



Newsletter numero 127 del 15.07.2013

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

Sommario

- Lo *status* cardiaco dei bambini infettati da HIV che hanno ricevuto terapia antiretrovirale di associazione per lungo tempo: i risultati dall'*Adolescent Master Protocol (AMP) of the Multicenter Pediatric HIV/AIDS Cohort Study*
- Pramipexolo in pazienti con malattia di Parkinson iniziale (*the PRamipexole On Underlying Disease: PROUD*): un *trial* randomizzato a partenza ritardata
- Variabili di risposta al trattamento della depressione senile: una meta-analisi
- Effetto di un intervento gestionale in ambulatori pediatrici sulla prescrizione di antibiotici ad ampio spettro: un *trial* randomizzato
- Studio randomizzato, multicentrico, crossover placebo-controllo in doppio cieco sull'effetto di solifenacina e ossibutinina in persone anziane con deterioramento cognitivo lieve: lo studio SENIOR
- Dasatinib in bambini e adolescenti con leucemia refrattaria o recidiva: risultati dello studio CA180-018, di Fase I, con incremento progressivo della dose, dell'*Innovative Therapies for Children With Cancer Consortium (ITCC)*
- Controllo nel lungo termine della pressione arteriosa e regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra dopo trattamento dell'iperaldosteronismo primitivo
- Il futuro del network regolatorio per l'immissione di nuovi farmaci nell'Unione Europea
- Gestione della terapia antitrombotica/anticoagulante in pazienti sottoposti a procedure invasive

Lo status cardiaco dei bambini infettati da HIV che hanno ricevuto terapia antiretrovirale di associazione per lungo tempo: i risultati dall'Adolescent Master Protocol (AMP) of the Multicenter Pediatric HIV/AIDS Cohort Study

A cura del Dott. Gianluca Miglio

I bambini che hanno contratto l'infezione da HIV sono esposti a Terapia AntiRetrovirale (TAR) per molti anni e già a partire dal periodo prenatale, quando il sistema cardiovascolare è in sviluppo. Gli effetti dell'infezione, della TAR e della loro eventuale interazione sul sistema cardiovascolare dei bambini non sono pienamente compresi. Tuttavia, è stato suggerito che anomalie subcliniche della struttura o funzione cardiaca nei bambini potrebbero risultare in cardiomiopatie in età adulta, quando aggiuntivi fattori di rischio cardiovascolari possono essere presenti.

Scopo dello studio è stato determinare gli effetti cardiovascolari della TAR in bambini che hanno contratto l'infezione da HIV.

In questo studio sono stati raccolti ed esaminati comparativamente i dati di 3 coorti: 1) bambini arruolati nell'AMP study*, che hanno contratto l'infezione nel periodo perinatale e che sono stati esposti a TAR Altamente Attiva (TAR-AA, qualunque regime che comprende ≥ 3 farmaci antiretrovirali da ≥ 2 classi; n=325); 2) bambini arruolati nell'AMP study, Esposti ad HIV ma non Infettati (EHI), che tipicamente sono stati esposti ad associazioni di TAR e a profilassi con TAR per un breve periodo neonatale (n=189); 3) bambini arruolati nel *Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P²C²-HIV) study* [Lipshultz, et al. *Lancet* 2002;360:368-373], che hanno contratto l'infezione nel periodo perinatale e che sono stati relativamente non esposti a TAR (n=70).

I bambini arruolati nell'AMP study sono stati sottoposti a registrazione di un singolo ecocardiogramma congiuntamente alla misurazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. I bambini arruolati nel P²C²-HIV study sono stati sottoposti a registrazione di una serie di ecocardiogrammi in aggiunta ad altri dati clinici e di laboratorio. Per rendere il più possibile paragonabili le età delle coorti, in questo studio sono stati esaminati gli ecocardiogrammi più recenti (almeno 6 mesi prima della morte) e per la coorte del P²C²-HIV study sono stati impiegati i dati relativi ad un'età ≥ 7 anni, coerentemente con quelli dello studio AMP.

