IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

BG-12* o glatiramer nella sclerosi multipla: Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis (CONFIRM) trial di Fase 3 contro placebo

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/129122 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)

12 October 2024

SIF – Farmaci in evidenza
Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 112 del 15.11.2012

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Abiraterone acetato per il trattamento del carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione: analisi finale dei risultati dello studio di fase III COU-AA-301 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo
- BG-12* o glatiramer nella sclerosi multipla: *Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis* (CONFIRM) *trial* di Fase 3 contro placebo
- Durata ottimale della doppia terapia antiaggregante piastrinica in seguito ad impianto di stent coronarico medicato: risultati di una metanalisi.
- Prasugrel verso clopidogrel per le sindromi coronariche acute senza rivascolarizzazione
- Esposizione agli antibiotici e sviluppo di IBD tra i bambini: un studio di coorte basato sulla popolazione
- Farmacocinetica del paracetamolo e dei suoi metaboliti nelle donne durante e dopo il parto
- E' possibile il ripetersi di ideazioni o comportamenti suicidari durante un secondo ciclo di trattamento con antidepressivi? Un'analisi a posteriori basata sullo studio STAR*D
- Supplementazioni di Vitamina D sotto inchiesta: verdetto incerto
- Terapia di induzione e mantenimento con ustekinumab in pazienti affetti da malattia di Crohn refrattaria al trattamento con inibitori del TNF

Abiraterone acetato per il trattamento del carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione: analisi finale dei risultati dello studio di fase III COU-AA-301 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La terapia di deprivazione androgenica rappresenta il trattamento standard per i pazienti affetti da carcinoma della prostata in stadio avanzato. Il tempo di sopravvivenza medio dopo chemioterapia è generalmente meno di 2 anni nei pazienti con malattia metastatica. I pazienti con cancro della prostata resistente alla castrazione sono spesso sottoposti a terapia ormonale secondaria (es. antiandrogeni, glucocorticoidi, estrogeni e ketoconazolo). Il docetaxel è la prima terapia antitumorale sistemica che ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza complessiva dei pazienti affetti da tale carcinoma, anche se inevitabilmente tali pazienti vanno comunque in progressione.

Abiraterone acetato è un inibitore molto potente e selettivo della biosintesi androgenica, in quanto blocca in maniera irreversibile l'enzima CYP17, cruciale nella biosintesi del testosterone e degli estrogeni. Tale inibizione determina livelli non rilevabili di androgeni a livello ematico e a livello del tessuto tumorale, con rallentamento della crescita tumorale sia nei pazienti mai sottoposti a chemioterapia che precedentemente sottoposti a chemioterapia.

Lo studio clinico COU-AA-301 di fase III ha confrontato i benefici ottenuti dal trattamento con abiraterone acetato più prednisone in uomini adulti affetti da carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione medica precedentemente trattati con docetaxel rispetto a quelli ottenuti dal trattamento con placebo più prednisone.

Lo studio clinico di fase III, randomizzato, internazionale, in doppio cieco e controllato con placebo è stato condotto dal 8 maggio 2008 al 28 luglio 2009 presso 147 Centri di 13 Paesi differenti, dove sono stati arruolati pazienti con carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione (confermato da esame istologico o citologico) dopo chemioterapia con docetaxel o un massimo di 2 pregresse chemioterapie. I pazienti erano, inoltre, eleggibili se presentavano aumento progressivo dell'antigene prostatico specifico (PSA) secondo i criteri del *Prostate Cancer Working Group* (PCWG) o progressione radiografica a livello dei tessuti molle o osseo con o senza aumento del PSA; deprivazione androgenica in corso per mantenere i livelli ematici di testosterone inferiori a 50 ng/dL; indice della qualità di vita (performance status) secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)* inferiore a 2 e dati di laboratorio ematologici e chimici secondo criteri predefiniti, tra cui livelli di albumina maggiori di 3,0 g/L.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere abiraterone acetato 1 g/1 volta al giorno (gruppo abiraterone) o placebo 1 volta al giorno (gruppo placebo), entrambi in associazione con prednisone 5 mg/2 volte al giorno. La randomizzazione è stata eseguita secondo il metodo a blocchi permutati. I pazienti sono stati stratificati in base all'indice della qualità di vita dell'ECOG (0-1 *vs* 2); all'episodio di dolore più intenso nelle ultime 24 h secondo il *Brief Pain Inventory-Short form*** (BPI-SF; 0-3 se assente vs 4-10 se presente); al numero di precedenti regimi chemioterapici (1 vs 2) e al tipo di progressione della malattia (solo PSA *vs* progressione radiografica con o senza aumento del PSA).

L'*end point* primario ha riguardato la sopravvivenza complessiva, data dal tempo intercorso dalla randomizzazione al decesso per qualsiasi causa e valutata sulla popolazione in studio "intention-to-treat", mentre gli *end points* secondari hanno riguardato la percentuale di pazienti che raggiungeva una riduzione del PSA del 50% o più rispetto al valore iniziale confermato dopo ≥ 4 settimane, il tempo di progressione del PSA (TTPP), dato da un incremento del 25% oltre il valore di PSA più basso e la sopravvivenza libera da progressione radiografica, definita come progressione della malattia a livello del tessuto molle secondo i criteri modificati del *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST)***.

Per l'analisi finale, erano necessari 1158 pazienti per calcolare un *HR* di 0,80 con una potenza del 85% (*long-rank test*) e un livello di significatività dello 0,05%. E' stata prevista, inoltre, una sopravvivenza media di 15 mesi nel gruppo abiraterone e 12 mesi nel gruppo placebo. Lo studio ha richiesto un totale di 797 eventi fatali. E' stata, inoltre, prevista un'analisi ad interim al raggiungimento di 534 decessi (67% dei 797 eventi fatali totali) e un'analisi finale al raggiungimento dei 797 casi.

Un totale di 1195 pazienti sono stati randomizzati a ricevere abiraterone acetato più

prednisone (n=797) o placebo più prednisone (n=398). L'analisi ad interim è stata condotta al raggiungimento di 552 eventi fatali con un follow-up medio di 18,8 mesi (10,9-14,4). Da tale analisi, è emerso che la sopravvivenza media nei pazienti in trattamento con abiraterone più prednisone era di 14,8 mesi rispetto a 10,9 mesi nei pazienti trattati con placebo più prednisone. Sulla base di tale risultato, il 25 agosto del 2010 il Comitato Indipendente per la Valutazione dei Dati (*Independent Data Monitoring Committee, IDMC*) ha richiesto che il protocollo dello studio venisse emendato al fine di permettere ai pazienti rimanenti del gruppo placebo di ricevere il trattamento con abiraterone acetato, se vi erano le condizioni prespecificate per il trattamento incrociato (crossover).
L'analisi finale è stata condotta (*cutoff*=20 settembre 2010) al raggiungimento di 775 eventi fatali (97% dei casi fatali prespecificati) con un follow-up medio di 20,2 mesi (18,4-22,1) (prima che i pazienti passassero dal trattamento placebo al trattamento con abiraterone acetato – trattamento crossover, secondo emendamento). Tutti i pazienti arruolati nello studio erano stati precedentemente sottoposti ad un regime chemioterapico con docetaxel, con il 30% (n=239 su 797) dei pazienti nel gruppo abiraterone e il 31% (n=123 su 398) dei pazienti nel gruppo placebo trattati con due linee chemioterapiche differenti. Prima dell'arruolamento, molti pazienti [559 (70%) dei pazienti nel gruppo abiraterone e 273 (69%) dei pazienti nel gruppo placebo] presentavano progressione radiografica con o senza progressione del PSA. Nel 90% (n=1066) dei casi i pazienti avevano metastasi ossee [709 (89%) dei pazienti nel gruppo abiraterone e 357 (90%) dei pazienti nel gruppo placebo]. Al momento dell'analisi finale, 125 (16%) pazienti nel gruppo abiraterone e 18 (5%) pazienti nel gruppo placebo erano ancora in studio. La durata media di esposizione al trattamento e il numero di cicli chemioterapici eseguiti erano maggiori nel gruppo abiraterone [7,4 mesi (0,2-25,6) e 8 cicli (1-28)] piuttosto che nel gruppo placebo [3,6 mesi (0,1-24,9) e 4 cicli (1-27)].
La sopravvivenza media complessiva è stata di 15,8 mesi (IC 95%: 14,8-17,0) nel gruppo abiraterone in confronto a 11,2 mesi nel gruppo placebo (IC 95%: 10,4-13,1) [HR 0,74; IC 95%: 0,64-0,86; p<0,0001). Tutti gli altri *endpoint* di efficacia esaminati (tempo di progressione del PSA, sopravvivenza libera da progressione radiografica, percentuale di pazienti che raggiungeva una riduzione del PSA, risposta obiettiva valutata secondo i criteri RECIST) sono risultati migliori nel gruppo abiraterone rispetto al gruppo placebo.
La durata media di pregressa esposizione al docetaxel era di 5,3 mesi nel gruppo abiraterone e 5,0 mesi nel gruppo placebo. La sopravvivenza media complessiva è risultata significativamente più lunga nel gruppo abiraterone che nel gruppo placebo, indipendentemente se misurata dalla prima o dall'ultima dose di docetaxel o dal motivo della sospensione del trattamento con docetaxel. Non vi è stata alcuna differenza significativa tra la sopravvivenza media complessiva nel gruppo abiraterone e nel gruppo placebo per i pazienti trattati con docetaxel per meno di 3 mesi, mentre tale sopravvivenza è risultata significativamente maggiore nel primo gruppo per i pazienti con un trattamento > 3 mesi.
In entrambi i gruppi, la percentuale di pazienti che, dopo un lungo follow-up, ha manifestato reazioni avverse di grado 3-4 o anomalie nei dati di laboratorio è rimasta simile a quanto osservato nell'analisi ad interim. Come atteso, gli eventi avversi da mineralcorticoidi associati all'abiraterone acetato si sono verificati in misura maggiore rispetto al gruppo placebo, così come episodi di ritenzione o edema, ipopotassiemia e patologie cardiache. Gli eventi cardiaci più frequenti hanno riguardato la tachicardia di grado 1-2 e la fibrillazione atriale di grado 3 o inferiore. L'incidenza di eventi avversi associati al trattamento è risultata simile in entrambi i gruppi: 610 (77%) nel gruppo abiraterone e 305 (77%) nel gruppo placebo. E' stata determinata altresì una percentuale simile di pazienti che è andata incontro a decesso per insorgenza di eventi avversi [105 (13%) nel gruppo abiraterone e 61 (16%) nel gruppo placebo]. Meno del 20% dei pazienti, in entrambi i gruppi, ha sospeso il trattamento a causa di eventi avversi [105 (13%) nel gruppo abiraterone e 71 (18%) nel gruppo placebo], così come meno del 10% l'ha sospeso per eventi avversi gravi o che hanno richiesto ospedalizzazione [73 (9%) nel gruppo abiraterone e 28 (7%) nel gruppo placebo].

Lo studio COU-AA-301 ha confermato che l'associazione abiraterone più prednisone migliora in maniera significativa la sopravvivenza complessiva nei pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico e resistente alla castrazione, rispetto al placebo più prednisone. Il trattamento in studio ha, inoltre, mostrato un profilo di sicurezza caratterizzato da eventi avversi più facilmente gestibili e di gravità inferiore rispetto alle classiche terapie citotossiche.

I risultati ottenuti suggeriscono, inoltre, che i benefici derivanti dal trattamento con abiraterone vs placebo sono indipendenti dalla precedente esposizione al docetaxel. Secondo gli autori, un limite dello studio è stato l'esclusione dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico e resistente alla castrazione con differenziazione neuroendocrina o di quelli precedentemente trattati con ketoconazolo. Ad ogni modo, gli autori sono dell'opinione che i benefici derivanti dal trattamento con abiraterone più prednisone dipendono anche dal fatto che, a differenza dei trattamenti alternativi disponibili, tale terapia è somministrata per via orale e non in ambiente ospedaliero con conseguente vantaggio sia per il paziente che per la equipe medica.
Nell'editoriale di accompagnamento, l'autore ha sottolineato che questo ampio trial clinico (n=1195) fornisce prove convincenti dell'importanza del segnale androgenico nel carcinoma della prostata, anche dopo chemioterapia. Inoltre, nonostante l'aumento della sopravvivenza media complessiva e la riduzione del rischio di morte (HR 0,74; IC 95%: 0,64-0,86) misurati nello studio COU-AA-301, sembra vi sia una minima differenza nella sopravvivenza complessiva a 2 anni in entrambi i gruppi. Inoltre, non è ancora noto se la terapia con abiraterone acetato possa compromettere l'efficacia di eventuali terapie successive. Diversi studi, seppur di piccole dimensioni, hanno osservato una riduzione dell'attività di docetaxel e ketoconazolo dopo terapia con abiraterone. Ulteriori studi sono, infine, necessari allo scopo di indagare i vantaggi derivanti dalla possibile associazione tra abiraterone e altri farmaci, come enzalutamide.

