di eptifibatide (un bolo di 180 µg/kg seguito da 2,0 µg/kg/min in infusione, con un secondo bolo 10 min dopo il primo) per 12-18 h (n=1802).

Nel gruppo bivalirudina circa 1/3 dei pazienti ha ricevuto eparina non frazionata prima della cateterizzazione cardiaca (la bivalirudina è stata somministrata 30 min dopo l'eparina, ma comunque prima della PCI); invece, 129 pazienti hanno ricevuto un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa. La somministrazione di emergenza di aspirina, 324 mg per *os* o 500 mg e.v., è stata continuata durante il ricovero ospedaliero (300-325 mg/die per *os*) e successivamente è stata mantenuta indefinitivamente (75-81 mg/die per *os*).

Prima della cateterizzazione è stata somministrata una dose di carico di clopidogrel pari a 300 o 600 mg a discrezione dei ricercatori (la dose di 600 mg è stata usata circa 2 volte più frequentemente di quella da 300 mg) o, in caso di allergia a questo, ticlopidina (500 mg); la terapia è stata continuata per almeno 6 mesi con una somministrazione giornaliera di 75 mg per *os*.

Dopo la randomizzazione i pazienti sono stati sottoposti ad angiografia d'urgenza e, quindi, a PCI (n=92,9%), *coronary-artery bypass grafting* (CABG; n=1,7%), o trattamento medico (n=5,3%). Nel 40,7% dei pazienti sottoposti a PCI primario, il vaso coinvolto era l'arteria sinistra anteriore discendente. Il 95,5% di questi pazienti è stato nuovamente randomizzato (lo studio prevedeva l'arruolamento fino ad includere in questa fase 3000 pazienti), in cieco, in rapporto 3:1, a stent medicato con paclitaxel o stent metallico non rivestito.

Il *follow-up* è stato eseguito a 30 giorni, 6 mesi, 1 anno, e quindi annualmente per un totale di 5 anni.

Gli end point primari sono stati pianificati a 30 giorni per la prima randomizzazione e a 1 anno per la seconda. I risultati a 30 giorni di quest'ultima non sono stati suddivisi per stent, perché questa fase era ancora in cieco; comunque, dall'analisi statistica, effettuata da un gruppo indipendente e non in cieco, non ci sono state rilevate interazioni tra il tipo di stent e l'end point primario per la componente farmacologica.

Gli end point a 30 giorni sono stati: sanguinamenti maggiori (emorragia intracranica o intraoculare; sanguinamento nel sito d'accesso con ematoma ≥5 cm o che richiedeva intervento; diminuzione dei livelli di emoglobina al di sotto di 4 g/dL o 3 g/dL rispettivamente senza o con una chiara fonte di sanguinamento; ri-intervento per sanguinamento; trasfusione); eventi clinici avversi quali una combinazione di sanguinamenti maggiori o una combinazione di eventi avversi cardiovascolari maggiori, incluse morte, re-infarto, rivascolarizzazione di vasi target per ischemia e stroke.

Il trattamento con bivalirudina, rispetto a eparina + inibitore della glicoproteina IIb/IIIa, ha portato ad una riduzione a 30 giorni della percentuale di eventi clinici avversi (9,2% vs 12,1%; RR 0,76; CI 95% 0,63-0,92; p=0,005) e ad una minore percentuale di sanguinamenti maggiori (4,9% vs 8,3%; RR 0,60; 0,46-0,77; p<0,001).

Il gruppo bivalirudina ha presentato un aumento del rischio di trombosi acuta da stent dopo 24 h ma l'aumento non è stato significativo a 30 giorni. Il trattamento con la sola bivalirudina, rispetto al gruppo di controllo, ha diminuito significativamente a 30 giorni la percentuale di morte per cause cardiache (1,8% vs 2,9%; RR 0,62; 0,40-0,95; p=0,03) e per qualsiasi causa (2,1% vs 3,1%; RR 0,66; 0,44-1,00; p=0,047).

Gli autori concludono che la riduzione della mortalità nel gruppo bivalirudina poteva essere dovuta alla prevenzione di complicanze emorragiche iatrogene, oltre che alla riduzione di trombocitopenia severa.

Lo studio, pur presentando vari punti di forza tra cui l'arruolamento di un'ampia tipologia di pazienti, ha diversi limiti. Tra questi, il disegno in aperto e la potenza insufficiente a causa della bassa frequenza degli end point, inclusa la morte. Infine, gli autori sottolineano la necessità di ottenere i dati a un più lungo *follow-up* perché i risultati siano conclusivi.

In pazienti con infarto del miocardio ed elevazione del segmento ST che devono essere sottoposti a PCI primario, una terapia anticoagulante con la sola bivalirudina, rispetto a eparina + inibitore della glicoproteina IIb/IIIa, risulta in una significativa riduzione della percentuale di sanguinamenti maggiori ed eventi clinici avversi a 30 giorni.

Conflitto d'interesse: gli autori dichiarano che le compagnie farmaceutiche non sono state coinvolte nello studio, comprese selezione e gestione dei centri, raccolta e analisi dei dati, se non per fornire supporto finanziario, farmaci e dispositivi medici utilizzati.

L'editoriale di accompagnamento, a cura di DA Morrow, sottolinea che si tratta di uno studio in aperto e che, come tale, presenta limitazioni e osservazioni che necessitano di ulteriori approfondimenti. I risultati ottenuti indicano che la bivalirudina può essere considerata un'alternativa per la terapia antitrombotica ancillare in pazienti sottoposti a PCI primario.

Riferimenti bibliografici

Stone W et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218-30.

Morrow DA, Antithrombotic therapy to support primary PCI. *N Engl J Med* 2008; 358: 2280-82.

Sicurezza della terapia antiplastrinica prima della trombolisi endovenosa nello *stroke* ischemico acuto

A cura del Dott. Gianluca Miglio

La terapia antiplastrinica (*antiplatelet*, AP) può aumentare il rischio di sanguinamento (*SICH: symptomatic intracerebral hemorrhage*) ed influenzare l'esito funzionale in pazienti con *stroke* ischemico dopo trombolisi endovenosa con attivatore tissutale del plasminogeno (tPA). Le Linee Guida dell'*American Heart Association* non individuano in una precedente terapia AP una controindicazione al trattamento con tPA, ma sconsigliano di iniziarla nelle 24 h successive alla somministrazione di tPA.

Questo studio ha valutato se il precedente uso di farmaci AP in pazienti con *stroke* ischemico trattati con tPA sia correlato all'esito clinico.

Sono stati considerati tutti i pazienti con *stroke* ischemico trattati con tPA, presso lo *University Medical Center Groningen stroke care unit* (Olanda) che, dal 1 aprile 2002 al 30 novembre 2006, sono stati inclusi in un registro prospettico redatto presso questo centro. Per il trattamento con tPA entro le 3 h dall'esordio dello *stroke* sono stati adottati i criteri di inclusione ed esclusione del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke trial protocol*. In base ai risultati dello studio di Hacke et al. (*Lancet* 2004; 363: 768-74), il trattamento con tPA è stato somministrato fino a 4,5 h dall'esordio dello *stroke*, specificando che si trattava di un uso *off-label* e dopo aver ottenuto il consenso informato. Per i pazienti trattati nel periodo 3-4,5 h è stato utilizzato lo *European Cooperative Acute Stroke Study II protocol*. Il deficit neurologico è stato misurato secondo la *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS); le modalità di uso e le dosi dei farmaci AP sono

state registrate all'ammissione. La SICH è stata definita dal deterioramento neurologico (punteggio NIHSS ≥ 4) nelle prime 36 h e dalla presenza di ematoma (rilevato dalle immagini TAC) in regioni del cervello compatibili con i sintomi clinici (in accordo con la definizione del *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*). Gli esiti funzionali sono stati valutati a 3 mesi secondo la *modified Rankin Scale*. L'esito è stato definito favorevole se il punteggio era ≤ 2 : indipendenza nello svolgimento delle abituali attività giornaliere.

Trecentouno pazienti con *stroke* ischemico hanno ricevuto il trattamento con tPA; 188 (62,5%) entro le 3 h dall'esordio. Ottantanove pazienti (29,6%) avevano assunto farmaci AP. I pazienti pretrattati con farmaci AP, rispetto ai non pretrattati, erano più anziani (73 ± 11 anni vs 66 ± 15 anni; $p < 0,001$), in misura minore fumatori (23,5% vs 36,8%; $p = 0,03$), più frequentemente avevano una storia di ipertensione arteriosa (58,4% vs 38,6%; $p = 0,002$), di diabete mellito (19,1% vs 9,0%; $p = 0,01$), di iperlipidemia (48,3% vs 23,3%; $p < 0,001$) e di *stroke* o di attacco ischemico transitorio (46,1% vs 5,2%; $p < 0,001$).