Dei 678 bambini che hanno partecipato all'AMP study, 451 sono risultati infetti e 227 EHI. Registreazioni ecocardiografiche sono risultate disponibili per il 72% dei bambini infettati e per l'83% di quelli EHI. Al momento della registrazione i bambini del P²C²-HIV study sono risultati più giovani di quelli dell'AMP study, infettati o EHI (età medie, rispettivamente, 9,7 anni vs 13 anni vs 11 anni; $p < 0,001$). In confronto all'AMP study, nel P²C²-HIV study è stato rilevato un numero di ispanici significativamente maggiore e di neri significativamente minore ($p < 0,001$). Rispetto ai bambini EHI dell'AMP study, quelli infettati sia dell'AMP study sia del P²C²-HIV study sono risultati significativamente più bassi (altezza, z-score medio aggiustato rispettivamente, $0,23 \pm 1,11$, $-0,43 \pm 1,26$ e $-1,49 \pm 1,58$; $p < 0,001$) e magri (peso, $0,70 \pm 1,36$, $0,16 \pm 1,32$ e $-0,89 \pm 1,30$; $p < 0,001$).

Al momento delle registrazioni, in confronto ai bambini del P²C²-HIV study, quelli infettati dell'AMP study hanno avuto una malattia significativamente meno avanzata, in termini sia di carica virale (da 0 a 400 copie/ml, 8% vs 69%; da 401 a 5000 copie/ml, 17% vs 17%; da 5001 a 50000, 50% vs 11%; > 50001 copie/ml, 25% vs 3%; dati mancanti, 10% vs 0%; $p < 0,001$) sia di conte dei linfociti CD4+ (conta assoluta [range interquartile], 178 [11-564] vs 693 [512-924]; $p < 0,001$). Le percentuali dei bambini che in quel momento ricevevano ART-AA sono state, rispettivamente, 17% vs 89% ($p < 0,001$). Ha ricevuto ART-AA da più di 5 anni l'80% dei bambini infettati dell'AMP study vs nessuno di quelli del P²C²-HIV study.

Le misure relative alla contrattilità del ventricolo sinistro (VS) hanno dimostrato che, rispetto sia ai bambini EHI, quelli infettati sia dell'AMP study sia del P²C²-HIV study hanno avuto z-score medi aggiustati più bassi (rispettivamente, $0,26 \pm 0,09$, $0,21 \pm 0,08$ e $-1,56 \pm 0,16$; $p < 0,05$). Le misure per la frazione di accorciamento del VS hanno indicato che, rispetto ai bambini EHI dell'AMP study, entrambe le due coorti di bambini infettati hanno avuto z-score medi aggiustati inferiori, con i valori più bassi rilevati tra i bambini del P²C²-HIV study ($0,35 \pm 0,08$, $0,10 \pm 0,07$ e $-1,94 \pm 0,15$; $p < 0,05$). Le misure della massa del VS, della

dimensione del VS alla fine della diastole e della dimensione del VS alla fine della sistole hanno rilevato che gli *z-score* medi aggiustati delle tre coorti sono stati significativamente differenti: i valori più bassi sono stati misurati nella coorte dei bambini EHI dell'AMP *study* e quelli più alti nella coorte del P²C²-HIV *study* (-0,60±0,08, -0,22±0,06 e 0,20±0,13; -0,46±0,08, -0,13±0,06 e 0,39±0,14; -0,47±0,08, -0,11±0,06 e 1,30±0,14; p<0,05). In confronto alla coorte del P²C²-HIV *study*, sia i bambini EHI sia quelli infettati dell'AMP *study* hanno ottenuto *z-score* medi aggiustati inferiori sia per lo spessore del setto alla fine della diastole (0,09±0,12, -0,56±0,07 e -0,41±0,05; p<0,05) sia per lo stress della parete del VS alla fine della sistole (0,41±0,15, -1,22±0,09 e -1,04±0,07; p<0,05). Le differenze negli *z-score* medi aggiustati sono state clinicamente significative: hanno soddisfatto la definizione di cardiomiopatia (*z-score* <-2 per la frazione di accorciamento del VS oppure >2 per la dimensione del VS) 31/70 bambini del P²C²-HIV *study*, 12/325 bambini infettati e 3/189 bambini HEI dell'AMP *study*.