Parole chiave: abiraterone acetato, carcinoma della prostata, metastatico resistente alla castrazione, RCT.

Conflitti d'interesse: Alcuni autori sono consulenti di diverse aziende farmaceutiche. Lo studio COU-AA-301 è stato, inoltre, sponsorizzato da Janssen Research & Development.

Riferimento bibliografico:
Fizazi K, et al; for the COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2012 Oct;13(10):983-992.
Sonpavde G. Abiraterone acetate for metastatic prostate cancer. Lancet Oncol. 2012 Oct;13(10):958-9.

Note:
** La scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è usata per la valutazione del grado di progressione della malattia e dell'influenza della malattia sulla capacità del paziente di svolgere le quotidiane attività. Tale scala va da 0 a 5, in cui 0 indica che il paziente è attivo, 1 che non è in grado di svolgere attività impegnative ma può ancora svolgere lavori di natura leggera o sedentaria, 2 che è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività, 3 che è in grado solo di prendersi cura di sé, 4 che è completamente disabile, 5 che è morto.*
*** Il Brief Pain Inventory-Short form è probabilmente uno degli strumenti più diffusi per la valutazione del dolore da cancro. E costituito da 15 quesiti che indagano la presenza di dolore nelle 24 ore precedenti, la sua localizzazione, l'intensità, il sollievo e l'interferenza dell'esperienza dolorosa con la qualità di vita (7 aree di attività psicosociali e fisiche). Utilizza principalmente scale di valutazione numeriche da 0 a 10.*
**** I criteri del Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) distinguono le lesioni neoplastiche in misurabili e non misurabili. La valutazione delle modifiche cui vanno incontro le lesioni tumorali nel corso del trattamento deve essere effettuata mediante esame clinico o istologico. La risposta al trattamento viene distinta in remissione completa (scomparsa delle lesioni tumorali), remissione parziale (riduzione delle lesioni tumorali di almeno il 30%), stabilizzazione (riduzione della lesione neoplastica inferiore al 30%) e progressione (aumento superiore al 20% e comparsa di nuovi siti di malattia).*

BG-12* o glatiramer nella sclerosi multipla: *Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis* (CONFIRM) *trial* di Fase 3 contro placebo

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Studi preclinici hanno dimostrato che il fumarato di dimetile esercita effetti antifiammatori e citoprotettivi, in parte attraverso l'attivazione della via trascrizionale del *Nuclear Factor (erythroid derived 2)–like* 2 (Nrf2). BG-12 è una formulazione orale del fumarato di dimetile in

fase di sviluppo clinico come trattamento per la sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR).

Scopo dello studio, randomizzato multicentrico in doppio cieco, è stato indagare l'efficacia e la sicurezza di BG-12 in confronto al placebo in pazienti con SMRR; il glatiramer acetato (GA) è stato considerato come comparatore di riferimento.

Criteri chiave di eleggibilità sono stati: diagnosi di SMRR secondo i criteri McDonald; età 18-55 anni; punteggio sulla *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) 0-5; almeno 1 recidiva documentata negli ultimi 12 mesi o almeno 1 lesione captante mezzi di contrasto contenenti gadolinio (Gd+) a 0-6 settimane dalla randomizzazione. Criteri chiave di esclusione sono stati: forme progressive di sclerosi multipla; altre malattie clinicamente significative; prespecificate anormalità negli esami di laboratorio; pregressa esposizione al GA; controindicazione ai trattamenti. I pazienti sono stati arruolati in 200 centri di 28 Paesi e sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1:1 a ricevere per 96 settimane placebo (*per os*), BG-12 (*per os*, 240 mg 2 volte/die, BID), BG-12 (*per os*, 240 mg 3 volte/die, TID) o GA (s.c., 20 mg/die). I pazienti nel gruppo GA erano informati del trattamento a loro assegnato; il personale e i pazienti non erano a conoscenza dell'assegnazione ai gruppi placebo o BG-12. Poiché il *flushing* è un noto effetto avverso del BG-12, al fine di evitare lo smascheramento dell'assegnazione è stato chiesto ai pazienti di non assumere il farmaco entro le 4 h precedenti ciascuna visita. Ai pazienti con 2 recidive confermate, che hanno completato 48 settimane dello studio o con progressione confermata di disabilità, è stata consentito il passaggio a un trattamento alternativo per la sclerosi multipla. Ogni 12 settimane e in caso di sospetta recidiva (visita non programmata) i pazienti sono stati sottoposti a visite neurologiche standardizzate che hanno compreso la valutazione del punteggio EDSS. I pazienti afferenti a centri dotati di RMN sono stati sottoposti a scansioni, alla valutazione iniziale e alle settimane 24, 48 e 96 dello studio; le scansioni sono state esaminate in cieco in modo centralizzato.
L'*endpoint* primario di efficacia è stato la frequenza a 2 anni di recidiva definita dalla comparsa o ricomparsa di sintomi neurologici non associati a febbre o a infezioni, persistenti per almeno 24 ore, accompagnati da evidenze neurologiche oggettive e a distanza di almeno 30 giorni da un'altra recidiva, confermata da una commissione indipendente di neurologi. Gli *endpoint* secondari di efficacia hanno compreso il numero di lesioni iperintense nuove o allargate in immagini T_2-pesate, il numero di lesioni ipointense nuove in immagini T_1-pesate, il numero di pazienti con una recidiva e il tempo alla progressione della disabilità (definita come aumento confermato a 12 mesi di ≥1 punto sulla scala EDSS o ≥1,5 punti nel caso dei pazienti con punteggio EDSS basale = 0), tutti a 2 anni. Gli *endpoint* terziari hanno compreso un confronto dei benefici e dei rischi relativi del BG-12 o del GA *vs* il placebo e il numero di lesioni Gd+ a 2 anni.
Dei 1430 pazienti randomizzati, 1417 sono stati compresi nella popolazione *intention-to-treat* (ITT). Le caratteristiche demografiche e cliniche sono risultate ben bilanciate tra i 4 gruppi e all'interno delle coorti per le quali erano disponibili (n=681) o non disponibili (n=736) dati di RMN: età media ~37 anni, donne ~70%, peso medio ~72 kg, bianchi ~85%, ispanici ~8%, neri ~2%, etnia non specificata ~6%, tempo dalla diagnosi ~5 anni, numero medio di recidive nell'anno precedente ~1,4; punteggio EDSS medio ~2,6. Circa il 29% dei pazienti aveva impiegato *disease-modifying therapy* indicate per la SMRR prima di essere arruolato in questo studio. La percentuale di pazienti che ha portato a termine lo studio è stata simile tra i gruppi (la frequenza complessiva nella popolazione ITT è stata del 80%), con un tempo medio di permanenza di 86,1; 84,4; 84,1 e 88,5 settimane, rispettivamente per i gruppi placebo, BG-12 BID, BG-12 TID e GA. Le percentuali di interruzione di assunzione del farmaco sono state, rispettivamente, 36%, 30%, 28% e 25%; quelle dei pazienti passati a un trattamento alternativo per la sclerosi multipla 11%, 7%, 8% e 6%.
La frequenza delle recidive della sclerosi multipla a 2 anni è significativamente diminuita nei gruppi BG-12 e GA rispetto a quello placebo: le frequenze annualizzate sono state 0,40 nel gruppo placebo, 0,22 in quello BG-12 BID (-44%; p<0,001 *vs* placebo), 0,20 in quello BG-12 TID (-51%; p<0,001) e 0,29 in quello GA (-29%; p=0,01): la diminuzione del rischio di recidiva rispetto al placebo è stata, rispettivamente, del 34% (p<0,002), del 45% (p<0,001) e del 29% (p=0,01).

La progressione della disabilità non è stata significativamente diminuita né dal BG-12 né da GA: la diminuzione relativa al gruppo placebo è stata rispettivamente pari al 21% (p=0,25), al 24% (p=0,20) e al 7% (p=0,70).
In confronto al placebo, BG-12 BID, BG-12 TID e GA hanno significativamente diminuito la media di lesioni iperintense nuove o allargate in immagini T_2-pesate a 2 anni (rispettivamente del 71%, 73% e 54%; p<0,001 per tutti i confronti) e la media del numero di nuove lesioni ipointese in immagini T_1-pesate (57%, p<0,001; 65%, p<0,001; 41%, p=0,002). Le percentuali di pazienti senza lesioni iperintense nuove o allargate in immagini T_2-pesate a 2 anni sono state 12%, 27%, 31%, 24%, rispettivamente per i gruppi placebo, BG-12 BID, BG-12 TID e GA; i corrispondenti valori per i pazienti senza nuove lesioni ipointense in immagini T_1-pesate sono state rispettivamente 21%, 39%, 44%, 34%. Anche il numero di pazienti con lesioni Gd+ a 2 anni è stato significativamente diminuito, rispetto al placebo, dal BG-12 BID, BG-12 TID e dal GA, rispettivamente del74%, 65% e 61% (p<0,001 per tutti i confronti).
Un'analisi *post-hoc* diretta a valutare i benefici relativi del BG-12 BID e del BG-12 TID *vs* GA ha fornito i seguenti valori di p: frequenza annualizzata di recidive, p=0,10 e p=0,02; lesioni iperintense nuove o allargate in immagini T_2-pesate, p=0,007 e p=0,002; lesioni ipointense nuove in immagini T_1-pesate, p=0,08 e p=0,003; percentuale di pazienti con recidiva, p=0,58 e p=0,09; tempo alla progressione della disabilità, p=0,44 e p=0,37.
L'incidenza complessiva di eventi avversi (EA) è stata simile tra i gruppi (87-94%). Gli EA che sono stati riportati più frequentemente dai pazienti randomizzati a BG-12 invece che a placebo, sono stati: *flushing* (*flushing* e *hot flush*), 35% per il BG-12 BID, 28% per il BG-12 TID, 6% per il placebo, 3% per il GA; eventi gastrointestinali (diarrea, nausea, dolore nella parte superiore dell'addome), 36%, 41%, 26% e 15%. Per entrambi gli EA la severità è stata da modesta a moderata per la maggior parte dei pazienti; l'incidenza è stata più alta nel primo mese dello studio ed è diminuita successivamente. Il 56% dei pazienti nei gruppi BG-12 e il 50% di quelli nei gruppi placebo e GA hanno riportato infezioni. Le infezioni con incidenza >2 punti percentuali nei gruppi BG-12 rispetto a quello placebo hanno compreso le rinofaringiti, le infezioni delle vie urinarie, le infezioni delle vie respiratorie superiori, le bronchiti, le sinusiti e le gastroenteriti. L'incidenza delle infezioni serie è stata simile (1-2%) tra i gruppi; non sono state riportate infezioni opportunistiche. Complessivamente, l'incidenza degli EA che hanno causato l'interruzione dell'assunzione del farmaco è stata simile tra i gruppi (10% in quello placebo, 12% nei gruppi BG-12 e 10% in quello GA). La recidiva della sclerosi multipla è stata la causa dell'interruzione dell'assunzione del farmaco nel 5% dei pazienti nel gruppo placebo, nel 2% di quelli nel gruppo BG-12 BID, in <1% di quelli nel gruppo BG-12 TID e nel 2% di quelli nel gruppo GA. A parte le recidive della sclerosi multipla, i soli EA che hanno causato l'interruzione dell'assunzione del farmaco in >1% dei pazienti sono stati il *flushing* (4% nel gruppo BG-12 BID e 2% in quello BG-12 TID), la nausea e la diarrea (2% ciascuna nel gruppo BG-12 TID). L'incidenza di EA seri è stata simile tra i gruppi (16-22%). Ad eccezione della recidiva della sclerosi multipla, nessun EA serio è stato individualmente riportato in >2 pazienti in ciascun gruppo. Le conte medie dei leucociti sono diminuite nei gruppi BG-12 nel corso del primo anno, ma hanno raggiunto un *plateu* rimanendo all'interno del *range* normale. A 1 anno la diminuzione media percentuale dal basale delle conte dei leucociti e dei linfociti sono state, rispettivamente, circa 12% e 32%, nel gruppo BG-12 BID e circa 11% e 28% in quello BG-12 TID. L'incidenza di livelli delle aminotransferasi epatiche ≥3 volte il limite superiore normale è stata simile tra i gruppi; in nessuno di questi casi è stato osservato un concomitante aumento dei livelli della bilirubina >2 volte il limite superiore normale.