I trattamenti AP sono stati aspirina ($n = 65$; 73,0%), combinazione aspirina + dipiridamolo ($n = 22$; 24,7%), dipiridamolo ($n = 1$; 1,1%), clopidogrel ($n = 1$; 1,1%).

La SICH si è verificata in 18 pazienti (6,0%; 95% CI 3,8%-9,3%); di questi, 12 (13,5%; 7,8%-22,3%) avevano ricevuto terapia AP rispetto a 6 non trattati (2,8%; 1,2%-6,2%), $p = 0,003$.

Dieci pazienti con SICH e terapia AP avevano assunto solo aspirina (30-50 mg, $n = 2$; 80-100 mg, $n = 7$; dosaggio non noto, $n = 1$); 2 pazienti aspirina + dipiridamolo (25 mg + 200 mg).

Si sono verificate 10 SICH in 65 pazienti pretrattati con aspirina (15,4%; 8,6%-26,1%) vs 8 in 212 pazienti che non avevano assunto aspirina (3,8%; 1,9%-7,3%), $p = 0,002$.

Tra i tutti i pazienti che hanno ricevuto tPA entro le 3 h, ci sono state 9 SICH in 60 pazienti che avevano assunto terapia AP (15,0%; 7,9%-26,4%) vs 3 in 128 senza precedente terapia AP (2,3%; 0,5%-7,0%), $p = 0,002$. Nel gruppo trattato con tPA tra le 3 e le 4,5 h, ci sono stati 3 SICH in 29 pazienti con precedente terapia AP (5,3%; 2,9%-27,4%) vs 3 in 84 senza precedente AP (3,6%; 0,8%-10,5%), $p = 0,18$.

La precedente terapia AP, una glicemia ed un punteggio NIHSS maggiori, sono stati identificati come fattori predittivi indipendenti di SICH nell'intera coorte (OR 5,96; 2,01-17,11). Nel sottogruppo trattato entro le 3,0 h, la precedente terapia AP ed un più alto livello glicemico sono stati identificati come fattori predittivi indipendenti di SICH (OR 10,89; 2,40-49,34).

Quarantacinque degli 89 pazienti (50,6%) con precedente terapia AP e 95 dei 212 pazienti (44,8%) senza terapia AP, hanno avuto un esito favorevole (punteggio *modified Rankin Scale* di 0-2) ($p = 0,38$). Dall'analisi di regressione logistica finale, aggiustata per età, punteggio NIHSS, pressione sistolica, diabete, storia di ipertensione, comparsa di SICH, la terapia AP è risultata correlata ad un esito favorevole (OR 2,01; 1,03-4,26).

Anche nel sottogruppo trattato entro le 3 h è stata osservata una tendenza, non significativa, verso una correlazione tra terapia AP ed esito favorevole.

Nonostante la più alta incidenza di SICH, il beneficio netto della terapia con tPA dello *stroke* ischemico è superiore nei pazienti che utilizzano farmaci AP.

Nella discussione, gli autori identificano due limiti dello studio: 1) non sono state ottenute immagini TAC del cervello in modo sistematico dopo il trattamento con tPA e, di conseguenza, non sono disponibili informazioni sull'effetto della precedente terapia AP sulla transizione emorragica asintomatica; 2) l'incidenza di SICH era bassa nella coorte considerata.

Nell'editoriale di accompagnamento, viene sottolineato che i risultati descritti contrastano con quelli di precedenti studi che non avevano mostrato un legame tra la precedente terapia con aspirina e l'insorgenza di SICH (*The NINDS t-PA Stroke Study Group. Stroke 1997; 28: 2109-18; Tannee D*

et al. *Circulation* 2002; 105: 1679-85). Gli editorialisti sostengono che è dubbio che la sola terapia AP sia responsabile di una percentuale di SICH superiore al 13%. La percentuale di SICH nella coorte può indicare che l'inibizione piastrinica, prima della terapia con tPA, migliora il tasso di ricanalizzazione. L'aumento di 2 volte nel tasso di esito favorevole, indipendentemente dall'età più avanzata e dalle comorbidità nel gruppo AP, è in accordo con questa ipotesi. Infine, gli editorialisti ritengono che, al momento, la terapia AP non dovrebbe scoraggiare i medici dal somministrare tPA ai pazienti che sono andati incontro ad uno *stroke* ischemico.

Riferimenti bibliografici

Uyttenboogaart et al. Safety of antiplatelet therapy prior to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2008; 65: 607-11.

Hallevi H, Grotta JC. Antiplatelet therapy and the risk of intracranial hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2008; 65: 575-6.

Effetto di una terapia intensiva con insulina sulla funzionalità delle cellule β e sul controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2 di recente diagnosi: un trial multicentrico randomizzato a gruppi paralleli

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Una precoce terapia insulinica intensiva in pazienti con recente diagnosi di diabete mellito di tipo 2 potrebbe migliorare la funzionalità delle cellule β e determinare una estesa remissione della glicemia.

Per confrontare gli effetti di una terapia insulinica intensiva e transitoria (infusione continua di insulina per via sottocutanea [CSII] o iniezioni giornaliere multiple di insulina [MDI]) con quelli degli ipoglicemizzanti orali sulla funzionalità delle cellule β e sulla percentuale di remissione del diabete, è stato condotto un trial multicentrico, randomizzato su coinvolto 382 pazienti (25-70 anni), distribuiti in 9 centri cinesi tra il settembre 2004 e l'ottobre 2006.

L'end point primario dello studio era il tempo di remissione della glicemia e il tasso di remissione ad un anno dopo una terapia intensiva di breve durata. L'end point secondario consisteva nella valutazione dell'effetto di interventi differenti (CSII, MDI od ipoglicemizzanti orali) sulla funzionalità delle cellule β .

I pazienti, con glicemia a digiuno compresa tra 7,0 e 16,7 mmol/L, sono stati randomizzati a ricevere insulina (CSII o MDI) o ipoglicemizzanti orali per una rapida correzione iniziale dell'iperglicemia.

I pazienti nel gruppo CSII hanno ricevuto insulina umana (Novo Nordisk, Bagsværd, Denmark) con un sistema a pompa; i pazienti nel gruppo MDI sono stati trattati con Novolin-R pre-prandiale e insulina NPH (Novolin-N, Novo Nordisk) prima di andare a dormire. Le dosi iniziali di insulina sono state 0,4-0,5 UI/kg e le dosi giornaliere totali sono state suddivise in 50% al basale e 50% in bolo nel gruppo CSII e 30%-20%-20%-30% nel gruppo MDI.

Nel gruppo trattato con ipoglicemizzanti orali, i pazienti con BMI compreso tra 20 kg/m² e 25 kg/m² sono stati inizialmente trattati con gliclazide 80 mg/2 volte/die, incrementabile fino ad un massimo di 160 mg/2 volte/die per ottenere il controllo glicemico (glicemia a digiuno <6,1 mmol/l e glicemia dopo 2 ore dal pasto <8,0 mmol/l).

I pazienti con BMI compreso tra 25 kg/m² e 35 kg/m² sono stati inizialmente trattati con metformina 0,5 g/2 volte/die, incrementabile fino ad un massimo di 2,0 g/die.

Ai pazienti, che non controllavano la glicemia con un solo farmaco o che avevano una glicemia a digiuno $\geq 11,1$ mmol/l al momento della randomizzazione, è stata somministrata un'associazione di gliclazide e metformina. I trattamenti sono stati mantenuti per 2 settimane dopo il raggiungimento del controllo glicemico dopodichè sono stati interrotti.

Sui campioni ematici è stato effettuato il dosaggio di: glicemia a digiuno, proinsulina, acidi grassi liberi e profilo lipidico, sia prima che dopo 2 giorni dall'interruzione del trattamento. È stato anche effettuato un test di tolleranza al glucosio, con valutazione della risposta insulinica.

Una volta interrotto il trattamento, i pazienti sono stati addestrati a continuare la dieta e l'esercizio fisico e sono stati monitorati con un controllo glicemico mensile nei primi 3 mesi e successivamente ogni 3 mesi. La “ricaduta” è stata definita come glicemia a digiuno $>7,0$ mmol/L o glicemia a 2 ore dal pasto $>10,0$ mmol/L, con conferma a distanza di una settimana. I pazienti che hanno mantenuto un controllo glicemico ottimale per almeno 12 mesi senza l'ausilio di farmaci sono stati definiti come “gruppo in remissione”, mentre gli altri sono stati definiti come “gruppo non in remissione”.