Rispetto ai bambini con malattia meno severa, quelli con al *nadir* una percentuale di linfociti CD4+ <15% e quelli con una carica virale >5000 copie/ml hanno ottenuto valori degli *z-score* aggiustati più bassi per la contrattilità del VS, la frazione di accorciamento del VS e valori maggiori per le dimensioni del VS al termine della sistole e per lo stress della parete al termine della sistole. Inoltre, i bambini con carica virale corrente >5000 copie/ml hanno ottenuto valori maggiori per lo spessore del setto alla fine della diastole. Nella coorte dei bambini del P²C²-HIV *study* coloro che hanno avuto TAR di più lunga durata hanno avuto *z-score* medi aggiustati più bassi per la frazione di accorciamento del VS. Tuttavia, nella coorte dei bambini infettati dell'AMP, i valori degli *z-score* per questo parametro sono risultati costanti, indipendentemente dalla durata della TAR. In aggiunta, i bambini del P²C²-HIV *study* con percentuali al *nadir* più basse dei CD4+, in media hanno avuto *z-score* più bassi per la frazione di accorciamento del VS e più alti per le dimensioni del VS al termine della sistole. Tuttavia, nella coorte dei bambini infettati dell'AMP *study* i valori degli *z-score* per questi parametri si sono dimostrati relativamente costanti quando valutati in relazione alla percentuale al *nadir* dei CD4+.

Gli aumenti della massa e della dimensione del VS, dello spessore e dello stress della parete e la diminuzione della frazione di accorciamento e della contrattilità del VS sono risultati tutti predittori di mortalità nella coorte del P²C²-HIV *study*. A circa 5-6 anni di età, questi bambini sono morti più probabilmente per cause cardiache che polmonari. Un sottogruppo ha sviluppato una cardiopatia clinica. Questi stessi parametri ecocardiografici sono stati vicini alla normalità nella coorte dei bambini infettati dell'AMP *study* e nessun bambino ha manifestato cardiopatie sintomatiche.

Questi risultati suggeriscono che la TAR-AA a lungo-termine ha un effetto complessivamente cardioprotettivo per i bambini e gli adolescenti che hanno contratto l'infezione da HIV.

Non è chiaro se l'effetto sia il risultato di un miglior stato del sistema immunitario, di una crescita somatica più vicina alla normalità, della diretta azione della terapia sul HIV intracardiaco o di altri meccanismi. Poiché lo studio è una *cross-sectional analysis* non è possibile alcuna inferenza causale. Inoltre, il fatto di aver esaminato una singola registrazione ecocardiografica per partecipante, non consente di conoscere la traiettoria dello *status* cardiaco (stabile, in miglioramento o in deterioramento). Un altro limite dello studio è quello di non aver esaminato separatamente le TAR o specifiche associazioni di questi farmaci nella struttura e funzione cardiaca. Infine, la coorte di riferimento adottata del *Boston Children's Hospital* (centro che ha esaminato gli ecocardiogrammi) per il calcolo degli *z-score* è stata molto differente in termini etnici e socioeconomici da entrambe le coorti di bambini infettati.

Parole chiave: infezione da HIV e terapia antivirale, effetti cardiaci, *cross-sectional analysis*.

Riferimento bibliografico:

Lipshultz et al., Cardiac status of children infected with human immunodeficiency virus who are receiving long-term combination antiretroviral therapy: results from the adolescent master protocol of the multicenter pediatric HIV/AIDS cohort study. *JAMA Pediatr.* 2013;167:520-7.

Note

*L'AMP è uno studio prospettico di coorte condotto in 14 centri degli Stati Uniti e progettato per valutare gli effetti dell'infezione da HIV e della TAR sullo sviluppo dei bambini e degli adolescenti che hanno

contratto l'infezione nel periodo perinatale e per confrontare questi bambini con un gruppo di controllo di bambini EHI. Tra marzo 2007 e novembre 2009, sono stati arruolati bambini di 7-16 anni di età.