In pazienti con SMRR, quando confrontati al placebo, BG-12 e GA diminuiscono in misura significativa la frequenza di recidive e migliorano gli *outcome* neuroradiologici.

I risultati dello studio CONFIRM sono consistenti con quelli di studi precedenti (Schimrigk et al., *Eur J Neurol* 2006;13:604-610, Kappos et al., *Lancet* 2008;372:1463-1472; McManus et al., *J. Neurol.* 2011;258:449-456; Kappos et al., *Mult. Scler.* 2012;18:314-321) e con quelli di *The Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing–Remitting MS* (DEFINE) pubblicati sullo stesso numero del NEJM. DEFINE è uno studio randomizzato in doppio cieco contro placebo di fase 3, multicentrico (20 Paese, compresa l'Italia) che ha coinvolto pazienti (n=1237) con SMRR randomizzati a ricevere placebo, BG-12 (*per os* 240 mg BID) e BG-12 (*per os* 240 mg TID). Lo studio ha dimostrato che la percentuale di pazienti con una recidiva a

2 anni è stata significativamente più bassa nei due gruppi BG-12 (rispettivamente 27% e 26%) rispetto a quello placebo (46%; p<0,001 per entrambi i confronti). Le frequenze di recidiva annualizzate sono state, rispettivamente 0,17, 0,19 e 0,36, corrispondenti a una diminuzione nei due gruppi BG-12 del 53% e 48% (p<0,001 per il confronto con quello placebo). Le percentuali di pazienti con progressione di disabilità confermata sono state, rispettivamente 16%, 18% e 27% (relativa riduzione del rischio del 38%, p<0,005 e 34%, p<0,01). L'impiego di BG-12 ha inoltre diminuito il numero di lesioni Gd+, di lesioni iperintense nuove o allargate nelle immagini T_2-pesate (p<0,001 per il confronto con il gruppo placebo per entrambi i gruppi BG-12). Gli EA associati all'impiego di BG-12 sono stati *flushing*, diarrea, nausea, dolore della parte superiore dell'addome, diminuzione della conta dei linfociti e aumento dei livelli della aminotransferasi epatica.

La pratica attuale prevede di prescrivere i farmaci, virtualmente a tutti i pazienti con sclerosi multipla, al fine di prevenire le recidive e a lungo termine diminuire la disabilità. Nell'editoriale di accompagnamento Allan Ropper evidenzia luci e ombre del fumarato di dimetile nel contesto della terapia della sclerosi multipla. Sebbene siano stati condotti solo pochi confronti diretti tra i nuovi trattamenti orali e quelli tradizionali parenterali (ad es., interferoni e GA), alcuni dei nuovi trattamenti sembrano essere almeno equivalenti o addirittura superiori in termini di diminuzione della frequenza delle recidive. Nessuno, tuttavia, si è dimostrato capace di sopprimere l'attività di malattia, fatta eccezione per il natalizumab (anticorpo anti-integrina α4β1), il cui impiego è però limitato dal rischio, seppur basso, d'insorgenza della leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Rispetto ai trattamenti parenterali, gli agenti orali sono preferiti dai pazienti e ciò si dovrebbe tradurre in una maggiore adesione alla terapia. Nel caso di un paziente con SMRR, la scelta tra i farmaci orali disponibili sarà probabilmente dominata dai loro rischi a lungo termine e dagli EA acuti. Da almeno 20 anni il fumarato di dimetile è impiegato per il trattamento della psoriasi: né le neoplasie né le infezioni sono emerse come un problema, e ciò affievolisce le preoccupazioni sui suoi rischi a lungo termine. Tuttavia, quando il trattamento è intrapreso possono manifestarsi spiacevoli effetti gastrointestinali. Anche per il fumarato di dimetile sarà necessario valutare se la sua efficacia è durevole e dimostrare i suoi effetti benefici sulla disabilità nel corso degli anni. Inoltre, non è ancora noto se possa manifestarsi un'interazione sinergica sul rischio di PML o di altre infezioni, quando i nuovi farmaci sono impiegati in combinazione o in serie con altri immunosoppressori. Lo *switching* da un farmaco in uso a un nuovo agente orale in un paziente con una recidiva, o in uno con poche recidive, ma per il quale i nuovi farmaci sono più convenienti, è una questione difficile e ancora senza una risposta. Infine, al momento non è chiaro come informare i pazienti circa i nuovi farmaci orali, ma la valutazione complessiva del rapporto beneficio/rischio sembra poter favorire il fumarato di dimetile. In ogni caso, è necessaria cautela: se il trattamento della sclerosi multipla diventasse troppo semplice, potrebbero essere compromessi gli standard adottati per la diagnosi e l'inizio del trattamento.

Parole chiave: sclerosi multipla, fumarato di dimetile, studio di fase 3.

Conflitto d'interesse: CONFIRM e DEFINE sono stati finanziati da Biogen Idec. Diversi autori dichiarano di aver ricevuto compensi da aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Fox et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-1097.
Gold et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-1107.
Ropper AH. The "poison chair" treatment for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1149-1150.

Nota:
** Dal 1994 è approvata in Germania per il trattamento della psoriasi una specialità orale, Fumaderm®, contenente esteri dell'acido fumarico. Attualmente, BG-12 è oggetto di valutazione da parte dell'EMA.*

Durata ottimale della doppia terapia antiaggregante piastrinica in seguito ad impianto di stent coronarico medicato: risultati di una metanalisi

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La durata ottimale della doppia terapia antiaggregante piastrinica (DTAP) dopo impianto di stent medicato è attualmente oggetto di dibattito. Le raccomandazioni correnti si basano fondamentalmente sui risultati di studi osservazionali, dai quali tuttavia non si è riusciti ad estrapolare dati tali da supportare linee guida ufficiali. Alcuni studi hanno riportato una riduzione degli eventi cardiovascolari con l'utilizzo di una (DTAP prolungata (da 6 a 12 mesi) mentre in altri trials non si evinceva alcun vantaggio, se non addirittura un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori. Le linee guida recenti hanno rispecchiato tali incertezze. Per esempio linee guida del 2011 per la gestione del paziente sottoposto ad intervento di angioplastica coronarica percutanea rilasciate dall' American College of Cardiology, American Heart Association e dalla Society for Cardiovascular Angiography and Interventions raccomandano almeno 12 mesi di DTAP dopo impianto di stent medicato. In contrasto, le linee guida dell'*European Society of Cardiology* (ESC) e dell'*European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) raccomandano una durata della terapia che va dai 6 ai 12 mesi.

Allo scopo di ottenere maggiore chiarezza sull'argomento è stata condotta una metanalisi sui trials clinici disponibili per valutare le differenze negli outcome cardiovascolari in base alla durata della DAPT nel paziente sottoposto ad intevento di angioplastica percutanea con impianto di stent coronarico medicato.

È stata effettuata una ricerca sistematica su OvidMEDLINE (dal 1966 sino ad Ottobre 2011), su EMBASE (dal 1974 sino ad Ottobre 2011), e su Cochrane Library (volume 4, 2011). Sono stati scelti tre argomenti principali che venivano combinati: per l'argomento DTAP venivano utilizzate le parole chiave di ricerca "acido acetilsalicilico più clopidogrel e "lungo termine *o* mesi *o* durata *o* esteso *o* prolungato *o* lunghezza *o* discontinuazione *o* continuazione *o* cessazione *o* sopensione *o* mantenimento *o* prolungamento". Per l' argomento stent venivano ricercati i termini: "stents", "stent coronarico", "stent medicato" e "trombosi su stent". Per l'argomento studio randomizzato e non randomizzato veniva utilizzata una strategia di ricerca altamente sensibile di Cochrane oltre che i termini di ricerca:"prospettico *o* retrospettivo *o* osservazionale *o* di coorte *o* longitudinale) assieme ai termini (ricerca *o* dati *o* trial)," "studio caso-controllo," "studio comparativo" e "registro". Sono stati inclusi nell'indagine trials randomizzati controllati e studi non randomizzati per valutare l'effetto di una DTAP prolungata (≥ 6 mesi) sugli outcome cardiovascolari dopo impianto di stent medicato. Per gli studi non randomizzati veniva applicato un hazard ratio (HR) aggiustato. Venivano esclusi dall'indagine gli abstract di studi non randomizzati, a causa della mancanza di informazioni sulle variabili chiave dello studio e che quindi potevano rappresentare una fonte importante di bias nell' indagine. Non si applicavano restrizioni al linguaggio dello studio. Gli studi venivano revisionati da 2 investigatori indipendenti per valutare se presentavano validi criteri di inclusione. Quindi venivano registrate le caratteristiche principale dello studio e gli outcomes in forma standardizzata. Al fine della valutazione della qualità del trial veniva utilizzato il regolamento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement e la Newcastle-Ottawa Scale** per la valutazione qualitativa degli studi osservazionali.

L'end point composito principale era rappresentato dall'incidenza cumulativa di morte per tutte le cause e di infarto del miocardio non fatale sino al termine del *follow-up*. Se i dati di questi end point non erano disponibili in qualche trial veniva scelto l'endpoint più simile. Il risultato della ricerca è stato di 733 articoli che rispondevano ai criteri di ricerca utilizzati. Di questi, 608 sono stati esclusi perchè presenti solo in abstract. Dei 125 presenti interamente, 115 venivano eliminati per motivazioni varie (mostrate nell'articolo originale). Alla fine venivano considerati i dati di 9 studi non randomizzati, combinati con quelli di 2 studi randomizzati.

In questa analisi 5 studi valutavano gli effetti di una sospensione della DTAP prima dei 6 mesi (20.808 pazienti arruolati) e 6 studi dopo i 12 mesi (15.263 pazienti arruolati). Nella sintesi quantitativa venivano inclusi in totale 29.900 pazienti. L'effetto combinato della sospensione della DTAP risultava in un aumento significativo dell'hazard per morte ed infarto del miocardio non fatale (modello fixed-effects; HR, 1,46; 95% CI, 1,18-1,80), ma il beneficio ottenuto con la prosecuzione della doppia terapia antiaggregante oltre i 12 mesi risultava incerto (modello

fixed effects; HR, 0,91; 95% CI, 0,75-1,10). L'analisi sensitiva effettuata in maniera sequenziale in modo da escludere uno studio per volta ha dimostrato che il risultato non era influenzato in maniera significativa da nessuno degli studi in particolare. Risultati simili venivano ottenuti tramite l'utilizzo di un modello random-effect (12-mesi DTAP: HR, 0,96; 95% CI, 0,75-1,23).

Alla luce dei risultati ottenuti questa metanalisi dimostra che l'interruzione di una DTAP prima di 6 mesi dopo impianto di stent coronarico medicato determina un incremento significativo del rischio di morte e infarto del miocardio non fatale, ma la prosecuzione del doppio trattamento antiaggregante oltre i 12 mesi non apporta benefici addizionali in termini di prevenzione del rischio cardiovascolare.

Questo risultato è in linea con le correnti linee guida sulla rivascolarizzazione cardiaca. Studi successivi sono necessari per paragonare outcome clinici a lungo termine sulla durata della DAPT in pazienti con diverse caratteristiche e con diversi stent. Lo studio presenta alcuni limiti, indicati anche dagli autori: i principali limiti derivano dalla presenza di dati provenienti principalmente da studi non randomizzati. Sebbene erano presenti anche 2 trials clinici randomizzati questi potrebbero avere un potere limitato sul risultato finale. A causa della mancanza di randomizzazione la DTAP prolungata è stata utilizzata nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare il che potrebbe aver provocato dei bias importanti, a tal proposito però sono stati utilizzati solo trial non randomizzati nei quali veniva effettuata una analisi HRs multivariabili-aggiustata.