Le caratteristiche cliniche, la glicemia ed il profilo lipidico al basale erano simili tra i 3 gruppi. Il 92,1% (352 su 382) dei pazienti ha conseguito l'obiettivo glicemico in 7,9 giorni del periodo di trattamento.

Gli indici di funzionalità delle cellule β (HOMA B, funzionalità al basale) e l'HOMA IR (resistenza all'insulina) erano simili tra i gruppi prima del trattamento. La risposta insulinica acuta era assente in tutti i pazienti prima dell'avvio del trattamento.

Dopo 2-5 settimane di trattamento intensivo, la risposta insulinica acuta era parzialmente ripristinata e l'HOMA B era significativamente aumentato in tutti i pazienti ($p<0,0001$). Il rapporto PI/IRI (proinsulina plasmatica/insulina immunoreattiva, indicativo della qualità secretoria delle cellule β) era decisamente ridotto ($p<0,0001$) così come l'HOMA IR ($p<0,0001$).

Dopo il trattamento, non sono state rilevate differenze significative nel miglioramento di risposta insulinica acuta, HOMA B e HOMA IR ma la riduzione di PI/IRI era più evidente nei gruppi trattati con insulina (mediana 8,7% [IQR 17,1%] nel gruppo CSII e 10,8% [IQR 19,7%] in quello MDI) rispetto al gruppo trattato con ipoglicemizzanti orali (rispettivamente 4,1% [IQR 14,5%] vs CSII, $p=0,038$; vs MDI, $p=0,011$).

Il controllo glicemico è stato raggiunto da un maggior numero di pazienti trattati con insulina (97,1% nel gruppo che riceveva CSII e 95,2% in quelli randomizzati a MDI) e in meno tempo (4,0 giorni per CSII e 5,6 giorni per MDI) rispetto a quelli in terapia con ipoglicemizzanti orali (83,5% e 9,3 giorni).

Il tasso di remissione a un anno era significativamente più alto nei trattati con insulina (51,1% con CSII vs 44,9% con MDI) rispetto agli ipoglicemizzanti orali (26,7%; $p=0,0012$). La funzionalità delle cellule β , testata con HOMA B e risposta insulinica acuta, è migliorata significativamente dopo il trattamento intensivo.

Dopo un anno, nei pazienti che erano andati incontro a remissione, l'aumento della risposta acuta dell'insulina si è mantenuta nei trattati con insulina mentre si è significativamente ridotta nei soggetti randomizzati a ipoglicemizzanti orali.

Il gruppo in remissione aveva un BMI iniziale più alto, valori più bassi di glicemia a digiuno e HbA1c ed ha raggiunto il controllo glicemico più velocemente rispetto al gruppo non in remissione.

Non sono stati osservati gravi episodi di ipoglicemia durante il trattamento intensivo, mentre episodi meno gravi sono stati osservati più frequentemente (se non in misura statisticamente significativa) nei soggetti trattati con insulina rispetto all'altro gruppo (31%, 28% e 19%, rispettivamente).

Secondo questo studio, un trattamento precoce ed intensivo con insulina in pazienti con recente diagnosi di diabete di tipo 2 ha delle ripercussioni positive sul ripristino e il mantenimento della funzionalità delle cellule β e sulla remissione glicemica protratta rispetto alla terapia con ipoglicemizzanti orali.

La trasferibilità dei risultati di questo studio è però limitata da diversi fattori: il range della glicemia a digiuno (7,0-16,7 mmol/L), l'età (25-70 anni) ed il BMI (25,0 kg/m² [SD 3-0]) dei pazienti

reclutati sono molto ampi, con una grande eterogeneità del campione. Inoltre, come viene fatto notare da Retnakaran e Drucker (Lancet 2008; 371: 1725-6), la descrizione della funzionalità delle cellule β e del controllo glicemico nel corso dell'anno di follow-up è scarsa e manca una caratterizzazione clinica dei gruppi (in remissione e non) ad un anno, oltre al fatto che lo studio ha valutato una singola etnia.

Sia pure con queste limitazioni, i risultati dello studio appaiono interessanti sia per l'ipotesi di un effetto benefico del "riposo delle cellule β " -in opposizione alla iperstimolazione con sulfaniluree - sia per le possibili implicazioni sulle azioni biologiche (ad es. antinfiammatorie) dell'insulina.

Finanziamenti: lo studio è stato finanziato dal Governo Cinese, Natural Science Foundation of Guangdong Province Government, Novo Nordisk e Roche Diagnostics.

Riferimento bibliografico

Weng J et al. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet 2008; 371: 1753-60.

Valutazione economica dell'impiego di solifenacina nella sindrome della vescica iperattiva

A cura della Dott.ssa Patrizia Berto

La sindrome della vescica iperattiva (*Over Active Bladder*, OAB) è clinicamente caratterizzata da contrazioni detrusoriali intempestive e da una fase preminzionale molto breve, che si risolvono in un'urgenza minzionale, con o senza incontinenza urinaria. Nonostante la sua prevalenza si attesti a livello mondiale nel range 12-22%, con un aumento negli anziani e nelle donne, la OAB ha il carattere di una patologia sommersa, quindi poco diagnostica e curata. Di fatto, i soggetti che ne sono affetti non ricorrono spesso allo specialista e gestiscono la sintomatologia mediante presidi per l'incontinenza, sia dispensati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia acquistati direttamente nella normale catena di distribuzione.

Le possibilità terapeutiche della OAB comprendono training comportamentali, interventi chirurgici e terapie farmacologiche. Solifenacina è un nuovo antimuscarinico, maggiormente selettivo a livello vescicale e per questo dotato di maggiore efficacia e tollerabilità in pazienti con OAB.

Questo lavoro ha valutato l'impatto di budget, il rapporto di costo-efficacia e di costo-utilità di solifenacina.

A tale scopo, è stato implementato un modello di Markov su 52 settimane, che ha stimato costi ed esiti di solifenacina (5 mg/die), tolterodina (4 mg/die) a rilascio ritardato (ER), placebo o non trattamento, in una coorte di pazienti rappresentativa della realtà italiana (circa 1.400.000 soggetti), di cui circa 500.000 incontinenti.

L'efficacia è stata misurata come percentuale di pazienti continenti tra quelli inizialmente incontinenti (*dry rate*), episodi di incontinenza, frequenza minzionale e utilizzo di presidi per incontinenza, riportati dagli studi clinici. I costi sono stati stimati nella prospettiva del paziente perché i farmaci antimuscarinici non sono rimborsati dal SSN (valori 2007).

I QALY (Quality Adjusted Life Years, i.e. anni di vita aggiustati per la qualità) sono stati stimati sulla base di dati di letteratura europea e rielaborati statisticamente per stimare un dato di utilità per pazienti continenti ed incontinenti.

L'analisi nello scenario della popolazione generale dei pazienti con OAB suggerisce che entrambe le strategie terapeutiche migliorano significativamente i sintomi e la qualità di vita con un incremento dei costi nel range € 540-680 per anno e € 680-780 per anno, rispettivamente, per solifenacina e tolterodina ER.

In termini di costo-efficacia, solifenacina mostra un rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) nel range € 2.60-5.800 per paziente libero da incontinenza, rispettivamente nel confronto verso placebo e verso il non trattamento.

In termini di costo-utilità, questo range è € 7.600-18.600 per QALY guadagnato, nel confronto, rispettivamente, verso placebo e verso il non trattamento. L'analisi di costo-utilità, nello scenario del sottogruppo dei pazienti incontinenti al baseline e rispondenti al trattamento, stima che l'ICER per solifenacina è nel range € 600-4.200 per QALY guadagnato, rispettivamente nel confronto verso il placebo e verso il non trattamento. Solifenacina è sempre dominante su tolterodina ER.

Infine, l'ipotesi di ammissione a rimborso di solifenacina per i soli pazienti rispondenti al trattamento, ad un prezzo dimezzato rispetto al prezzo di vendita al pubblico, costerebbe al SSN circa 23.000 milioni di euro per anno, rispetto al non trattamento, a fronte di oltre 150.000 soggetti liberi da incontinenza, con un rapporto di costo-utilità tra 600-2.400 €/QALY.

Sebbene i risultati siano incoraggianti, va sottolineato che essi sono soltanto indicativi per il fatto che le analisi sono state condotte su una coorte ipotetica di pazienti, introducendo dati di efficacia da studi clinici e dati di qualità della vita e utilità provenienti da popolazioni non italiane. L'attendibilità dei risultati dovrebbe essere confermata da uno studio naturalistico di tipo prospettico osservazionale.