Pramipexolo in pazienti con malattia di Parkinson iniziale (the PRamipexole On Underlying Disease: PROUD): un trial randomizzato a partenza ritardata

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Per nessun farmaco è stato dimostrato con certezza un ruolo nel rallentamento della progressione della malattia di Parkinson (Parkinson Disease, PD). Studi *in vitro* e su modelli sperimentali di roditori e primati suggeriscono che il pramipexolo, oltre ad essere un agonista dei recettori D₂/D₃, ha effetti neuroprotettivi che potrebbero derivare da effetti anti-apoptotici mediati dal mitocondrio. Il pramipexolo, dunque, potrebbe avere effetti sulla storia naturale della malattia.

Scopo dello studio PROUD è stato quello di verificare se la somministrazione di pramipexolo nei primi stadi della PD porti ad un migliore outcome clinico. E' stato inoltre effettuato un sotto-studio di neuroimaging per valutare se il pramipexolo ha un effetto sulla velocità di perdita del trasportatore della dopamina.

PROUD è uno studio randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco. Si tratta di uno studio "delayed-start" (a partenza ritardata). Questo tipo di studi confronta l'effetto del farmaco su un gruppo di pazienti ai quali il farmaco viene somministrato subito dopo l'arruolamento vs l'effetto dello stesso farmaco su un gruppo di pazienti ai quali il farmaco viene somministrato in un secondo momento, preceduto dalla somministrazione di placebo. La dettagliata discussione del protocollo dello studio PROUD è riportata in un'altra pubblicazione (Schapira et al. *Mov Disord* 2010; **25**: 1627-32).

I pazienti sono stati reclutati in 98 centri di 10 Paesi. La loro età era compresa tra i 30 e i 79 anni e soffrivano di PD caratterizzato da bradicinesia più almeno due altri segni (tremore a riposo, rigidità o asimmetria). Erano pazienti classificati allo stadio 1 o 2 della scala di Hoehn e Yahr* con diagnosi da non più di due anni. Inoltre, il clinico valutava improbabile la necessità di trattare questi pazienti almeno nei successivi 6 mesi (preferibilmente 9 mesi). Non sono stati inclusi pazienti già trattati con farmaci anti-Parkinson, trattati negli ultimi 6 mesi con anti-psicotici, pazienti con problemi clinici non significativi non correlati alla PD desumibili anche da analisi di laboratorio. Sono stati esclusi anche pazienti con disturbi fisici o psichiatrici che avessero potuto interferire con la partecipazione allo studio o con l'interpretazione dei risultati e quelli con anamnesi di psicosi, demenza, depressione maggiore o stagionale.

I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi nel rapporto 1:1. Il primo gruppo ha assunto pramipexolo e l'altro placebo. Il pramipexolo è stato somministrato inizialmente alla dose di 0,125 mg/3 volte al giorno per giungere, entro 4 settimane, alla dose di 0,5 mg/3 volte al giorno, passando dal dosaggio intermedio di 0,25 mg. Al secondo gruppo è stato somministrato placebo. Dopo 9 mesi di trattamento è iniziata la seconda fase dello studio e i pazienti di entrambi i gruppi sono stati trattati con pramipexolo, ripetendo l'aumento graduale della dose, sempre in cieco. Nel caso in cui il clinico valutasse che il paziente necessitava di iniziare la seconda fase prima di 9 mesi dall'arruolamento, l'aggiunta del pramipexolo poteva essere fatta anche 3 mesi prima (6 mesi dall'inizio del trattamento), ma non prima. I pazienti che richiedevano trattamenti aggiuntivi per il controllo dei sintomi della PD sono usciti dallo studio. Nonostante tutti i clinici abbiano operato in cieco, la visita di *baseline* e quella del mese 15 è stata effettuata da un medico diverso da quello che ha seguito il paziente durante lo studio. Dopo la visita di *baseline* sono state effettuate visite ai mesi 3, 6, 9 e 15. Durante queste visite è stato valutato il punteggio della *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), derivante dalla somma dei punteggi ottenuti con la prima parte del questionario (relativa a comportamento, ideazione e umore), la seconda parte (relativa a attività del vivere quotidiano) e la terza parte (relativa alla funzione motoria). Alla visita di *baseline* e alla visita del mese 15 sono stati valutati anche la *Clinical Global Impression - Severity scale* (CGI-S) e la *Clinical Global Impression - Improvement scale* (CGI-I)**. Alla fine della prima parte dello studio (mese 6-9) e alla fine della seconda parte dello studio (mese 15), i pazienti hanno