Parole chiave: doppia terapia antiaggregante, stent medicato, metanalisi.

Riferimento bibliografico:
Tuo Zhang et al. Optimal Duration of Dual-Antiplatelet Therapy Following Drug-Eluting Stent Implantation: A Meta-Analysis, J Clin Pharmacol published online 25 May 2012.

Note:
*** PRISMA:** *consiste in una una check-list composta da 27 criteri, suddivisi nelle diverse aree di esposizione, una per ogni stadio di sviluppo della Revisione Sistematica, elaborata con lo scopo di guidare i produttori di metanalisi indicando loro, con precisione, quali elementi utilizzare nel riferire i risultati delle loro ricerche.*
***Newcastle-Ottawa Scale:** è una scala di valutazione che nasce dalla collaborazione tra le univerità di diversi Stati (Newcastle, Australia, Ottawa e Canada). La scala è stata sviluppata per poter valutare la qualità degli studi non randomizzati grazie alla sua facilità di utilizzo degli schemi e contenuti presenti in essa.*

Prasugrel verso clopidogrel per le sindromi coronariche acute senza rivascolarizzazione

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Le linee guida per il trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST raccomandano per i pazienti a rischio moderato/alto una terapia invasiva con angiografia entro 48-72 ore e rivascolarizzazione. Tuttavia, i risultati di trials clinici hanno dimostrato che molti di questi pazienti, quando ricevono terapia medica senza rivascolarizzazione, presentano un ridotto rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti sottoposti a rivascolarizzazione.

Il trial TRILOGY ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to medically Manage Acute Coronary Syndromes) ha valutato se l'associazione prasugrel+aspirina è superiore a clopidogrel+aspirina nel trattamento a lungo termine dei pazienti con angina instabile o infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST di età <75 anni. L'analisi è stata ripetuta con dosi più basse di prasugrel nei pazienti di età >75 anni.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, *double dummy*, controllato verso principio attivo e *event-driven*, ha arruolato pazienti con sindrome coronarica acuta gestiti con terapia medica e senza rivascolarizzazione entro 10 giorni dal ricovero ospedaliero che avevano almeno uno di quattro criteri di rischio: età >60 anni, diabete mellito, pregresso infarto acuto del miocardio (IMA), pregressa rivascolarizzazione coronarica o con intervento coronarico percutaneo (PCI) o con innesto di bypass aortocoronarico (CABG).
Criteri di esclusione sono stati: storia di attacco ischemico transitorio o stroke, PCI o CABG entro 30 giorni, insufficienza renale con dialisi, trattamento concomitante con anticoagulanti orali.
Tutti i soggetti sono stati arruolati da giugno 2008 a settembre 2011 presso 966 centri di 52 Paesi. I pazienti di età <75 anni e peso ≥60 Kg sono stati randomizzati al trattamento con 10 mg di dose di mantenimento di prasugrel *vs* 75 mg di clopidogrel, mentre i soggetti ≥75 anni e < 60 Kg di peso sono stati randomizzati a 5 mg di dose di mantenimento di prasugrel vs 75 mg di clopidogrel. E'stato richiesto per tutti i pazienti un trattamento concomitante con aspirina ed è stata fortemente raccomandata una dose di ≤ 100 mg. Il trattamento è stato continuato per un minimo di 6 mesi fino ad un massimo di 30.
L'obiettivo primario di efficacia è stato un composito di morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, stroke non fatale nei pazienti di età < 75 anni. L'incidenza dei sanguinamenti è stata valutata secondo i criteri GUSTO (*Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*) e TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)*. Un totale di 9326 pazienti sono stati randomizzati, fra i quali 7243 avevano un'età <75 anni. La durata media del trattamento è stata di 14,8 mesi ed il periodo medio di *follow up* è stato di 17,1 mesi. Durante il follow-up, il 7,9% dei pazienti di età <75 anni è stato sottoposto a rivascolarizzazione (427 pazienti hanno ricevuto PCI e 170 CABG) entro una media di 113 giorni dalla randomizzazione.
Dopo 30 mesi, l'*endpoint* primario di efficacia nei pazienti di età <75 anni non è risultato statisticamente differente tra i due gruppi di trattamento. A 17 mesi di *follow-up*, l'*endpoint* primario è stato osservato nel 13.9% dei pazienti trattati con prasugrel rispetto al 16.0% dei pazienti trattati con clopidogrel (HR nel gruppo prasugrel 0,91; 95% CI 0,79-1,05; p=0,21). Anche per quanto riguarda l'intera popolazione arruolata, non sono state osservate differenze significative nel rischio di morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio e stroke.
Una analisi pre-specificata che ha preso in considerazione tutti gli eventi ischemici ricorrenti multipli ha mostrato un più basso rischio per i pazienti trattati con prasugrel di età <75 anni (HR=0,85; 95%CI 0,72-1,00;p=0,044). Tra i pazienti che avevano manifestato un evento ischemico, 364 del gruppo prasugrel (10.1%) ne avevano avuto almeno uno, rispetto a 397 pazienti del gruppo clopidogrel (11,0%), mentre 77 (2,1%) *vs* 109 (3.0%) ne avevano avuti due e 18 (0,5%) *vs* 24 (0,7%) ne avevano avuti tre, rispettivamente.
Un'analisi tempo-dipendente ha dimostrato una interazione significativa tra la durata del trattamento ed il rischio di eventi ischemici (p=0,02). Il rischio di eventi ischemici ricorrenti nel gruppo prasugrel è risultato minore dopo 12 mesi di trattamento (HR per meno di 12 mesi di trattamento: 0,94, 95%CI 0,79-1,12 *vs* HR per più di 12 mesi di trattamento: 0,64, 95%CI 0,48-0,86).
Dopo 30 mesi, i tassi di sanguinamento fatale e intracranico, a rischio di la vita e sanguinamento maggiore sono risultati scarsamente frequenti e simili per ciascun gruppo di trattamento, sia nei pazienti > 75 anni sia nell'intera popolazione.
La frequenza di neoplasie di nuova insorgenza non benigne nell'intera popolazione non differiva significativamente tra il gruppo prasugrel ed il gruppo clopidogrel (1,9% *vs* 1,8%, p=0,79). L'incidenza dei più comuni (>1%) eventi avversi gravi non-emorragici è risultata simile tra i due gruppi di trattamento, con l'eccezione di una più alta incidenza di insufficienza cardiaca con clopidogrel.
L'inibizione più marcata dell'aggregazione piatrinica ad opera del prasugel è stata confermata dalla maggior incidenza di sanguinamneti minori o moderati nei pazienti del gruppo prasugel, anche se non è stato osserato un aumento significativo dei sanguinamenti maggiori o a rischio di vita, anche con un trattamento fino a 30 mesi.

I risultati dello studio TRILOGY ACS non hanno evidenziato una ridotta frequenza di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con angina instabile o infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST trattati con prasugrel rispetto a clopidogrel. Inoltre, il rischio

di sanguinamento è risultato simile tra i due gruppi.

La riduzione significativa del rischio di eventi ischemici ricorrenti multipli osservata nel corso del trial TRINITY ACS, era già stata notata durante un precedente studio, il trial TRITON (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel*) in cui il rischio di eventi ischemici ricorrenti era risultato ridotto del 30% nei pazienti trattati con prasugrel che avevano ricevuto PCI. A differenza del trial TRITON, il TRINITY ACS è stato caratterizzato da un follow up più lungo, pari a 2,5 anni. Inoltre, in TRITON sono stati registrati eventi di sanguinamento più gravi o minaccianti la vita nel gruppo prasugrel rispetto a quanto osservato nel trial TRINITY ACS. Come sottolineato dagli stessi autori, una possibile spiegazione potrebbe risiedere nelle dosi minori di farmaco utilizzate per cercare di mitigare questo rischio nei pazienti >75 anni o con peso <60 kg.
Studi futuri saranno necessari per stabilire la durata e l'intensità ottimale del trattamento con gli inibitori piastrinici, nonché, la differenza nella risposta tra i pazienti non sottoposti e quelli, invece, sottoposti a rivascolarizzazione.

Conflitto di interessi: Lo studio è stato finanziato dalla Eli Lilly (proprietaria del brevetto di prasugrel) e Daiichi Sankyo. Tutti gli autori hanno dichiarato di aver ricevuto supporti economici dalle suddette aziende farmaceutiche.

Parole chiave: prasugrel, clopidogrel, sindromi coronariche acute, trial clinico randomizzato

Riferimento Bibliografico:
Roe MT et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med. 2012;367:1297-309.

Note:
** Il criterio TIMI definisce come emorragia maggiore, l' emorragia cerebrale, il calo dell'Hb >3g/dl, la riduzione dell'ematocrito >15%, il tamponamento cardiaco e la morte per shock emorragico.*
Lo schema di classificazione GUSTO distingue le emorragie in moderate (richiedenti supporto trasfusionale) e severe (intracraniche o determinanti shock emorragico).

Esposizione agli antibiotici e sviluppo di IBD tra i bambini: un studio di coorte basato sulla popolazione

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

La malattia infiammatoria intestinale (IBD) è una condizione infiammatoria cronica intestinale senza una chiara eziologia. Sebbene gli studi genomici abbiano individuato nuovi difetti genetici associati ad IBD, questi difetti sono responsabili solo della metà dei casi osservati. Alla luce del fatto che l'incidenza e la prevalenza di IBD sembrano essersi raddoppiate nei bambini nelle ultime decadi, un'ipotesi patogenetica di IBD potrebbe basarsi su un'alterazione della flora batterica intestinale (con aumento dei batteri patogeni o con diminuzione dei batteri protettivi) come elemento scatenante dell'infiammazione. Precedenti studi avevano mostrato un'associazione tra l'uso di antibiotici e lo sviluppo di IBD, ma con importanti limiti.

Il presente studio si pone come obiettivo la valutazione dell'associazione tra esposizione ad antibiotici antianaerobi nei bambini e il successivo sviluppo di IBD in una vasta coorte di popolazione, ipotizzando che l'esposizione ad antibiotici con attività antianaerobica possa essere associata allo sviluppo di IBD.