Gli autori concludono che, in Italia, il trattamento farmacologico della OAB è in grado di migliorare la qualità della vita ad un costo accettabile per il paziente e per il SSN.

Riferimento bibliografico

Iannazzo S, Pradelli L. Solifenacina nella terapia della sindrome da vescica iperattiva: valutazione farmacoeconomica. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2008; 9: 5-14.

Confronto tra simvastatina acquistata negli Stati Uniti e simvastatina proveniente dal mercato internazionale reperita tramite internet

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

L'acquisizione conveniente di farmaci soggetti ad obbligo di prescrizione prodotti al di fuori degli Stati Uniti è stata facilitata dalla diffusione di internet. La preoccupazione maggiore destata negli operatori sanitari da questo fenomeno è rappresentata dalla qualità dei prodotti reperibili online e dalle possibili implicazioni per la sicurezza del paziente.

Benché disponibile negli Stati Uniti come farmaco equivalente, simvastatina (farmaco soggetto a prescrizione medica) mantiene per molti pazienti costi proibitivi, che spingono i consumatori ad acquistarlo tramite internet, a prezzi molto più accessibili.

Questo studio si pone l'obiettivo di verificare se le compresse/capsule di simvastatina (farmaco generico) ottenute tramite internet dal mercato internazionale presentino caratteristiche qualitative equivalenti al farmaco branded (Zocor, Merck & Co).

Le farmacie online sono state individuate mediante il sistema di ricerca avanzato di Google, utilizzando le parole chiave "simvastatin", "online pharmacies" e "internet pharmacies". Tutte le formulazioni di simvastatina in compresse da 20 mg sono state identificate sui siti web specifici con la prospettiva del potenziale acquirente. Nel periodo Marzo 2006 – Gennaio 2007 sono stati acquistati 20 lotti campione di simvastatina, 19 dal mercato internazionale online e 1 dal mercato americano come farmaco branded. La specialità medicinale di riferimento è stata ottenuta con regolare prescrizione dal Texas Tech University Health Science Center Pharmaceutical Care Center. I campioni sono stati analizzati per verificarne i requisiti previsti dalla farmacopea americana (US

Pharmacopoeia, XXVI Ed, 2003 - USP), con test HPLC, di disintegrazione, di dissoluzione, di variazione di peso, test della durezza e valutazione delle caratteristiche fisiche.

I test analitici condotti sul farmaco hanno prodotto i seguenti risultati:

Test di disintegrazione: le compresse, con rivestimento gastroprotettivo o meno, hanno subito la completa disintegrazione in un intervallo di tempo inferiore a 30 minuti, come previsto dalle linee guida della USP.

Test di dissoluzione: 15 dei 20 campioni analizzati si sono dissolti nei tempi previsti dalla USP (entro 30 minuti).

Test HPLC: 18 dei 20 campioni esaminati rispettavano il range previsto dalla USP di 90-110% per un dose unitaria di 20 mg di simvastatina. In un campione è stata osservata una variabilità estrema di dose fra le singole unità e i valori di uniformità di contenuto cadevano al di fuori dei *range* previsti dalla USP. Per questo campione è stato ripetuto il test con una confezione dello stesso lotto, ottenendo gli stessi risultati.

Test della durezza: sono state osservate variazioni significative tra il prodotto branded acquistato dal mercato americano e i campioni internazionali, con resistenze allo schiacciamento variabili da 4.65 ± 0.37 a 19.78 ± 0.57 .

Test della variazione di peso: Il peso medio del campione di riferimento è risultato pari a 204.26 ± 1.86 mg. La variazione di peso dei vari campioni (e la percentuale di principio attivo per unità di dose) è risultata significativamente diversa (peso medio del campione più leggero: 78.79 ± 3.19 mg; peso medio del campione più pesante: 413.45 ± 3.35 mg).

Test delle caratteristiche fisiche: sono state osservate variazioni significative di dimensione, forma e colore dell'unità di dosaggio rispetto al prodotto di riferimento.

I risultati di questi test indicano che i prodotti acquistati attraverso internet non possono essere considerati intercambiabili con il prodotto di riferimento acquistato negli Stati Uniti.

I pazienti dovrebbero essere scoraggiati dal credere che tutti i prodotti medicinali siano equivalenti. L'impiego di farmaci generici rimane l'unico modo per rendere i farmaci essenziali economicamente accessibili per tutti i consumatori. Circa 210 Paesi nel mondo hanno aziende che producono farmaci: un terzo ha una legislazione che prevede controlli di qualità di buon livello nel suo territorio, un terzo ha una legislazione opportuna ma non ha forze adeguate per metterla in pratica e un terzo non ha una legislazione specifica per i controlli di qualità.

Questo studio ha dimostrato che i consumatori possono ottenere con facilità farmaci soggetti a prescrizione senza la supervisione del medico o del farmacista e che esiste una certa probabilità che il consumatore americano possa importare un prodotto da un altro Paese, tramite internet, che non rispetta gli standard qualitativi dei prodotti analoghi, presenti sul mercato nazionale.

Questi risultati hanno implicazioni per la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti che dovrebbero essere considerate dai clinici per la salvaguardia di pazienti che scelgono di acquistare farmaci tramite internet prodotti da aziende situate all'estero.

Riferimento bibliografico

Veronin MA, Nguyen NT. Comparison of Simvastatin Tablets from the US and International markets via the Internet. Ann Pharmacother 2008; 42: 613-20.

Metilnaltrexone per il trattamento della costipazione da oppioidi in patologie in stadio avanzato

A cura delle Dott.sse Elisa Benetti e Arianna Carolina Rosa

L'uso degli oppioidi nel trattamento del dolore moderato-severo è limitato dall'insorgenza di costipazione, mediata principalmente dai recettori μ gastrointestinali. Diversi lassativi (osmotici, lubrificanti, da contatto e procinetici) sono stati utilizzati nel trattamento della costipazione da oppioidi ma i loro effetti non sono specifici e molti pazienti non rispondono a tali terapie; inoltre, possono causare diarrea o crampi.

Il metilnaltrexone (*) è un antagonista dei recettori μ degli oppioidi che, per la sua struttura ammonica quaternaria e la sua bassa liposolubilità, ha scarse capacità di oltrepassare la barriera ematoencefalica, limitando i suoi effetti alla periferia. La sua co-somministrazione con analgesici oppioidi ne potrebbe prevenire l'effetto costipante, senza interferire con l'azione analgesica e senza scatenare sindrome da astinenza.

Questo studio, di fase III, randomizzato, multicentrico (27 centri in America e Canada), contro placebo, ha valutato la sicurezza e l'efficacia del metilnaltrexone per via sottocutanea nel trattamento della costipazione da oppioidi in pazienti con patologie terminali (cancro incurabile o altre patologie allo stadio terminale) con un'aspettativa di vita ≥ 1 mese.

Tra il 28 Febbraio 2004 e il 16 Ottobre 2005, sono stati arruolati 133 pazienti di età >18 anni (range 34-98, 71 anni in media) che avevano ricevuto analgesici oppioidi per almeno 2 settimane ed un regime stabile di oppioidi e lassativi per almeno 3 giorni prima dell'ingresso nello studio, che presentavano costipazione da oppioidi con meno di 3 evacuazioni durante la settimana precedente e nessuna evacuazione clinicamente significativa nelle 24 h o nelle 48 h precedenti la prima dose.

Criteri di esclusione sono stati: costipazione non dovuta agli oppioidi; ostruzione gastrointestinale meccanica; posizionamento di catetere peritoneale; malattia diverticolare attiva; impaccamento fecale; addome acuto chirurgico e stomia fecale.

Lo studio ha previsto due fasi: la prima, in doppio cieco, in cui i pazienti sono stati randomizzati a metilnaltrexone sc 0,15 mg/kg (n=62) o placebo (n=71) a giorni alterni per 2 settimane. Durante lo studio i pazienti hanno potuto continuare ad assumere lassativi purché a distanza di almeno 4 h dal farmaco. A partire dal giorno 8, nei pazienti che avevano avuto meno di 3 evacuazioni (n=41, 20 nel gruppo metilnaltrexone e 21 in quello placebo) il dosaggio del farmaco poteva essere raddoppiato a 0,30 mg/kg. I due gruppi di trattamento presentavano caratteristiche demografiche ed anamnestiche simili, ma la dose media equivalente di morfina orale era 150 mg/die per il gruppo metilnaltrexone e 100 mg/die per quello placebo; il numero medio di classi di lassativi usate era 2 per entrambi i gruppi.