valutato la propria qualità di vita tramite tre diversi questionari. Infine un sottogruppo di pazienti è stato sottoposto alla valutazione della densità dei trasportatori della dopamina nello striato alla visita di *baseline* e alla visita del mese 15. La quantità di ^{123}I -FP-CIT nello striato è stata valutata tramite una SPECT standardizzata e interpretata da uno degli autori dello studio. In tutti i pazienti è stata valutata la sicurezza del trattamento e, inoltre, alle visite dei mesi 1, 6, 9, 12 e 15 è stata valutata l'incidenza dei disordini delle pulsioni tramite il questionario mMIDI, relativo alla tendenza al gioco d'azzardo compulsivo, allo shopping compulsivo e a comportamenti sessuali compulsivi.

I pazienti sono stati arruolati tra il maggio 2006 e l'aprile 2009. Sono stati valutati 593 pazienti e ne sono stati arruolati 535, alla maggior parte dei quali era stato diagnosticato PD da non più di 6 mesi. Duecentosessantuno pazienti sono stati randomizzati nel gruppo pramipexolo precoce e 274 pazienti nel gruppo pramipexolo ritardato (placebo sostituito da pramipexolo dopo 6-9 mesi). Rispettivamente l'85% e il 78% dei pazienti ha completato la prima parte dello studio. La seconda parte del trattamento è stata anticipata a prima del nono mese, nel 20% e nel 30% dei pazienti appartenenti ai due gruppi. In entrambi i gruppi, il 90% dei pazienti che ha iniziato la fase 2 ha completato lo studio. L'interruzione dello studio è stata dovuta essenzialmente agli eventi avversi.

Durante la prima parte dello studio, i pazienti del gruppo pramipexolo hanno dimostrato una sostanziale stabilità del punteggio UPDRS (-0,5) mentre il gruppo placebo ha mostrato un aumento di 4,3, con una differenza di -4,8 punti (IC 95% tra -6,3 e -3,2, $p < 0,0001$). Alla visita del mese 9 tutti e 3 i punteggi dei questionari relativi alla qualità di vita hanno mostrato differenze significative a favore del pramipexolo.

Valutando le modifiche del punteggio UPDRS tra la *baseline* e la visita del mese 15, non sono state osservate differenze significative tra i 2 gruppi ($p = 0,65$). Infatti, nel gruppo pramipexolo l'aumento del punteggio è stato di 0,3 e nel gruppo pramipexolo ritardato l'aumento è stato di 0,7. Solo 1 dei 3 questionari relativi alla qualità di vita dei pazienti ha dimostrato una differenza significativa a favore dei pazienti trattati subito con pramipexolo, ma questa differenza è di dubbio significato clinico. Non sono state osservate differenze significative neanche nei punteggi CGI-I e CGI-S.

Relativamente ai 123 pazienti per i quali sono disponibili i dati SPECT, le differenze nel legame di ^{123}I -FP-CIT tra la *baseline* e la visita del mese 15 sono state uguali a -15,1% e -14,6% nel pramipexolo precoce e ritardato rispettivamente, una differenza non significativa.

Durante il primo periodo dello studio, la frequenza degli eventi avversi che hanno portato all'abbandono dello studio è stata sovrapponibile, ma nel gruppo placebo l'abbandono per il peggioramento del PD è stato più frequente, mentre nel gruppo pramipexolo è stato più frequente l'abbandono per effetti avversi severi. Tra i diversi effetti avversi sono state osservate differenze superiori ai 2 punti nella frequenza di nausea (21% vs 8% dei pazienti in pramipexolo vs placebo), sonnolenza (11% vs 3%), insonnia (7% vs 3%), allucinazioni (5% vs 1%) e edema periferico (7% vs 1%). Inoltre, un paziente del gruppo pramipexolo è stato ricoverato in ospedale per allucinazioni. Gli eventi avversi riportati durante l'intero periodo dello studio sono stati simili nei 2 gruppi. Durante la seconda parte dello studio, un paziente è stato ricoverato per ipotensione e l'effetto è stato giudicato farmaco-dipendente. L'effetto avverso più frequente è stata la nausea e a 12 pazienti (9 nel gruppo pramipexolo precoce e 3 nel gruppo pramipexolo ritardato) sono stati prescritti anti-emetici. L'abbandono per effetti avversi nei pazienti trattati con pramipexolo è stato del 13% nei 15 mesi di trattamento.