Si tratta di uno studio di coorte retrospettivo, i cui dati sono stati raccolti con l'ausilio del *The Health Improvement Network (THIN)*, database dei medici di medicina generale del Regno Unito contenente caratteristiche demografiche, diagnosi, prescrizioni e dati di laboratorio di più di 9 milioni di pazienti raccolti dal 1994 al 2008. Sono stati inclusi tutti i bambini di età ≤17 anni con un *follow up* ≥2 anni e seguiti fino ad una prima diagnosi di IBD, o a cancellazione dal database, o a 19 anni di età o a morte. Sono stati esclusi i soggetti con una precedente diagnosi di IBD. Sono stati analizzati i dati relativi a tutte le prescrizioni di antibiotici sistemici,

definendo come antibiotici antianaerobici la penicillina, l'amoxicillina, l'ampicillina, le associazioni penicillina/inibitore delle ß-lattamasi, le tetracicline, la clindamicina, il metronidazolo, la cefoxitina, i carbapenemi e la vancomicina orale. I soggetti sono stati classificati come *sempre esposti* o *mai esposti*, mentre un *ciclo di antibioticoterapia* (misurato in settimane) è stato definito come una continua esposizione all'antibiotico con un'interruzione <3 giorni. Poiché i sintomi di IBD esistono prima della diagnosi della malattia, per evitare possibili *bias*, con l'espressione "periodo di latenza" è stato definito il tempo tra il primo potenziale sintomo di IBD (come dolore addominale, diarrea, anormale calo ponderale) entro 5 anni prima della prima diagnosi di IBD e la prima diagnosi di IBD. L'*outcome* primario era lo sviluppo di IBD, identificato mediante i codici delle diagnosi. Dal *THIN* sono state estrapolate informazioni demografiche, tra cui l'età al momento dell'ingresso nella coorte, il sesso e il punteggio Townsend (una misura della deprivazione socioeconomica); il *THIN* non registra razza e/o etnia. Sono stati identificati i soggetti con diagnosi di condizioni notoriamente associate ad IBD che potrebbero anche essere associate ad esposizione ad antibiotici (come malattia granulomatosa cronica, colangite sclerosante primitiva, osteomielite cronica, sindrome di Behçet, sindrome da iperimmunoglobulina E, immunodeficienza comune variabile).
Sono stati selezionati 1.072.668 bambini eleggibili per l'inclusione, dei quali 242 sono stati esclusi: 201 e 38 rispettivamente per IBD diagnosticata prima o entro 6 mesi dall'ingresso nella coorte e 3 per mancata diagnosi di IBD. La coorte risultante includeva 1.072.426 soggetti osservati per 6,6 milioni anni-persona; 748 soggetti (0,07%) hanno sviluppato IBD, per un tasso di incidenza globale di 1,2/10000 anni-persona. Solo 30 dei 225.100 soggetti seguiti fin dalla nascita hanno sviluppato IBD.
Tra i 748 che hanno sviluppato IBD, il periodo di latenza mediano tra la prima visita con una diagnosi gastrointestinale potenzialmente in accordo con IBD e la prima diagnosi di IBD è stato di 3,9 mesi (IQR: 0,5-17,9 mesi) e il 68,2% aveva una latenza ≤1 anno.
L'esposizioni agli antibiotici è stata comune, con il 57,7% dei soggetti esposti ad almeno 1 antibiotico antianaerobico e il 64% esposto a qualsiasi antibiotico. I soggetti avevano ricevuto una mediana di 1 settimana di terapia antibiotica antianaerobica (IQR:0-2), con il 42,3% che non aveva assunto alcun antibiotico, il 31,9% una terapia di 1-2 settimane e il 25,8% una terapia >2 settimane.
Per quanto riguarda le caratteristiche demografiche dei partecipanti, il sesso femminile e l'estrema deprivazione socioeconomica sono state negativamente associate allo sviluppo di IBD. L'età al momento dell'inclusione nella coorte si è dimostrata associata con lo sviluppo di IBD (HR:1,21 per anno [IC 95%:1,19-1,24]). Storia familiare di IBD, malattia granulomatosa cronica e colangite sclerosante primaria sono stati tutti significativamente associati ad un aumentato rischio di sviluppare IBD, mentre altre immunodeficienze no (p> 0,99). I ricoveri ospedalieri sono stati associati con un aumento del rischio di IBD (HR: 1,08 [IC 95%: 1,06-1,09]).
Prendendo in considerazione l'*outcome* primario, sebbene lo 0,07% dei soggetti sia non esposti che esposti ad antibiotici antianaerobici avesse sviluppato IBD, i tassi di incidenza di IBD nei due gruppi sono stati 0,83 e 1,52/10000 anni-persona, rispettivamente, con un aumento del rischio assoluto di 0,69 casi/10000 anni-persona e del 84% del rischio relativo. Qualsiasi antibiotico antianaerobico è stato associato con lo sviluppo di IBD (p<0,001) con effetto dose-risposta (p<0,001) e questo rapporto è rimasto significativo per tutta l'infanzia. L'esposizione prima di 1 anno di età è stato associato ad un aumento di 5,5 volte del rischio di IBD (aHR:5,51 [IC 95%: 1,66-18,28]) rispetto ai soggetti non esposti a quell'età, con una diminuzione del rischio di malattia infiammatoria intestinale a 5 anni (aHR: 2,62 [IC 95%:1,61-4,25]) e 15 anni (aHR: 1,57 [IC 95%: 1,35-1,84]). Ogni ciclo di terapia antibiotica antianaerobica è stato associato ad un aumento del 6% del rischio di IBD (aHR:1,06 [IC 95%:1,04-1,08]) e ogni settimana di esposizione ad un aumento del rischio dell'1% (aHR:1,01 [IC 95%:1,00-1,02]). L'esposizione a più di 2 cicli di terapia antibiotica da 1 anno di età è stata più fortemente associata con lo sviluppo di IBD rispetto a 1-2 cicli, con aHR di 4,77 (IC 95%:2,13-10,68) rispetto 3.33 (95% IC:1,69-6,58).
Per quanto riguarda le specifiche classi di antibiotici, le penicilline, le penicilline ad ampio spettro e le cefalosporine sono state associate con lo sviluppo di IBD, mentre i macrolidi, i sulfonamidi e le tetracicline no. Dei 748 soggetti che hanno sviluppato IBD, 1642 hanno ricevuto prescrizioni di antibiotici: 440 (26,8%) per infezioni di testa e collo, 292 (17,8%) per infezioni polmonari, 163 (9,9%) per infezioni di pelle e tessuti molli, 82 (5,0%) per infezioni

urogenitali, 27 (1,6%) per infezioni gastrointestinali e 638 (38,9%) senza particolari diagnosi infettive. Metronidazolo e fluorochinoloni sono stati associati con lo sviluppo di IBD.
I risultati del presente studio di coorte suggeriscono che per ogni 14300 prescrizioni di antibiotici antianaerobici somministrati a bambini ogni anno, 1 bambino svilupperà IBD. Stimando che annualmente negli Stati Uniti si registrano circa 49 milioni di prescrizioni pediatriche di antibiotici, di cui la metà penicilline, i presenti dati suggeriscono che queste prescrizioni potrebbero essere associate a 1700 ulteriori casi di malattia infiammatoria intestinale all'anno.

L'esposizione ad antibiotici antianaerobici durante l'infanzia si è dimostrata associata con lo sviluppo di una condizione autoimmune permanente di IBD, suggerendo che la riduzione dell'impiego di questi farmaci nell'infanzia può giocare un potenziale ruolo nella riduzione dell'incidenza di IBD. Tuttavia molte rimangono le domande ancora aperte al riguardo.

Conflitto di interesse: Gli Autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: infanzia, IBD, antibiotici, studio di coorte.

Referenze bibliografiche:
Kronman M.P et al. Antibiotic expure and IBD development among children: a population-based color study. Pediatrics 2012; 130:e794-e803.

Farmacocinetica del paracetamolo e dei suoi metaboliti nelle donne durante e dopo il parto

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Diverse sono le modificazioni fisiologiche a cui l'organismo materno va incontro durante il periodo della gravidanza (espansione del volume circolante con emodiluizione ed ipoalbuminemia, aumento del flusso ematico agli organi vitali, aumento della frazione di filtrazione glomerulare, inibizione o induzione di isoenzimi epatici); ciò può tradursi in cambiamenti della disponibilità del farmaco importanti da un punto di vista clinico in termini di efficacia e sicurezza. Normalmente le gravide non sono incluse nella popolazione dei trial che hanno come obbiettivo lo sviluppo di nuovi farmaci, poche sono, quindi, le informazioni presenti in letteratura relative alla farmacocinetica (PK) di sostanze impiegate frequentemente durante la gravidanza e nel post-partum, come il paracetamolo. Il metabolismo del paracetamolo è principalmente epatico, con la formazione dei metaboliti paracetamolo-glucuronide (47-62%) e paracetamolo-solfato (25-36%). Una piccola parte (8-10%) è ossidato dal CYP2E1 in 3-OH-paracetamolo e nel metabolita tossico N-acetil-p-benzochinone (NAPBI), che viene eliminato, coniugato con il glutatione. Per via endovenosa (ev), il paracetamolo è spesso utilizzato come analgesico nel post-operatorio in donne che hanno subito un parto cesareo. L'uso di una dose di carico ev di 2 g, seguita poi da 1g ogni 6h fino a 24h si è dimostrato un approccio efficace, sicuro e ben tollerato in volontari sani. La dose giornaliera massima è pari a 4 g. La dose di 2 g ev nell'immediato periodo post-cesareo è una pratica comunemente accettata. E' stato dimostrato un aumento della *clearance* totale del paracetamolo durante la gravidanza ed al momento del parto. Tuttavia, in considerazione della potenziale epatotossicità dei metaboliti del paracetamolo, è importante sapere in quale misura le diverse vie del metabolismo e dell'eliminazione del paracetamolo siano coinvolte in questo aumento.

Lo scopo è lo sviluppo di un modello di PK di popolazione per la somministrazione ev di paracetamolo, basato sia sulla raccolta di urine che di plasma, con lo scopo specifico di evidenziare le diverse vie di eliminazione del paracetamolo in donne al momento del parto e nel post-partum. E' stato condotto uno studio di PK in 2 tempi: ad un gruppo di donne è stato somministrato paracetamolo ev (dose di carico di 2 g, seguito da 1 g ogni 6 h per 24 h) immediatamente dopo un parto cesareo (I periodo) ed in un sottogruppo di queste donne è

stata somministrata un'altra dose di carico di 2 g 10-15 settimane dopo il parto (II periodo).

Lo studio di PK è stato svolto in due periodi da agosto 2010 a marzo 2011 in Belgio. Sono state incluse donne in gravidanza per le quali era stato programmato il parto con taglio cesareo (semi)urgente ed a cui era stata somministrata un'immediata terapia antidolorifica postoperatoria con paracetamolo. Non sono state incluse le donne con nota intolleranza al farmaco o che erano già in trattamento con paracetamolo nelle 48h precedenti lo studio.
Nel I periodo alle donne è stato somministrato paracetamolo ev immediatamente dopo il parto cesareo (entro 5 minuti), alla dose di carico di 2g seguita da 1 g ogni 6h fino alle 24h, mentre nel II periodo ad un sottogruppo di queste donne è stata somministrata un'altra singola dose di carico ev di paracetamolo pari a 2g dopo 10-15 settimane dal parto.
Durante il I periodo dello studio, sono stati raccolti per ogni soggetto 7 campioni di sangue (2 ml per campione). I primi 3 campioni sono stati raccolti a 1, 2 e 4h dopo l'inizio della dose di carico, mentre i successivi 4 campioni sono stati raccolti poco prima della successiva dose di mantenimento (cioè a 6, 12, 18 e 24h). Il sangue è stato prelevato tramite un catetere venoso periferico e successivamente raccolto in provette di plastica con litio eparina. L'urina è stata raccolta attraverso un catetere vescicale. La sacca di raccolta dell'urina è stata svuotata prima della prima dose ed è stato raccolto un campione di urina al fine di escludere la possibilità che vi fosse paracetamolo nelle urine. Il secondo e terzo campione di urina sono stati raccolti da 0-6 e 6-24 h rispettivamente, in seguito è stato misurato il volume totale di ciascuno di questi campioni. Dopo la raccolta, i campioni di urina sono stati immediatamente conservati a -20°C fino all'analisi. Nel II periodo sono stati raccolti 4 campioni di sangue in momenti predeterminati (1, 2, 4 e 6 h dopo le prime somministrazioni) e 1 campione di urina (estratto dalla raccolta dell'urina a 0-6 h) seguendo le stesse modalità del I periodo di studio. Le concentrazioni plasmatiche e delle urine del paracetamolo e dei suoi metaboliti paracetamolo-glucuronide e paracetamolo-solfato sono stati determinati tramite la cromatografia liquida ad alte prestazioni.

Le quantità di paracetamolo immodificato, paracetamolo-glucuronide e paracetamolo-solfato escreti nelle urine è stata calcolata moltiplicando la concentrazione urinaria (mg/l) per il volume dell'urina, e successivamente convertito in milligrammi equivalenti di paracetamolo, utilizzando un peso molecolare di 151,2 mg/mmol per il paracetamolo, 328,3 mg/mmol per il paracetamolo-glucuronide e 230,2 mg/mmol per il paracetamolo-solfato.
L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando un modello non lineare ad effetto misto (NONMEM, GloboMax LLC, Hanover, MD, versione VI).
I valori di popolazione sono stati stimati per il volume del compartimento centrale (V_1), la clearance intercompartimentale tra il volume centrale e quello periferico (Q), il volume periferico (V_2), la clerance paracetamolo-glucuronide ($CL_{P-G} = V_1 \times k_{13}$), la clearance del paracetamolo-solfato ($CL_{P-S} = V_1 \times k_{14}$), la clearance del paracetamolo immodificato ($CL_{P-U} = V_1 \times k_{17}$) e la clearance dei metaboliti ossidativi (CL_{P-O}). I volumi di distribuzione del metabolita paracetamolo-glucuronide e del paracetamolo-solfato (V_3 e V_4) non sono stati identificati, bensì sono stati fissati al 18% del volume di distribuzione centrale del paracetamolo nel plasma.
Le covarianti quali il peso corporeo, l'altezza, la superficie corporea, l'età, l'età gestazionale (GA), l'essere al momento del parto o dopo il parto, essere in travaglio all'ingresso, il parto a termine/pretermine, la gravidanza gemellare, la morbilità materna (pre-eclampsia, diabete mellito sia di tipo 1 che gestazionale) e la quantità di urine (ml/h) sono state tracciate rispetto alle stime dei singoli parametri post-hoc e dei residui ponderati per valutare potenziali relazioni.