La seconda fase, della durata di 3 mesi (82 pazienti: 42 trattati con il farmaco e 40 con il placebo), è stata condotta in aperto: i pazienti hanno ricevuto metilnaltrexone sc al bisogno fino ad una somministrazione ogni 24 h; il dosaggio iniziale è stato di 0,15 mg/kg aumentato a 0,30 mg/kg in assenza di evacuazione entro 4 h dall'assunzione o ridotto a 0,075 mg/kg in caso di effetti collaterali.

La sicurezza è stata valutata in un *follow-up* di 30 giorni dall'ultima dose dello studio.

Gli *outcome* primari della fase in cieco sono stati: la percentuale di pazienti con evacuazione entro 4 h dalla prima dose del farmaco e entro 4 h dopo almeno 2 delle prime 4 somministrazioni; la fase in aperto non ha previsto altri *outcome*.

Nel gruppo dei pazienti trattati con metilnaltrexone il 48% vs il 15% nel gruppo placebo, ha avuto evacuazioni entro 4 h dopo la prima dose. Il 52% e l'8% dei trattati rispettivamente con metilnaltrexone e placebo ha evacuato senza l'uso di lassativi entro 4 h dopo almeno 2 delle prime 4 dosi (p<0.001).

La percentuale di risposta è rimasta costante durante la fase in aperto dello studio. Il tempo medio di evacuazione è stato significativamente più breve nel gruppo metilnaltrexone rispetto a quello placebo (6,3 h vs >48 h; $p < 0.001$). Non sono stati osservati segni di astinenza secondo il punteggio della *Modified Himmelsbach Withdrawal scale*, né variazioni dell'analgia. Un numero maggiore di pazienti trattati con metilnaltrexone ha avuto minore difficoltà nell'evacuazione.

Gli eventi avversi hanno interessato il 5% circa dei pazienti di ogni gruppo: dolore addominale, flatulenza, nausea, aumento della temperatura corporea e vertigini sono risultati più frequenti nel gruppo metilnaltrexone; in quello placebo, sono stati riscontrati maggiormente cadute e ipotensione. Sulla base dei *National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria* (CTC; versione 2.0), gli eventi avversi gravi, il più comune dei quali è stato la progressione di neoplasie maligne, si sono manifestati più frequentemente nel gruppo placebo che in quello metilnaltrexone (28% vs 17%). Questi eventi non sono stati correlati, dagli investigatori, al farmaco in studio.

Il metilnaltrexone per via sottocutanea induce rapidamente defecazione in pazienti con patologie in stadio avanzato e costipazione indotta da oppioidi: l'effetto insorge entro 30 min nella metà dei pazienti ed entro 1 h nella maggior parte di questi. Il trattamento non sembra influire sull'analgia centrale né precipitare l'astinenza da oppioidi.

(*) Il metilnaltrexone non è in commercio in Italia; è stato approvato dall'FDA il 27 maggio 2008, mentre l'EMA ha espresso parere positivo per la sua autorizzazione in commercio il 24 aprile 2008.

Conflitto d'interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla Progenics Pharmaceuticals che ha partecipato alla stesura del protocollo, alla raccolta ed analisi dei dati ed ha delegato un consulente per la stesura del manoscritto. Gli autori dichiarano, però, di aver avuto un accesso indipendente ai dati e garantiscono per la loro integrità e completezza; inoltre, hanno avuto piena autonomia nella decisione di pubblicare i risultati dello studio.

L'editoriale di accompagnamento di C Berde e S Nurko, mette in evidenza che, sebbene il metilnaltrexone sia risultato significativamente più attivo del placebo, solo la metà dei pazienti ha avuto evacuazione senza il ricorso a lassativi in entrambe le fasi dello studio. Infatti, sebbene tutti i pazienti hanno ricevuto oppioidi, la principale causa di costipazione nei pazienti che non hanno risposto al farmaco potrebbe essere l'uso di altri farmaci o processi della malattia non dipendenti dai recettori degli oppioidi; inoltre, gli effetti costipanti degli oppioidi possono essere dovuti, non solo ad una azione periferica, ma anche centrale.

Studi condotti su un più ampio campione di popolazione possono essere utili per predire il successo e/o del fallimento del metilnaltrexone in specifici sottogruppi di pazienti, e possono guidare la scelta ad un aggiustamento posologico del farmaco per il singolo paziente.

Riferimenti bibliografici

Thomas J et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332-43.

Berde C, Nurko S. Opioid side effects – mechanism-based therapy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2400-02.

Efficacia e sicurezza del fattore VII attivato ricombinante nell'emorragia cerebrale acuta: studio FAST (Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke Trial)

A cura delle Dott.sse Sandra Sigala e Laura Franceschini

L'emorragia cerebrale è un evento grave, che comporta la perdita del 40% dei pazienti entro 30 giorni mentre la maggioranza di coloro che superano la fase acuta vanno incontro a gravi disabilità. La crescita volumetrica dell'ematoma cerebrale si verifica fino al 70% dei casi valutati con TAC eseguita entro 3 ore dall'inizio della sintomatologia. L'espansione dell'ematoma è un fattore indipendente di morte e disabilità; altri fattori prognostici negativi sono l'età, le dimensioni iniziali dell'ematoma, il punteggio della *Glasgow Coma Scale* (GCS), la localizzazione dell'emorragia infratentoriale o intraventricolare.

Ad oggi, non si dispone di trattamenti efficaci per l'emorragia cerebrale ed è stato ipotizzato che, in considerazione del loro significato prognostico, le dimensioni dell'ematoma possono rappresentare un buon target terapeutico. Sulla base di questa ipotesi, gli autori del presente lavoro avevano pubblicato i risultati di uno studio nel quale paragonavano il trattamento con fattore VII ricombinante (rFVII) a tre diversi dosaggi (40, 80, 160 µg/kg) vs placebo nell'emorragia cerebrale. I risultati hanno dimostrato che il rFVII riduceva la crescita dell'ematoma se somministrato entro 4 ore dall'inizio dei sintomi e aumentava la sopravvivenza con un impatto positivo sull'outcome dei pazienti e sulla morbilità a 90 giorni (*Mayer SA et al. N Engl J Med 2005; 352: 777-85*).

L'attuale lavoro illustra, invece, i risultati di uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco vs placebo, condotto tra Maggio 2005 e Febbraio 2007 in 122 presidi di 22 Paesi (compresa l'Italia), in cui è stato valutato l'effetto della somministrazione di rFVII alle dosi di 20 e 80 µg/kg sulla sopravvivenza e sulle disabilità in seguito ad emorragia cerebrale.

Sono stati considerati eleggibili per l'arruolamento tutti i pazienti di età >18 anni con emorragia intracerebrale documentata alla TAC entro 3 ore dalla comparsa dei sintomi.

Criteri di esclusione erano: un punteggio alla scala di Glasgow <5, l'esecuzione di drenaggio chirurgico nelle 24 ore successive all'evento, un'eziologia traumatica dell'ematoma, malformazioni arterovenose, l'utilizzo di anticoagulanti orali, trombocitopenia o disordini della coagulazione, stati settici e coagulazione intravascolare diffusa, gravidanza, precedenti disabilità (punteggio della scala di *Rankin* modificata (*) precedente all'emorragia cerebrale >2), malattie tromboemboliche.

I pazienti reclutati sono stati randomizzati in tre gruppi ed è stato somministrato rFVIIa 20 µg/kg, rFVIIa 80 µg/kg o placebo, entro un'ora dall'esecuzione della TAC e non più tardi di 4 ore dall'insorgenza dei sintomi. La scelta dei due dosaggi testati in questo studio è stata fatta sulla base dei risultati del precedente studio in cui si valutava il dosaggio ottimale, considerando sia la riduzione dell'ematoma che i rischi di complicanze tromboemboliche. Al momento dell'arruolamento è stata eseguita una valutazione clinica iniziale, ripetuta dopo un'ora e dopo 24 ore dalla somministrazione di farmaco o placebo; i pazienti sono poi stati riesaminati in seconda, terza e quindicesima giornata (o prima in caso di dimissione) e dopo 90 giorni dallo stroke.

I deficit neurologici sono stati quantificati mediante la GCS il cui punteggio va da 15 (normalità) a 3 (coma profondo) e la scala NIHSS (*National Institute of Health Stroke*) che va da 0 (normalità) a 42 (coma con tetraplegia).