Per quanto riguarda i comportamenti compulsivi, il questionario mMIDI ha segnalato la comparsa e permanenza di comportamento sessuale compulsivo in 2 pazienti nella fase 1 nel gruppo pramipexolo e in 1 paziente nella fase 2. Inoltre, shopping compulsivo si è manifestato in modo permanente in 1 paziente. In altri 3 pazienti sono stati osservati comportamenti compulsivi in solo 1-2 visite. Non è stata osservata in nessun paziente tendenza al gioco d'azzardo compulsivo.

La spiegazione più semplice dei risultati dello studio è che il pramipexolo non modifica l'evoluzione del PD. D'altra parte, sostengono gli autori, una serie di fattori possono mettere in dubbio questa conclusione. Ad esempio, l'effetto sintomatico del pramipexolo potrebbe avere impedito di rilevare differenze tra i due gruppi sperimentali a 15 mesi. D'altra parte, se si ammette che il test SPECT effettuato sia un marker efficace dell'evoluzione della malattia anche in un così breve lasso di tempo, questa ipotesi sembra essere confutata. Un altro problema potrebbe essere stata la scelta dei pazienti. Infatti, la condizione dell'arruolamento

era che il quadro clinico permettesse di non trattare il paziente per 6-9 mesi e questo potrebbe aver portato a reclutare pazienti con una progressione di malattia lenta.

Uno studio molto simile a questo, denominato ADAGIO, è stato effettuato utilizzando la rasagilina, un inibitore delle monoaminoossidasi B. Questo studio ha dimostrato che l'inizio anticipato del farmaco comportava una differenza significativa (1,7 punti) al termine dello studio a favore dei pazienti che avevano avuto una somministrazione anticipata. Il dato compariva solo al dosaggio di 1 mg/die e non a 2 mg/die e solo un'analisi *post-hoc* fatta stratificando i pazienti per il punteggio di baseline ha permesso di stabilire che nel quartile più alto (>25,5) si osservava un effetto anche a 2 mg/die. Questo suggerirebbe un effetto soglia nel meccanismo di attribuzione dei punteggi tramite UPDRS. D'altra parte, un'analisi *post-hoc* dei dati di questo studio non ha permesso di ottenere un risultato simile. In conclusione, mentre gli studi ADAGIO, DATATOP e ELLDOPA suggeriscono sia meglio iniziare precocemente il trattamento del paziente affetto da PD, lo studio PROUD non evidenzia benefici. Dunque, il momento ideale per iniziare un trattamento sintomatico nel paziente affetto da PD rimane una questione aperta.

Lo studio non supporta l'ipotesi che il pramipexolo modifichi l'evoluzione della malattia di Parkinson.

L'editoriale di accompagnamento innanzitutto sottolinea i problemi connessi agli studi clinici "delayed-start". Se la prima parte dello studio non è sufficientemente lunga, il guadagno dei pazienti trattati precocemente non viene rilevato. D'altra parte, se è troppo lunga, troppi pazienti trattati con placebo escono dallo studio, interferendo con i risultati dell'intero studio. Inoltre, farmaci con effetti sintomatici particolarmente buoni, possono mascherare i benefici dell'inizio precoce a causa di effetti massimali su pazienti che hanno iniziato il trattamento in ritardo. Il buon disegno sperimentale dello studio PROUD ha evitato tutti questi problemi.