Quarantuno donne sono state arruolate durante il primo periodo di studio, di queste 2 sono state escluse, 1 perché ha ritirato il consenso ed 1 per errori nella raccolta dei campioni. Delle 39 restanti, 8 sono state incluse nella seconda parte dello studio (II periodo), tra 10,7 e 15 settimane dopo il parto (media 12,4). Le caratteristiche cliniche erano simili nelle 39 donne e fra i due gruppi di studio. Tutte le donne non erano fumatrici e non avevano assunto altri farmaci nelle 48h precedenti lo studio e nel corso dello stesso, ad eccezione di anestetici locoregionali e ketorolac ev somministrati nell'ambito dell'analgesia multimodale dopo parto cesareo.

I parametri farmacocinetici di popolazione del paracetamolo sono stati ottenuti sulla base dei risultati calcolati sia nel plasma che nelle urine; 223 punti concentrazione plasmatica-tempo e 63 campioni di urina sono stati raccolti nel I periodo e 32 punti concentrazione plasmatica-tempo e 8 campioni di urina nel II periodo. Nelle donne, al momento del parto, le concentrazioni plasmatiche di paracetamolo un'ora dopo la dose di carico (23,1 mg/l verso 54,2 mg/l) e le concentrazioni minime del paracetamolo nel plasma (4,1 mg/l *vs* 7,2 mg/l) erano inferiori a quelle delle donne alla 12ª settimana dopo il parto.
Per quanto riguarda la concentrazione urinaria di paracetamolo e dei suoi metaboliti nelle urine nelle prime 6h dopo la somministrazione, non è stato possibile identificare differenze fra i due gruppi, per l'alta variabilità dei risultati.

La clearance totale era maggiore nelle donne al momento del parto rispetto alla 12ª settimana dopo il parto (21,1 *vs* a 11,7 l/h), ciò per una maggiore *clearance* del paracetamolo-glucuronide (11,6 *vs* 4,76 l/h) e per una maggiore *clearance* dei metaboliti ossidativi del paracetamolo (4,95 *vs* 2,77 l/h) e del paracetamolo immodificato (1,15 *vs* 0,75 l/h) ($p<0,05$). Al contrario, non vi è differenza nella *clearance* del paracetamolo-solfato (3,42 *vs* 3,41 l/h). Sembra esservi una correlazione fra *clearance* del paracetamolo immodificato e gravidanze singole o gemellari (1,15 *vs* 0,86 l/h al momento del parto e 0,75 *vs* 0,56 l/h nel post-partum, in donne che hanno avuto gravidanze singole o gemellari, rispettivamente).
Il volume del compartimento centrale è stato identificato come covariante più significativa con valori pari a 50,2 l per le donne al momento del parto *vs* 16,5 l per le donne dopo la 12ª settimana dal parto.

Nessuna delle altre covarianti (peso corporeo, altezza, superficie corporea, età, GA, essere in travaglio all'ingresso, parto a termine/pretermine, gravidanza gemellare, morbilità materna, quantità di urine) sembra influenzare la PK del paracetamolo in gravidanza. Le osservazioni fatte sembrano, però, suggerire che la GA possa modificare la clearance del paracetamolo-glucuronide. L'assenza di effetti significativi del peso corporeo o della superficie corporea stessa sui parametri farmacocinetici di eliminazione del paracetamolo suggerisce che le differenze di eliminazione del paracetamolo al momento del parto, rispetto al post-partum, non siano una questione di dimensioni corporee, ma di aumento della *clearance* dei metaboliti e di attività primaria di eliminazione renale (*clearance* maggiore del paracetamolo immodificato).
Il presente studio è il primo che ha esplorato la farmacocinetica di popolazione del paracetamolo ev nelle donne al momento del parto e, in un sottogruppo di queste, dopo il parto. La *clearance* del paracetamolo-glucuronide, se espressa come frazione del totale della *clearance* del paracetamolo, risultava superiore durante il parto rispetto al post-partum a costo di una frazione minore della *clearance* del paracetamolo-solfato e di una frazione simile della clearance del paracetamolo immodificato. Mentre per la *clearance* dei metaboliti ossidativi potenzialmente epatotossici, la frazione del totale della *clearance* del paracetamolo era simile tra le donne al momento e dopo il parto. Il valore assoluto più alto della *clearance* di tali metaboliti potrebbe significare vengano prodotti al momento del parto. Tuttavia, poiché non è stato possibile stimare il volume di distribuzione di questi metaboliti e di conseguenza la loro concentrazione plasmatica, poco si può dire circa le potenziali implicazioni di questi risultati in termini di tossicità del paracetamolo nelle donne al momento del parto.
Questo studio ha diversi limiti. I metaboliti ossidativi del paracetamolo derivati dalla formazione del NAPQI, non potevano essere direttamente misurati nel plasma o nelle urine e sono stati, invece, stimati in base alla differenza tra la *clearance* totale del paracetamolo e la *clearance* del paracetamolo-glucuronide, del paracetamolo-solfato e del paracetamolo immodificato. Inoltre, solo un numero relativamente limitato di donne incluse al momento del parto sono state rivalutate nel periodo post-partum.

Questo studio, permette di concludere che il momento del parto è una covariante significativa che porta ad un aumento della *clearance* totale del paracetamolo. Tale incremento è il risultato di un aumento non proporzionale della clearance di paracetamolo-glucuronide e di un aumento porzionale della *clearance* di paracetamolo immodificato e dei metaboliti ossidativi del farmaco. Quest'ultimo fattore può potenzialmente limitare un ulteriore aumento della dose in questo gruppo di pazienti.

Parole chiave
Paracetamolo, gravidanza, parto, farmacocinetica.

Bibliografia
Kulo A, Peeters MY, Allegaert K, Smits A, de Hoon J, Verbesselt R, Lewi L, van de Velde M, Knibbe CA. Pharmacokinetics of paracetamol and its metabolites in women at delivery and postpartum. Br J Clin Pharmacol. 2012 Jul 30. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04402.x. [Epub ahead of print].

E' possibile il ripetersi di ideazioni o comportamenti suicidari durante un secondo ciclo di trattamento con antidepressivi? Un'analisi a posteriori basata sullo studio STAR*D

A cura della Dott.ssa Giulia Ferrari-Toninelli

Un piccolo sottogruppo di pazienti trattati con antidepressivi sperimenta la comparsa o il peggioramento di pensieri e comportamenti suicidari dopo l'inizio del trattamento, un fenomeno a volte indicato come "*ideazione suicidarla slatentizzata dal trattamento*". Una meta-analisi di diversi studi placebo-controllati sull'utilizzo di antidepressivi ha suggerito che questo fenomeno sia più comune nei pazienti fino ai 24 anni di età; questi nuovi dati hanno portato alla correzione dei foglietti illustrativi di tutti gli antidepressivi da parte della FDA.
Alcuni pazienti con ideazioni suicidarie non riescono ad ottenere un miglioramento dei sintomi con il primo ciclo di trattamento con antidepressivi ed hanno bisogno di un secondo intervento terapeutico con un farmaco diverso da quello utilizzato in prima istanza per ottenere la remissione clinica.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare, in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore, il rischio di reiterazione di pensieri o comportamenti suicidari durante un secondo ciclo di trattamento con antidepressivi differenti da quelli utilizzati in prima istanza.

Si tratta di un'analisi a posteriori (*post hoc analysis*) effettuata utilizzando i dati dello studio STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), uno studio multicentrco effettuato su pazienti ambulatoriali con disturbo depressivo maggiore diagnosticato secondo il DSM-IV; lo studio, condotto tra il luglio 2001 e il settembre 2006, era volto a stabilire quale tipo di trattamento (farmacologico o di terapia cognitiva) fosse più adeguato come terapia di seconda scelta per i pazienti nei quali un primo ciclo con citalopram si fosse rivelato inefficace o non tollerabile. Lo studio comprendeva un intervento terapeutico su più livelli: il livello 1 consisteva nel trattamento in aperto con citalopram (in un dosaggio variabile da 20 a 60 mg, in accordo anche con la risposta del paziente), mentre i livelli successivi comprendevano trattamenti multipli randomizzati. Entrando nel livello 2, il trattamento veniva assegnato con la randomizzazione definita a equilibrio stratificato, modalità nella quale il paziente può esprimere la preferenza per uno o più modalità di trattamento (ma non per un farmaco specifico) e viene randomizzato ad un trattamento fra quelli preferiti dal paziente stesso. In questo studio, i trattamenti a disposizione per il livello 2 erano l'aggiunta di un altro antidepressivo alla terapia con citalopram (*augmentation*) o lo *switch* verso un altro antidepressivo. La strategia *augmentation* comprendeva l'uso di buspirone o bupropione a lento rilascio, continuando il dosaggio abituale con citalopram. La randomizzazione ad un altro antidepressivo comprendeva l'uso di sertralina, venlafaxina a lento rilascio o bupropione a lento rilascio. Inoltre, una parte dei pazienti ha ricevuto una terapia cognitiva come monoterapia o in combinazione con citalopram a dosaggio stabile; solo i pazienti che chiedevano di essere assegnati alla terapia cognitiva ricevevano questo trattamento, ma, dato il piccolo numero di questi pazienti, questo gruppo non è stato considerato in questa analisi. I criteri di inclusione erano i seguenti: età compresa fra i 18 ed i 75 anni; diagnosi di disturbo depressivo maggiore (MDD) non psicotico secondo il DSM-IV e un punteggio basale ≥ 14 sulla Hamilton Depression Rating Scale*. I criteri di esclusione erano i seguenti: caratteristiche psicotiche, schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo bipolare I, II o non altrimenti specificato, storia documentata di mancata risposta o intolleranza ad una adeguata dose di