L'end point primario era il decesso del paziente o la disabilità grave al novantesimo giorno, definita con un punteggio di 5 o 6 della scala di *Rankin* modificata, che varia tra 0, nessun sintomo a 6, decesso.

Le TAC di follow-up sono state eseguite ad intervalli definiti: 24 e 72 ore dopo la somministrazione del farmaco. Se la TAC 24 ore dopo non era stata eseguita, veniva considerata una TAC eseguita entro le 48 ore. Sono stati calcolati i volumi dell'emorragia intracerebrale, dell'emorragia intraventricolare e dell'edema, la localizzazione intraventricolare e l'edema perilesionale. Questi

parametri sono stati considerati come end point secondari, insieme al punteggio dell'indice di Barthel che valuta l'indipendenza nelle attività di vita quotidiana, all'*Extended Glasgow Outcome Scale*, alla NIHSS, alla *EuroQol scale* e alla *Revised Hamilton Rating Rcale for Depression*.

Sono stati registrati tutti gli eventi avversi fino al giorno novanta, con particolare riferimento a tutti gli eventi riconducibili a complicanze trombotiche.

Sono stati presi in esame un totale di 8886 pazienti con emorragia cerebrale, di cui 841 randomizzati e 821 sottoposti a trattamento. L'età media era 65 anni (62% erano maschi, 69% bianchi, 19% asiatici e 9% neri). La mediana del punteggio GCS era 14 e la media dei punteggi della scala NIHSS era 13. La materia grigia profonda era coinvolta nel 78% dei casi e le regioni lobari nel 22%.

Le caratteristiche di base dei tre gruppi erano sovrapponibili, eccetto che per la localizzazione dell'emorragia, più frequentemente intraventricolare nei gruppi trattati con rFVIIa rispetto al gruppo placebo e in questi due gruppi erano più frequenti alterazioni elettrocardiografiche significative per ipertrofia ventricolare sinistra e un punteggio alla GCS <8 (indicativo di coma). Il volume dell'emorragia era in media 23,2 ml, simile nei tre gruppi.

Dei pazienti arruolati sono state analizzate 794 scansioni TAC e sono emersi i seguenti dati: l'aumento medio dell'emorragia era del 26% nel gruppo placebo contro l'11% dei pazienti trattati con rFVII 80 µg/kg; l'aumento volumetrico dell'ematoma era -3,8 ml in questo gruppo rispetto al placebo (95% CI 6.7-0.9; p=0.009) e l'aumento di volume dell'emorragia cerebrale era -2,6 ml rispetto al placebo per i pazienti con rFVII 20 µg/kg (5.5-0.3: p=0,08). Per quanto riguarda l'edema perilesionale non sono state riscontrate differenze significative nei tre gruppi.

Anche i risultati riguardanti la mortalità a tre mesi erano sovrapponibili nei tre gruppi (circa 20%) così come l'indice di Barthel e il punteggio di Rankin. Il punteggio NIHSS era minore nel gruppo dei pazienti con rFVIIa 80 µg/kg.

La frequenza di eventi avversi gravi a carattere tromboembolico era simile nei tre gruppi; le complicanze trombotiche arteriose erano più frequenti del 5% nei pazienti trattati con rFVIIa 80 µg/kg rispetto al placebo. Gli autori hanno ipotizzato che i fattori di rischio per l'aumentata frequenza di eventi tromboembolici potessero essere l'età, il precedente impiego di antiaggreganti ma non il trattamento con rFVIIa.

I risultati ottenuti con questo studio contrastano nettamente con quelli ottenuti precedentemente dagli stessi autori, nei quali si osservava una riduzione della mortalità del 38% nei pazienti trattati con rFVII. Viene ipotizzato che la discrepanza dei risultati possa essere attribuita a bias dovuti ad una randomizzazione non bilanciata, agli effetti trombotici in seguito alla somministrazione di rFVIIa, all'inclusione di pazienti molto anziani. Esiste, invece, una netta concordanza nei dati sulla frequenza di eventi trombotici in seguito alla somministrazione di rFVIIa. Dato che il profilo di sicurezza del farmaco studiato si è rivelato simile a quello del precedente studio di fase 2b, gli autori ritengono che la mancanza di benefici del trattamento in esame non possa essere attribuita alle complicanze legate al rFVIIa; piuttosto, potrebbero avere una piccola parte in causa gli sbilanciamenti della randomizzazione che hanno portato ad avere gruppi con importanti caratteristiche di base non omogenee.

In conclusione, alla luce dei risultati ottenuti, gli autori affermano che il trattamento precoce con rFVIIa riduce significativamente le dimensioni dell'ematoma cerebrale ma non conferma l'end point primario non influenzando positivamente né la mortalità, né la disabilità dei pazienti sopravvissuti dopo emorragia cerebrale.

(*) La scala di Rankin (1956) fornisce una valutazione standardizzata degli esiti dell'ictus cerebrale. Modificata successivamente, è una scala di disabilità che consta di 6 diversi gradi, con un punteggio che va da 0 a 5. A volte viene aggiunta un'ulteriore categoria, punteggio 6, per i pazienti

che sono deceduti. La scala di Rankin è stata ampiamente utilizzata sia nella prevenzione secondaria, sia nei trials clinici per l'ictus acuto, inclusi la maggior parte dei trial sulla trombolisi.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea l'importanza delle dimensioni dell'ematoma come fattore prognostico indicando quindi, in accordo con gli autori dello studio, il volume della raccolta ematica come un possibile target terapeutico valido. Commenta poi i risultati dello studio attribuendo una certa rilevanza agli squilibri nelle caratteristiche di base dei tre gruppi in esame dovuti alla randomizzazione. In considerazione della complessità di trattamento di questa patologia viene inoltre suggerita l'adozione di una strategia integrata su più fronti, che comprenda tutti i fattori coinvolti nell'eziologia dell'emorragia cerebrale.

Riferimento bibliografico

Mayer A et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N. Engl. Med 2008; 358: 2127-37.

EPIC (ERBITUX Plus Irinotecan for Metastatic Colorectal Cancer): studio di fase III su cetuximab più irinotecan dopo fallimento di fluoropirimidine e oxaliplatino in pazienti con cancro metastatico del colonretto

A cura delle Dott.sse Valentina Boscaro e Sara Castiglia

Il trattamento del cancro metastatico del colon-retto (mCRC) si è evoluto nell'ultimo decennio; i pazienti che ricevono irinotecan, oxaliplatino e 5-fluorouracile (FU) hanno i migliori outcome (sopravvivenza media circa 21 mesi). Le terapie biologiche forniscono ulteriori miglioramenti, in particolare i farmaci rivolti verso il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) sono efficaci in pazienti refrattari a FU, irinotecan e oxaliplatino.

Lo studio EPIC è stato disegnato per determinare se l'aggiunta del cetuximab (Erbix), immunoglobulina monoclonale chimerica verso EGFR, ad irinotecan come terapia di seconda linea (fallimento di una precedente terapia con fluoropirimidine e oxaliplatino) potesse prolungare la sopravvivenza in pazienti irinotecan-naive con mCRC esprimente EGFR.

Si tratta di uno studio di fase III, in aperto, condotto tra maggio 2003 e febbraio 2006, in cui i pazienti (n=1298), arruolati in 221 centri (tra cui alcuni italiani), sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a cetuximab + irinotecan (n=648) o irinotecan da solo (n=650); la monoterapia con irinotecan (ogni 3 settimane) è stata scelta come comparatore, perché unico regime terapeutico con irinotecan approvato da FDA ed EMEA quando lo studio è stato progettato.

I criteri di inclusione sono stati: mCRC documentato istologicamente, misurabile bidimensionalmente (≥ 1 tumore con un diametro ≥ 20 mm e l'altro ≥ 10 mm), con evidenza immunoistochimica di espressione di EGFR; fallimento (progressione della malattia/interruzione per tossicità) entro 6 mesi dall'ultima dose della terapia di prima linea con fluoropirimidina e oxaliplatino. Sono stati esclusi pazienti trattati precedentemente con irinotecan o farmaci anti-EGFR e inclusi quelli trattati con bevacizumab.