Un'interessante ipotesi, è che il paziente PD deve essere trattato precocemente con farmaci sintomatici attivi sul sistema dopaminergico per impedire lo stabilirsi di fenomeni di adattamento controproducenti. Al contrario, lo studio PROUD suggerisce che il trattamento va iniziato quando il paziente lo necessita. Quest'atteggiamento non solo risparmia al paziente gli effetti avversi dovuti al trattamento, ma diminuisce la frequenza degli effetti avversi, come dimostrato dal dimezzamento di questi nei pazienti trattati solo nella fase 2 (trattamento ritardato) rispetto ai pazienti trattati nella fase 1 (trattamento anticipato; 9% vs 4% di effetti avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento). Al contrario, alla diagnosi potrebbe essere consigliabile trattare con inibitori delle monoaminoossidasi B (selegilina e rasagilina, segnalata da due studi "delayed-start"), ben tollerati dai pazienti con un PD iniziale. Inoltre, la selegilina sembra avere effetti significativi quando somministrata per lungo tempo (5-7 anni). D'altra parte non c'è ancora pieno accordo sul loro uso.

Nonostante gli studi "delayed-start" siano un valido aiuto nella ricerca di farmaci attivi contro il PD, sembra importante effettuare studi a lungo termine per individuare le migliori terapie e trovare con certezza farmaci con effetti sullo sviluppo della malattia.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Boehringer Ingelheim GmbH, che, insieme agli investigatori indipendenti, ha partecipato al disegno dello studio, alla raccolta, analisi e interpretazione dei dati. Il primo autore e altri autori hanno ricevuto finanziamento per se stessi o per la propria istituzione dallo sponsor e da altre case farmaceutiche.

Parole chiave: malattia di Parkinson, PROUD, pramipexolo.

Riferimenti bibliografici

Schapira AHV et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol*. Pubblicato Online Maggio 31, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70117-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70117-0)

Hauser R. PROUD stands tall: delayed-start studies in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. Pubblicato Online Maggio 31, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70121-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70121-2).

Note

* **La scala di Hoehn e Yahr** è comunemente usata per descrivere i sintomi della progressione della malattia di Parkinson. È stata originariamente pubblicata nel 1967 sulla rivista *Neurology* da Melvin Yahr e Margaret Hoehn e comprendeva gli stadi da 1 (nessuna disabilità funzionale) a 5 (costretto a letto o su

sedia a rotelle). Da allora, è stata proposta una scala modificata, con l'aggiunta degli stadi 1,5 e 2,5 che descrivono il decorso intermedio della malattia.

** **La Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)** è una scala a 7 punti che richiede al clinico di valutare la gravità della malattia al momento della valutazione, rispetto alla passata esperienza del clinico con pazienti che hanno la stessa diagnosi. La scala va da 1: normale a 7: molto malato.

La Clinical Global Impression – Improvement Scale (CGI-I) è una scala a 7 punti che richiede al clinico di valutare quanto la malattia è migliorata o peggiorata rispetto alla prima valutazione. La scala va da 1: normale a 7: molto malato.

Variabili di risposta al trattamento della depressione senile: una meta-analisi

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

La depressione è una patologia che riduce la qualità della vita e aumenta la disabilità e il rischio di suicidio. Comunemente riscontrata in soggetti anziani, la depressione risulta spesso associata ad altre patologie, delle quali può aggravare il decorso e determinare, al tempo stesso, un aumento della mortalità. Da una meta-analisi del 2008 di studi clinici controllati con placebo, è stata confermata la maggiore efficacia degli antidepressivi vs placebo in pazienti di età >60 anni affetti da depressione maggiore. In particolare, la percentuale di risposta alla terapia è stata del 44,4% nei pazienti che assumeva il farmaco e del 34,7% nei pazienti in trattamento con placebo.

Gli autori della meta-analisi hanno cercato di identificare variabili predittive di risposta al trattamento con antidepressivi in particolari sottopopolazioni di pazienti. Nello specifico, è stata valutata la risposta al farmaco vs placebo rispetto alle due variabili più significative, la durata della patologia depressiva e la gravità della stessa.