farmaco durante il primo ciclo di trattamento. Inoltre sono stati esclusi i soggetti con concomitanti disturbi psichiatrici tali da richiedere l'ospedalizzazione entro 6 mesi, come ad esempio grave abuso di sostanze o diagnosi primaria di disturbo alimentare o disturbo ossessivo-compulsivo. Concomitanti condizioni mediche o psichiatriche e farmaci sono stati ammessi purché non controindicassero il protocollo di trattamento.
L'end point primario era la presenza di pensieri e comportamenti suicidari, ed è stato valutato mediante il questionario di autovalutazione sul suicidio del *Quick Inventory of Depressive Symptomaltology-Self Rated***. Un'analisi di regressione logistica è stata utilizzata per esaminare l'associazione tra insorgenza o peggioramento di questi sintomi durante il primo trattamento con citalopram e insorgenza o peggioramento con il livello 2 di trattamento (farmacologico o terapia cognitiva) con l'*augmentation* con bupropione o buspirone; lo *switch* a sertralina, venlafaxina o bupropione, l'aggiunta o lo *switch* verso la terapia cognitiva.
Dei 1.240 soggetti sottoposti al livello 2 di trattamento e ritenuti idonei per lo studio, 102 (8,2%) hanno manifestato la comparsa (n = 94; 7,6%) o il peggioramento (n = 8; 0.6%) di ideazioni o comportamenti suicidari [75/1118 (6,7%) di coloro che non avevano manifestato i sintomi durante il livello 1 di trattamento e 27/121 (22,3%) di coloro che avevano già sperimentato ideazioni o comportamenti suicidari].
Nell'analisi di regressione logistica, la odds ratio (OR) per la comparsa o il peggioramento dei sintomi durante il livello 2 di trattamento rispetto al livello 1 era 4,00 (95% CI, 2,45-6,51); aggiustata per età, etnia, sesso, contesto di cura, vita, tentativi di suicidio e gravità di base della depressione, l'OR era 2,95 (IC 95%, 1,76-4,96), indicando che la ricomparsa od il peggioramento dei sintomi durante il livello 2 di trattamento era fortemente associata ad una precedente manifestazione di questi sintomi durante il livello 1 con citalopram. Infine, è stata esaminata l'incidenza della comparsa o del peggioramento dei sintomi in base al tipo di trattamento scelto per il livello 2: l'aggiunta di un nuovo farmaco, lo switch verso un farmaco alternativo o la terapia cognitiva (da solo o in combinazione con citalopram). L'insorgenza od il peggioramento dei sintomi si è verificato in 1/11 (9%) dei pazienti trattati con terapia cognitiva, 11/51 (22%) di coloro che avevano ricevuto l'*augmentation*, e 15/59 (25%) dei pazienti per i quali era stata scelta la sostituzione di citalopram con bupropione, venlafaxina, o sertralina (p = 0,586). Quando l'analisi è stata limitata allo *switch* degli antidepressivi, l'incidenza è stata numericamente ma non statisticamente maggiore nel non-serotoninergico (bupropione; 7/20; 35%) contro i 4/21 (19%) per sertralina e 4/18 (22%) per venlafaxina.
I dati emergenti da questo studio rivelano che l'insorgenza od il peggioramento di ideazioni o comportamenti suicidari durante un livello 2 di trattamento con antidepressivi sono di comune riscontro e sono fortemente associati ad episodi verificatisi in precedenza durante il trattamento con citalopram. L'incidenza della ricomparsa di questi sintomi si è rivelata sostanzialmente simile per tutti i tipi di trattamento, anche se una lieve riduzione poteva essere osservata nei pazienti trattati con psicoterapia cognitivo-comportamentale.
Pertanto, tali pazienti necessitano di un accurato follow-up nelle successive fasi di trattamento, in quanto rimangono a rischio elevato. Questo studio presenta alcuni limiti dichiarati dagli stessi autori, quali le piccole dimensioni del campione, la non completa randomizzazione e la difficoltà di distinguere, sulle scale di autovalutazione, l'ideazione suicidaria dalla generale preoccupazione riguardo alla propria morte: quindi ulteriori studi sono necessari per individuare con precisione quali antidepressivi siano idonei per un eventuale livello 2 di trattamento. Tuttavia il presente studio può essere utile per individuare le terapie a maggiore o minore rischio.
In sintesi, la presente analisi suggerisce che l'insorgenza o il peggioramento di pensieri o di comportamenti suicidari non è infrequente nella seconda fase di trattamento della depressione, e che il rischio persiste da un ciclo di trattamento al successivo.

I pazienti con disturbo depressivo maggiore che sperimentano insorgenza o peggioramento di pensieri o comportamenti suicidari con un primo trattamento antidepressivo sono ad aumenta-to rischio di sperimentare gli stessi sintomi quando viene iniziata una nuova fase di trattamen-to, indipendentemente dalle alternative di trattamento scelte. Questi pazienti necessitano quindi di uno scrupoloso follow-up.

Conflitti di interesse: diversi autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Parole chiave: ideazione suicidaria, farmaci antidepressivi, ricadute.

Riferimenti bibliografici:
Perlis RH et al. Do suicidal thoughts or behaviors recur during a second antidepressant treatment trial? J Clin Psychiatry. 2012.

Note:
** Hamilton Depression Rating Scale: Scala che indaga 21 diverse aree che sono determinanti per la valutazione dello stato depressivo del soggetto. Le aree sono: umore depresso, senso di colpa, idee di suicidio, insonnia iniziale, insonnia intermedia, insonnia prolungata, lavoro e interessi, rallentamento di pensiero e parole, agitazione, ansia di origine psichica, ansia di origine somatica, sintomi somatici gastrointestinali, sintomi somatici generali, sintomi genitali, ipocondria, introspezione, perdita di peso, variazione diurna della sintomatologia, depersonalizzazione, sintomatologia paranoide, sintomatologia ossessiva. Ciascuna delle 21 aree rappresenta un singolo items della scala, ad ognuno dei quali l'esaminatore, durante il colloquio, deve attribuire un punteggio che va da 1 (assente) a 5 (grave), o da 1 (assente) a 3 (chiaramente presente), a seconda degli items e della gravità dei sintomi. Successivamente, l'esaminatore attribuirà un valore complessivo ad ogni area indagata, utilizzando un punteggio di 0 (assente), 1 (lieve), 2 (moderata), 3 (grave), o 4 (molto grave) punti. Il punteggio totale, è calcolato sommando i punti (da 0 a 4), di ognuna delle 21 aree indagate. Il punteggio così ottenuto, è indice di una possibile depressione se è compreso tra 10 e 15 punti, di una depressione lieve se è compreso tra 16 e 25 punti, di depressione moderata se è compreso tra 26 e 28 punti, e di depressione grave se è maggiore di 28 punti.*

*** Quick Inventory of Depressive Symptomatology—Self-Rated: questionario di autovalutazione che consiste di 16 domande una delle quali (punto 12) valuta i pensieri e i comportamenti suicidari. I punti di ancoraggio sono i seguenti: 0 = Non penso al suicidio o alla morte, 1 = sento che la vita è vuota o non è degna di essere vissuta, 2 = penso al suicidio/morte più volte alla settimana per alcuni minuti, e 3 = penso al suicidio/morte più volte al giorno in dettaglio o ho fatto piani specifici o ho tentato il suicidio.*

Supplementazioni di Vitamina D sotto inchiesta: verdetto incerto

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

La vitamina D è riconosciuta per il suo ruolo nell'omeostasi ossea, ma bassi livelli di questa vitamina sono stati anche implicati in malattie infettive. Ad esempio, i pazienti affetti da tubercolosi tendono ad avere bassi livelli di vitamina D. Adrian Martineau, del *Barts and The London School of Medicine and Dentistry* di Londra ha dimostrato che la vitamina D aiuta i macrofagi ad eliminare il micobacterio tubercolare e sopprime la secrezione di enzimi batterici che contribuiscono alla degenerazione del tessuto polmonare. Nel 2010 uno studio randomizzato che ha coinvolto 334 studenti giapponesi ha dimostrato che coloro che assumevano vitamina D erano meno soggetti all'influenza e in agosto ricercatori dell'*Harvard Medical School* di Boston hanno pubblicato su *Pediatrics* uno studio effettuato su studenti della Mongolia i cui risultati dimostravano che coloro che bevevano latte avevano un rischio di ammalarsi di raffreddore ridotto della metà rispetto a coloro che non lo assumevano.
I "sostenitori" della vitamina D hanno raccolto una grande quantità di dati che suggeriscono i suoi effetti benefici nei confronti di asma, diabete, ictus, sclerosi multipla e declino cognitivo. La vitamina D potrebbe anche ridurre sensibilmente il rischio di cancro e malattia cardiovascolare. Un articolo pubblicato nel 2009 su *Annals of Epidemiology* ha riportato che solo per il cancro colon-rettale e alla mammella l'aumento dei livelli di vitamina D potrebbe prevenire più di 100.000 casi ogni anno e limitare le morti relative a queste patologie di 3/4. Una metanalisi pubblicata da *Cochrane Collaboration* nel 2011, ha concluso che la supplementazione ha diminuito la mortalità globale di circa il 6% in più di 90.000 persone coinvolte nei 50 studi esaminati.
Tuttavia, molti ricercatori che si sono occupati di vitamine raccomandano cautela alla luce dei risultati ottenuti per altri composti i cui ipotizzati effetti benefici sulla salute non sono poi stati supportati dell'evidenza. Esempi sono il beta-carotene, che nel 1990 si pensava fosse efficace

nei confronti del cancro da composti del tabacco o da altre sostanze nocive, ipotesi che non ha trovato conferma. I risultati di uno studio clinico prospettico condotto su 30.000 fumatori in Finlandia nel 1994 hanno infatti dimostrato che i soggetti che assumevano il beta-carotene avevano il 18% in più di probabilità di sviluppare il cancro al polmone e l'8% in più di morire durante lo studio. Due anni più tardi un simile epilogo è stato osservato per i supplementi di vitamina A. Uno studio statunitense che aveva valutato l'effetto di questa supplementazione in fumatori e lavoratori a contatto con l'asbesto è stato interrotto precocemente perché nel gruppo trattato con vitamina A si era riscontrato il 28% in più di probabilità di sviluppare il cancro al polmone e il 17% in più di morire. Anche la vitamina E è stata proposta come "anti-cancro", ma nel 2008 un *trial* di prevenzione che ha valutato l'effetto della supplementazione di vitamina E e selenio è stato interrotto perché i partecipanti che assumevano questa vitamina avevano una maggior probabilità di sviluppare cancro alla prostata. Questa differenza di rischio non era statisticamente significativa, ma i risultati del *follow-up* ad un anno di distanza hanno dimostrato un incremento significativo del 17% rispetto al gruppo di controllo. Alcuni ricercatori sono propensi a pensare che la storia della vitamina D ripercorra le stesse tracce, sottolineando che bassi livelli di vitamina D possono semplicemente essere un *marker* di cattivo stato di salute piuttosto che la causa di questo. Un *panel* di esperti convocato dall'Istituto di Medicina (IOM), ha vagliato centinaia di studi sulla vitamina D, compresi *trial* esclusi dalla metanalisi *Cochrane* e hanno concluso che la vitamina D è importante per la salute ossea, ma le evidenze non supportano altri benefici.
Un altro punto incerto è la concentrazione plasmatica raccomandata di vitamina D: 50 nmol/l. I sostenitori della vitamina D affermano che questa soglia, stabilita dallo IOM, è troppo bassa e risale a dati di molto tempo fa. Essi argomentano la loro posizione affermando che alcuni comportamenti adottati dall'uomo, come indossare indumenti, produrre creme solari e trascorrere molto tempo al chiuso, hanno determinato una riduzione dei livelli di vitamina D plasmatici. A questo proposito, uno studio che ha valutato i livelli di vitamina D plasmatica in 2 tribù della Tanzania, quindi in soggetti che vivono vicino all'equatore e che non usano filtri solari, ha rilevato concentrazioni plasmatiche di vitamina D pari a 115 nmol/l. Secondo *Michael Amling* dell'*University Medical Center Hamburg-Eppendorf* in Germania, per assicurare una buona omeostasi ossea è necessario avere un concentrazione plasmatica di vitamina D pari a 75 nmol/l. Recentemente un articolo pubblicato *sull'American Journal of Cardiology* nel gennaio 2012 ha dimostrato che la vitamina D a concentrazioni fino a 50 nmol/l riduce l'infiammazione, effetto misurato attraverso l'analisi dei livelli di proteina C reattiva. Sopra questo valore la relazione invece si inverte e maggiori livelli di vitamina D determinano un incremento proteina C reattiva. Gli autori di questo studio hanno concluso che supplementazioni di vitamina D allo scopo di ridurre l'infiammazione possono avere un effetto benefico solo in quei soggetti con bassi livelli serici di questa vitamina.
Con l'intento di chiarire l'utilità della vitamina D molti ricercatori stanno effettuando studi su larga scala per esaminare gli effetti benefici della vitamina D in diverse patologie croniche. Gli studi di prevenzione sono molto impegnativi, necessitano di un grande numero di soggetti e di tempi molto lunghi al fine che il numero di partecipanti che sviluppano la malattia sia sufficiente per poter vedere differenze tra i due gruppi e questo li rende molto costosi. Anche la *compliance* può essere un problema perché i soggetti sani inclusi nel *trial* possono essere più propensi a dimenticarsi l'assunzione del trattamento a loro destinato rispetto ai soggetti malati, specialmente perché la somministrazione non avviene tramite un medico in clinica. Se molti soggetti dimenticano di assumere il trattamento, sarà molto difficile individuare differenze tra i gruppi di controllo e di trattamento attivo. C'è ancora un altro aspetto per cui i *trial* di prevenzione con le vitamine differiscono dai normali studi clinici randomizzati. Generalmente infatti i gruppi placebo non ricevono il composto che si sta analizzando, mentre i partecipanti arruolati in un gruppo placebo di uno studio di prevenzione con vitamina D produrranno vitamina D loro stessi e la assumeranno attraverso il cibo, questo contribuisce a ridurre notevolmente la differenza tra i due gruppi.
Gli studi sulla vitamina D attualmente in corso sono riassunti nella tabella seguente, fino a che questi *trial* non saranno conclusi, non si riuscirà a chiarire l'utilità di supplementazioni di questa vitamina.