I pazienti assegnati al braccio irinotecan + cetuximab ricevevano una dose iniziale di cetuximab di 400 mg/m² (2h ev) e poi di 250 mg/m² (1h ev) settimanalmente, con premedicazione antistaminica. In entrambi i gruppi, l'irinotecan veniva somministrato ogni 3 settimane alla dose di 350 mg/m² (90 min ev), ridotta a 300 mg/m² in pazienti di età ≥ 70 anni, con ECOG PS di 2 o con precedente radioterapia pelvica-addominale; nel braccio con cetuximab, l'irinotecan veniva somministrato 1h dopo la fine dell'infusione del primo farmaco. La terapia è stata interrotta in caso di progressione della malattia o di tossicità inaccettabile (per il cetuximab ipersensibilità di grado 3/4, per entrambi tossicità non ematologica di grado 4); in caso di reazioni di ipersensibilità di grado 1/2 veniva dimezzata la velocità di infusione del cetuximab, mentre per neutropenia di grado 3/4,

trombocitopenia, febbre neutropenica, diarrea e vomito/nausea di grado 3 si riduceva la dose di irinotecan e/o cetuximab.

Le caratteristiche demografiche e cliniche sono state simili nei due gruppi.

L'end point primario è stato l'*overall survival* (OS); gli end point secondari sono stati il *progression-free survival* (PFS), il tasso di risposta (RR) e la qualità della vita (QOL); la progressione della malattia era definita come incremento del 25% della lesione più piccola registrata, progressione di lesioni non misurabili o comparsa di nuove lesioni. La valutazione del *follow up* è stata condotta 6 settimane dopo il completamento della terapia.

La durata media della terapia è stata maggiore per il gruppo cetuximab + irinotecan (14 e 13,1 vs 9,9 settimane irinotecan da solo). La riduzione della dose di irinotecan è stata più frequente nel braccio cetuximab + irinotecan (43,7% vs 36,2%), soprattutto per la tossicità gastrointestinale (13,2% vs 9,5%) e ematologica ritardata (12,5% vs 9,7%). La dose di cetuximab è stata ridotta in 129 pazienti (20,2%), tra cui 28 pazienti (4,4%) per la tossicità cutanea.

Alla fine dello studio, 203 pazienti del gruppo cetuximab + irinotecan (31,3%) e 221 del gruppo irinotecan (34,0%) erano vivi. L'OS era comparabile tra i due gruppi: 10,7 mesi per cetuximab + irinotecan e 10,0 mesi per irinotecan; i dati sulla sopravvivenza potrebbero essere mal interpretati a causa della terapia post-studio, non limitata dal protocollo: il 46,9% dei pazienti trattati con irinotecan hanno ricevuto il cetuximab.

Il cetuximab ha migliorato significativamente il PFS (4,0 vs 2,6 mesi, $p \leq 0,0001$), con riduzione del rischio di progressione del 31%. L'RR è stato del 16,4% e del 4,2% rispettivamente per il gruppo cetuximab + irinotecan e per quello irinotecan ($p < 0,0001$); 9 pazienti a cui è stata somministrata la terapia di combinazione hanno avuto una risposta completa vs 1 paziente trattato con la monoterapia. Il tempo medio di risposta (2,5 vs 2,7 mesi) e la durata media di risposta (5,7 vs 5,5 mesi) non differivano tra i due gruppi. La superiorità dell'associazione è stata evidenziata anche in sottogruppi in base all'età (< 65, ≥ 65 anni), sesso, razza.

La terapia con cetuximab + irinotecan si è dimostrata significativamente più efficace della monoterapia nel mantenimento della QOL, valutata come *status* di salute globale ($p = 0,05$).

Il cetuximab non ha esacerbato la tossicità dell'irinotecan, eccetto per rash acneiformi e diarrea. A 30 giorni dalla fine dell'ultimo trattamento, 97 pazienti sono morti, 57 (8,9%) nel gruppo cetuximab + irinotecan e 40 (6,4%) nel gruppo irinotecan; 7 morti (rispettivamente 5 e 2) sono state attribuite alla tossicità dei farmaci in studio.

La neutropenia e la diarrea sono state le reazioni avverse gravi più comuni in entrambi i bracci, ma più frequenti nel gruppo trattato con la combinazione. Il 76% dei pazienti appartenenti al braccio cetuximab + irinotecan ha manifestato rash acneiformi, gravi nell'8% dei casi; l'ipomagnesemia e altri squilibri elettrolitici sono stati più frequenti nel gruppo irinotecan + cetuximab (33,8% vs 8,4%), ma con pochi casi gravi (3,3% vs 0,4%).

L'interruzione della terapia per tossicità da farmaci è stata simile nei due bracci (cetuximab + irinotecan 6,5% vs irinotecan 4,8%). L'ospedalizzazione per tossicità gastrointestinale (15,4% vs 12,6%) ed ematologica (9,7% vs 7,9%) è stata leggermente più frequente nel gruppo dei soggetti trattati con la terapia di combinazione. Sono tuttavia necessari ulteriori accertamenti per stabilire se questo incremento della tossicità sia dovuto al solo cetuximab o ad una dose cumulativa più alta di irinotecan nell'associazione.

In conclusione lo studio EPIC, il più grande studio sull'efficacia e sicurezza del cetuximab aggiunto a irinotecan dopo fallimento del protocollo FOLFOX, ha dimostrato che l'aggiunta di cetuximab rallenta la progressione della malattia, migliora la frequenza di risposta e la qualità della vita.

L'*overall survival* era simile nei due gruppi, probabilmente per il grande numero di pazienti del braccio irinotecan trattati poi con cetuximab: in un recente studio di fase III (NCIC-017 – Jonker DJ

et al. *New Engl J Med* 2007, 357: 2040-48) si è infatti osservato che il cetuximab aumenta significativamente la sopravvivenza in pazienti trattati precedentemente con fluoropirimidine, irinotecan e oxaliplatino.

I risultati dello studio EPIC supportano l'inserimento del cetuximab nel gruppo di farmaci per il trattamento di mCRC, ma sono necessari ulteriori studi per meglio definirne un uso ottimale.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Sobrero AF. et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26: 2311-19.

Regime terapeutico "Class sparing" per il trattamento iniziale dell'infezione da HIV-1: AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

Nella terapia iniziale dell'infezione da HIV-1, le attuali linee guida raccomandano l'utilizzo di efavirenz (inibitore non nucleosidico della transcriptasi inversa-NNRTI) o ritonavir (inibitore delle proteasi) in associazione a due inibitori nucleotidici della transcriptasi inversa (NRTI). Queste raccomandazioni sono dettate dall'opinione di esperti e dai risultati di trial clinici, ma non sono stati effettuati confronti "testa a testa" tra questi due regimi.

Sebbene gli NRTI siano inclusi in tutti gli schemi terapeutici raccomandati, gli effetti avversi legati al loro utilizzo, soprattutto la lipodistrofia associata all'assunzione di analoghi timidinici, ha suscitato interesse per gli schemi terapeutici che non contemplino l'utilizzo di NRTI.

L'obiettivo dello studio era confrontare l'efficacia virologica, la risposta immunologica, gli effetti collaterali e le complicanze metaboliche della terapia con efavirenz + 2 NRTI rispetto a lopinavir-ritonavir + 2 NRTI o a lopinavir-ritonavir + efavirenz.

In questo studio, multicentrico, di fase III, randomizzato, in aperto, sono stati arruolati, tra gennaio 2003 e maggio 2004, 753 pazienti con età ≥ 13 anni (80% di sesso maschile e 64% non bianchi), naive alla terapia antiretrovirale e randomizzati ad uno dei seguenti tre regimi terapeutici:

- Efavirenz 600 mg 1 volta/die + 2 NRTI (gruppo efavirenz)
- Lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg 2 volte/die + 2 NRTI (gruppo lopinavir-ritonavir)
- Lopinavir 533 mg e ritonavir 133 mg 2 volte/die + efavirenz 300 mg 1 volta/die (gruppo NRTI-sparing).

Gli NRTI utilizzati sono stati lamivudina al dosaggio di 300 mg 1 volta/die o 150 mg 2 volte/die associata ad uno degli altri tre agenti: zidovudina 300 mg 2 volte/die, stavudina 100 mg 1 volta/die (per i pazienti con peso ≤ 60 kg alla dose di 75 mg 1 volta/die) o tenofovir disoproxil fumarato 300 mg 1 volta/die. Nel corso dello studio non è stato consentito di modificare l'NRTI assunto.

In ognuno dei tre gruppi la mediana dei livelli di linfociti T-CD4⁺ era di 191 cell/mm³ e la mediana dei livelli di HIV-1 RNA di 4.8 log₁₀ copie/ml.

Il follow-up mediano è stato di 112 settimane; hanno completato lo studio 589 dei 753 pazienti inizialmente arruolati. Gli outcome primari dello studio erano la riduzione della carica virale (definita come riduzione dell'HIV RNA di 1 log₁₀ o livelli di linfociti T-CD4⁺ non inferiori a 200 cell/mm³ entro la settimana 32) ed il fallimento terapeutico (definito come la quota di abbandono della terapia dovuta o all'insuccesso terapeutico o alla comparsa di effetti avversi).

Il tempo di riduzione della carica virale è risultato maggiore nel gruppo efavirenz rispetto al gruppo lopinavir-ritonavir (p=0.006), ma non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento ed il gruppo NRTI sparing (rispettivamente, p=0.49 e p=0.13).

Per quanto riguarda la risposta alla terapia alla settimana 96, la percentuale di pazienti con meno di 50 copie/ml di HIV-1 RNA era dell'89% nel gruppo efavirenz, 77% nel gruppo lopinavir-ritonavir e 83% nel gruppo NRTI-sparing ($p=0.003$ per il confronto fra il gruppo efavirenz e lopinavir-ritonavir). Un sostanziale incremento nella conta dei CD4+ è stata osservata in tutti e tre i bracci di trattamento.

Hanno interrotto la terapia 95 dei 250 pazienti del gruppo efavirenz (38%), 127 dei 253 del gruppo lopinavir-ritonavir (50%) e 108 dei 250 pazienti del gruppo NRTI-sparing (43%). Non è stata evidenziata alcuna differenza significativa tra i tre gruppi relativamente al tempo di sospensione a causa degli effetti avversi. Si sono verificati 19 decessi di cui solo 1 è sembrato essere correlabile alla terapia (il paziente era assegnato al gruppo NRTI-sparing ed è deceduto per danno epatotossico alla settimana 14). L'aumento del grasso a livello degli arti è stato maggiore nel gruppo NRTI-sparing rispetto agli altri due gruppi. Non ci sono state differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'evoluzione ad AIDS nei tre gruppi (4-6% dei pazienti trattati). Nei pazienti trattati con regime NRTI-sparing c'è stata una maggior incidenza di segni e sintomi di grado 3 e 4 ($p\leq 0.01$) soprattutto ipertrigliceridemia.

La riduzione della carica virale e le mutazioni virali causa di resistenza alla terapia erano più frequenti nel gruppo NRTI-sparing che negli altri due gruppi ($p\leq 0.01$).

Alla luce dell'analisi statistica dei dati raccolti, gli autori hanno concluso che gli NRTI non sono farmaci necessari per una terapia antiretrovirale efficace, anche se l'ipertrigliceridemia e la resistenza alla terapia associata all'utilizzo di inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa potrebbero attenuare l'entusiasmo per il loro utilizzo routinario. Comunque, i dati supportano la possibilità dell'utilizzo di una terapia combinata efavirenz-lopinavir-ritonavir quando le opzioni terapeutiche sono limitate come, per esempio, in caso di intolleranza agli NRTI.

L'editoriale di accompagnamento al lavoro, pur sottolineando i limiti dello studio, come per esempio la differenza tra la popolazione valutata e quella generale HIV+ o l'utilizzo di formulazioni in compresse (che possono produrre concentrazioni plasmatiche più consistenti e a causare meno effetti collaterali) piuttosto che le capsule disponibili in commercio, ribadisce l'interesse per il lavoro pubblicato.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Riddler SA. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 15; 358: 2095-106.

Hirschel B, Calmy A. Initial treatment for HIV infection — an embarrassment of riches. *N Engl J Med* 2008; 15; 358: 2170-72.

Variazioni genetiche comuni della triptofano-idrossilasi-2 cerebrovascolare e risposta al trattamento antidepressivo

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

La variabilità genetica del sistema serotoninergico può predire la risposta ai farmaci antidepressivi. Diversi polimorfismi del gene che codifica la triptofano idrossilasi cerebrale (TPH2), enzima che catalizza la prima reazione, velocità limitante, della sintesi della serotonina, sono stati associati alla suscettibilità a patologie psichiatriche.

Gli autori hanno ipotizzato che i polimorfismi di TPH2, che possono causare differenze nella biosintesi e nella concentrazione di serotonina, possano modulare gli effetti del trattamento antidepressivo. Hanno quindi analizzato la correlazione tra 10 polimorfismi a singolo nucleotide

(SNP) del gene TPH2 e la risposta alla terapia in 182 pazienti con depressione maggiore: 4 SNP presenti nei 5 maggiori aplotipi TPH2 (rs7969998, rs10879346, rs1487278, rs17722134) e 6 clinicamente rilevanti secondo studi precedenti: 2 nella regione codificante, risultanti in sostituzione aminoacidiche, P206S (rs17110563) e R441H, tre, rs4570625, rs11178997, rs11178998, nel promotore e nella regione 5'-UTR, uno nell'introne 5, rs1386494 (Zill P et al. *Mol Psychiatry* 2004, 9: 1030-36; Zill P et al. *Biol Psychiatry* 2004, 56: 581-86; Zhou Z et al. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62: 1109-18; Zhang X et al. *Neuron* 2005, 45: 11-16).

I pazienti sono stati arruolati tra 262 soggetti ricoverati per depressione maggiore in tre cliniche psichiatriche di Berlino. La diagnosi di depressione maggiore doveva essere confermata attraverso la *Mini International Neuropsychiatric Interview* e da un punteggio minimo di 8 nella *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D). Criteri di esclusione sono stati: etnia non caucasica, depressione associata a disturbi della personalità, abuso di sostanze o alcol, patologie mentali organiche.

L'end point primario dello studio è stato l'efficacia della terapia in relazione al genotipo TPH2, espressa come numero di *responder*; l'end point secondario è stato il grado di risposta alla terapia, valutato come riduzione percentuale del punteggio HAM-D dopo 3 settimane di terapia. Un *non responder* è definito come paziente con riduzione dello *score* HAM-D inferiore al 50%, in accordo con le linee guida per il trattamento della depressione unipolare della *World federation of societies of biological psychiatry*.

I pazienti sono stati classificati in base al farmaco somministrato, non indicato dal protocollo di studio: mirtazapina (n=72), SSRI (n=79), triciclici (n=23), venlafaxina (n=32), associazione tra questi farmaci (n=47), altri (n=9); non ci sono state differenze significative nella risposta al trattamento nei gruppi. 149 pazienti (81,4%) ricevevano anche sedativi e ipnotici, soprattutto benzodiazepine, e 73 (40%) ricevevano altri farmaci, analgesici, antidiabetici, antiipertensivi e antiulcera, nessuno dei quali è un induttore o un inibitore in grado di modificare la farmacocinetica degli antidepressivi.

La riduzione media del punteggio HAM-D dopo 3 settimane di terapia è stata del 45,22%; 84 pazienti (46%) sono stati considerati *responder*.

Solo un paziente era eterozigote per P206S e non ha risposto alla terapia; il dato non è sufficiente per trarre conclusioni statisticamente rilevanti.

Gli SNP per cui è stata rilevata una correlazione con la risposta terapeutica sono stati rs10879346, rs1487278, rs4570625 e rs1386494; l'associazione maggiormente significativa è quella con rs10879346: l'allele C di questo polimorfismo è overespresso nei *responder* (73,8%) rispetto ai *non-responder* (53,1%, $p=0,003$).

La variante rs10897346 ha mostrato un valore predittivo maggiore: i soggetti definiti *carriers of null C-alleles* hanno un rischio 2,6 volte superiore di mancata risposta a qualsiasi farmaco somministrato, statisticamente significativo nel gruppo trattato con SSRI. Anche l'analisi di regressione multipla (fattori demografici, caratteristiche della patologia e del trattamento) ha confermato che il polimorfismo rs10879346 è un fattore indipendente per predire la risposta agli antidepressivi. Questa variante è collegata con il polimorfismo funzionale Pro312Pro silente, che è noto influenzare l'espressione di TPH2 e potrebbe influenzare la sintesi cerebrale di serotonina.

Rimane da confermare sperimentalmente se gli effetti delle varianti rs10879346 e Pro312Pro sulla risposta agli antidepressivi siano estendibili anche a altre etnie oltre la caucasica.

In conclusione, questi dati suggeriscono una correlazione tra il polimorfismo genetico di TPH2 e la risposta agli antidepressivi. Rs10879346, collegato al polimorfismo Pro312Pro, potrebbe essere un *marker* farmacogenetico della risposta a questi farmaci.

Riferimento bibliografico

Tzvetkov MV. et al. Common genetic variations in human brain-specific tryptophan hydroxylase-2 and response to antidepressant treatment. *Pharmacogenetics and Genomics* 2008, 18: 495-506.

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

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

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Patrizia Berto (Università di Padova, Presidente PBE consulting Verona) Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Sara Castiglia (Università di Torino) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: sif@unito.it

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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 (sif@unito.it), 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.