NOME	PAESE	PARTECIPANTI	DOSE	PRINCIPALI OUTCOME	FASE ATTUALE	RISULTATI ATTESI
VITAL	U.S.A	20000 Età Uomini:>50 Donne:>55	2000 UI/die	Cancro Patologie cardiovascolari	Fine reclutamento fine 2012	2017
FIND	Finlandia	18000 Uomini: >60 Donne:>65	1600 o 3200 UI/die	Cancro Patologie cardiovascolari Diabete	Reclutamento iniziato in primavera, supplementaz iniziate in autunno	2020
ViDA	Nuova Zelanda	5100 Età >50	100000 UI/mese	Patologie cardiovascolari Malattie respiratorie Fratture	Fine reclutamento entro l'anno	2017
DOHealth	8 città europee	2150 Età >70	2000 UI/die	Infezioni,Fratture, Pressione Sanguigna, Funzione Cognitiva Funzione delle estremità inferiori	Reclutamento	2017
VIDAL	Regno Unito	20000 Età 65-84	60000 UI/mese	Longevità e altri	Reclutamento	2020

E' stato ipotizzato che supplementazioni di vitamina D possano avere un ruolo nella prevenzione di malattie, ma la maggior parte dei ricercatori pensa che solo i risultati degli studi attualmente in corso possa confermare questa ipotesi.

Parole chiave: vitamina D, prevenzione di malattie.

Riferimento bibliografico: Kupferschmidt K. Uncertain Verdict as Vitamin D Goes On Trial . Science 337: 1476-1478, 2012.

Terapia di induzione e mantenimento con ustekinumab in pazienti affetti da malattia di Crohn refrattaria al trattamento con inibitori del TNF

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Un terzo dei pazienti affetti da morbo di Crohn non risponde al trattamento con gli antagonisti del TNF (iTNF). Un altro terzo di pazienti ha una risposta transitoria e richiede un aumento della dose o un cambio di terapia. E' improbabile che i pazienti con resistenza primaria ad un iTNF rispondano ad un altro iTNF. I pazienti con non-risposta secondaria rispondono meno bene ad un altro iTNF ed hanno una probabilità maggiore di essere resistenti.
Ustekinumab, è un anticorpo monoclonale (IgG1kappa che impedisce la stimolazione dei recettori della interleuchina (IL)-12 e della IL-23, legando la subunità p40, comune alle 2 citochine. Questi recettori sono presenti sulle cellule T, sulle cellule natural killer (NK) e sulle cellule che presentano l'antigene. In uno studio di fase 2a, l'ustekinumab ha dimostrato la propria efficacia in pazienti con malattia di Crohn moderata/grave particolarmente su quei pazienti precedentemente trattati con infliximab. L'uso dell'ustekinumab è già approvato nel trattamento dei pazienti affetti da psoriasi di grado moderato/severo (*anche in Italia, ndr*).

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti terapeutici dell'ustekinumab in pazienti affetti da Crohn e resistenti al trattamento con inibitori del TNF.

Lo studio ha previsto l'arruolamento di 526 pazienti in 153 centri di 12 Paesi. Sono stati considerati criteri d'inclusione: età > 18 anni, una storia di almeno 3 mesi di malattia di Crohn con un punteggio CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*, che va da 0 a 600) compreso tra 220 e 450, non risposta (primaria o secondaria) ad un iTNF o effetti avversi non accettabili da iTNF. I pazienti arruolati potevano continuare ad assumere i farmaci in uso prima dell'arruolamento (>40 mg/die di prednisolone, >9 mg/die di budesonide, azatioprina, mercaptopurina, metotrexate, mesalamina e antibiotici) a condizione che fossero assunti da almeno 3-4 settimane, a seconda del farmaco. Sono stati esclusi i pazienti che avevano ricevuto

glucocorticoidi endovena da meno di 3 settimane, iTNF da meno di 12 settimane o natalizumab da meno di 12 mesi. Sono stati anche esclusi pazienti sui quali era stata praticata una resezione colica negli ultimi 6 mesi e i pazienti affetti dalla sindrome del colon corto, da restringimenti del colon tali da non permettere l'utilizzo della colonscopia, da ascessi, tubercolosi attiva, infezioni, tumori o infezioni opportunistiche in anamnesi.
Lo studio prevedeva una fase d'induzione (settimane 0-8) e una fase di mantenimento. Nella fase d'induzione i pazienti sono stati divisi in 4 gruppi trattati con 1, 3 o 6 mg/Kg di ustekinumab o placebo. Durante la fase di mantenimento (settimane 8-36), i pazienti che avevano risposto all'ustekinumab e, separatamente, quelli che non avevano risposto, sono stati nuovamente randomizzati in 2 gruppi: al primo gruppo sono stati somministrati 90 mg di ustekinumab per via sottocutanea (sc) alla settimana 8 e 16, al secondo gruppo placebo. Ai pazienti che avevano risposto al placebo è stato somministrato placebo alla settimana 8 e 16 e a quelli che non avevano risposto al placebo sono stati somministrati 270 mg di ustekinumab sc alla settimana 8 e 90 mg sc alla settimana 16. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento è stato diminuito il dosaggio di glucocorticoidi a partire dalla settimana 8.
L'end-point primario è stata la risposta clinica alla settimana 6, definita come una diminuzione $\geq$ 100 nel punteggio CDAI o un punteggio CDAI < 150, nel caso di pazienti con un punteggio CDAI compreso tra 248 e 220 alla visita di baseline. Principale end-point secondario è stata la remissione clinica (cioè CDAI < 150) alla settimana 6, risposta clinica alla settimana 4 e remissione clinica alla settimana 22 tra i pazienti con una risposta a ustekinumab alla settimana 6. Tutti i pazienti usciti dallo studio o che hanno subito un intervento chirurgico sono stati considerati non responder.
I pazienti sono stati visitati alle settimane 0, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 22, 28 e 36. Ad ogni visita è stato calcolato il CDAI, valutati gli eventi avversi, i farmaci concomitanti assunti dal paziente, i livelli plasmatici di ustekinumab e di proteina C-reattiva. Alle settimane 0, 22 e 36 è stata anche valutata la presenza di anticorpi anti-ustekinumab. Solo in alcuni siti è stato valutato, tramite colonscopia, il grado di cicatrizzazione della mucosa alle settimane 0, 6 e 22.
Dopo randomizzazione la media del CDAI del gruppo placebo e del gruppo trattato con 1 mg/Kg avevano un CDAI (302.5 e 306) leggermente diverso da quello degli altri 2 gruppi (327 e 333). Circa il 50% dei pazienti non avevano risposto ad almeno 2 trattamenti con iTNF. Solo il 64,5% dei pazienti ha completato lo studio (settimana 36).
Il 39,7% dei pazienti trattati con ustekinumab 6 mg/Kg ha risposto al trattamento di induzione. Questa percentuale è significativamente diversa da quella relativa ai pazienti trattati con placebo (23,5% con p=0,005). Anche i pazienti trattati con le dosi più basse di ustekinumab hanno risposto con una frequenza superiore al placebo (34,1% per 3 mg/Kg e 36,6% per 1 mg/Kg) ma, dal momento che la differenza col gruppo placebo non è risultata significativa nel gruppo trattato con 3 mg/Kg (p=0,06), anche il dato relativo al trattamento 1 mg/Kg non è stato considerato significativo nonostante la p sia risultata < 0,05 (p=0,02). La risposta al trattamento è risultata buona anche nei pazienti resistenti a 2 o più iTNF e ha correlato, in parte, con i livelli plasmatici di ustekinumab. Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nel *rate* di remissione a 6 e 8 settimane, mentre altri parametri quali la percentuale di pazienti con una risposta > 70 punti, la riduzione media del CDAI e la riduzione media dei livelli di proteina C-reattiva sono risultati significativamente superiori nei gruppi trattati (tutte le concentrazioni) rispetto al gruppo placebo in ciascuna visita. Non è stata osservata una differenza significativa nella cicatrizzazione della mucosa sia a causa del piccolo numero di osservazioni che della bassa percentuale di pazienti trattati che hanno mostrato tale effetto (19,5%).
Tra i pazienti che hanno risposto al primo trattamento con ustekinumab (induzione), la proporzione di pazienti che hanno mostrato una risposta clinica a 22 settimane (mantenimento) è stata significativamente superiore nel gruppo ustekinumab che nel gruppo placebo (69,4% vs 42,5%; differenza assoluta di 26,9%; 95% CI, 11,5-42,5; p<0,001) e anche la proporzione dei pazienti in remissione è stata superiore (41,7% vs 27,4%; differenza assoluta di 14,3%; 95% CI, 2-27,1; p=0,03). Tra i pazienti in remissione alla settimana 6, la remissione è stata mantenuta nel 78,6% dei casi nel gruppo trattato e nel 53,3% dei casi nel gruppo placebo (p=0,06).
Tra i pazienti che non hanno risposto all'induzione, la proporzione di pazienti che hanno mostrato risposta clinica è stata simile a 22 settimane nel gruppo trattato e nel gruppo controllo (20,2% vs 18,2%). Tra i pazienti che non hanno risposto al primo trattamento con

placebo e che sono stati trattati con ustekinumab alla settimana 8, la proporzione di pazienti che hanno mostrato risposta clinica è stata del 35,3% alla settimana 16.
Durante la fase d'induzione (8 settimane) sono state osservate infezioni serie in 5 pazienti trattati con 6 mg/Kg di ustekinumab, 1 paziente trattato con 1 mg/Kg di ustekinumab e in 1 paziente trattato con placebo. Reazioni all'infusione sono state non comuni e comunque hanno interessato in ugual misura i gruppi ustekinumab e quello placebo. Durante la fase di mantenimento, all'interno del gruppo dei pazienti che, trattati con ustekinumab, avevano risposto all'induzione, gli eventi avversi non hanno avuto una frequenza diversa nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo. Non sono state osservate morti, eventi cardiovascolari maggiori, tubercolosi o altre infezioni opportunistiche serie. In paziente inizialmente trattato con 1 mg/Kg di ustekinumab e, successivamente, con 90 mg di ustekinumab alle settimane 8 e 16 è stato diagnosticato un carcinoma. Solo lo 0,7% dei pazienti è risultato positivo per anticorpi anti-ustekinumab alla settimana 36.
Per quanto riguarda l'impossibilità di dimostrare un aumento di remissioni nei gruppi trattati con ustekinumab, gli autori sottolineano che i pazienti randomizzati avevano un punteggio di partenza piuttosto alto (333) e che erano affetti da Crohn da lunga data e resistenti ai trattamenti. I dati relativi alla sicurezza del trattamento necessitano ulteriori studi a causa del numero relativamente piccolo di pazienti trattati e della breve durata del trattamento.

Lo studio dimostra che i pazienti affetti da morbo di Crohn moderato/severo e resistenti al trattamento con iTNF hanno una maggior frequenza di risposta al trattamento con ustekinumab rispetto pazienti trattati con placebo. Dimostra anche che i pazienti che inizialmente rispondono al trattamento con ustekinumab hanno un'aumentata probabilità di risposta e remissione quando ulteriormente trattati con ustekinumab rispetto al placebo.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Janssen. La maggior parte degli autori ha ricevuto finanziamenti dalla Johnson & Johnson, dalla Janssen e/o da altre case farmaceutiche. Alcuni autori sono dipendenti della Johnson & Johnson.

Parole chiave: CERTIFI Study Group, Crohn's disease, ustekinumab.

Riferimenti bibliografici
Sandborn WJ et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. N Engl J Med. 2012; 367:1519-28.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia)

Dott.ssa Simona Ruggiero (II Università di Napoli)
Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli)
Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania)

Supervisione Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: **webmaster@sifweb.org**

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.
È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.farmacologia@segr.it; **sif.informazione@segr.it**; **sifcese@comm2000.it**.

DISCLAMER – Leggere attentamente

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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