In una precedente revisione sistematica, effettuata mediante una ricerca nei database *MEDLINE* e *Cochrane*, gli autori hanno identificato 10 studi clinici, controllati con placebo, riguardanti antidepressivi di seconda generazione (non antidepressivi triciclici), commercializzati in USA. Sono stati considerati RCT condotti su pazienti di età ≥ 60 anni, affetti da un disordine depressivo maggiore e non ospedalizzati. In particolare, sono stati selezionati studi che hanno valutato sia le differenze nella risposta terapeutica tra farmaco antidepressivo e placebo, sia la risposta al solo antidepressivo. A tal scopo, sono state prese in considerazione le seguenti variabili: età, età all'inizio della patologia, sesso, decorso della patologia (depressione caratterizzata da episodi singoli o ricorrenti), gravità della depressione, disabilità cognitiva.

La risposta al trattamento è stata definita come il cambiamento $\geq 50\%$ dal valore basale, mediante l'ausilio delle scale *Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)** e *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)***. La gravità della depressione al basale è stata definita utilizzando la scala HAM-D a 17 item graduati, fatta eccezione per uno studio clinico che ha utilizzato la scala HAM-D a 24 item. I punteggi calcolati in quest'ultimo studio sono stati convertiti nel punteggio corrispondente dell'HAM-D a 17 item, utilizzando una stima proporzionale basata sul punteggio massimo possibile in pazienti non psicotici. I dati riguardanti età dei pazienti e gravità della depressione sono stati suddivisi in quattro gruppi; in particolare, le categorie di età erano 60-65, 66-69, 70-75, 76-98 anni, le categorie di gravità (basate sul punteggio HAM-D) erano <19, 19-21, 21-23, >23. Poiché circa 1/3 dei pazienti presentava una depressione di breve durata (<2 anni), questa misura è stata stratificata in tre gruppi: <2, 2-10, >10 anni. La linearità nella risposta al farmaco o al placebo è stata valutata con l'ausilio del test non parametrico Jonckheere-Terpstra. Le variabili sono state introdotte in un modello di regressione logistica multivariata, al fine di stimare l'associazione tra le stesse e la risposta al trattamento.

Ai fini dell'analisi, sono stati considerati i dati provenienti da 7 studi clinici che hanno arruolato, nel complesso, 2488 pazienti (1607 donne e 881 uomini); di questi, 1494 hanno ricevuto il farmaco e 994 il placebo. L'età media era di 71,4 anni. I pazienti mostravano una durata media della patologia di 11,8 anni ed un punteggio HAM-D medio di 21,5. La durata degli studi clinici variava da 8 a 12 settimane; gli antidepressivi utilizzati erano gli inibitori selettivi della

ricaptazione di serotonina (in 5 studi), duloxetina e bupropione (in uno studio ciascuno). La diagnosi di depressione maggiore è stata effettuata secondo i criteri classificativi del DSM-IV. I pazienti selezionati sono stati sottoposti al *Mini Mental State Examination* (MMSE). È stata valutata, inoltre, la qualità metodologica di ciascuno studio, mediante l'utilizzo della scala di *Jadad*[#]; ciascuno studio ha mostrato un punteggio compreso tra 4 e 5, il che ha indicato un'eccellente qualità metodologica dello stesso.

La risposta al farmaco e al placebo è stata valutata utilizzando i dati individuali dei pazienti arruolati, e, nel complesso, il farmaco si è dimostrato più efficace del placebo (48,7% vs 40,0%; $\chi^2=17,30$; $df=1$; $P<0,0001$). Tra le variabili considerate, la durata della patologia (Wald^s $\chi^2=7,74$, $df=2$, $p=0,02$) e la gravità della stessa al basale (Wald $\chi^2=7,96$, $df=3$, $P=0,047$) sono risultate quelle maggiormente associate ad una significativa differenza nelle risposte ai trattamenti. In particolare, è stata dimostrata una significativa linearità nella correlazione tra durata della patologia e percentuale di risposta al placebo ($z=-3,81$, $P=0,0001$). Al tempo stesso, la gravità della patologia al basale è stata associata ad una notevole risposta nel gruppo che assumeva il farmaco ($z=3,40$, $P=0,0007$), ma non nel gruppo che assumeva placebo. Le altre variabili considerate, sesso, età e decorso della patologia, non hanno apportato modifiche significative della risposta ai trattamenti considerati. Con l'introduzione nel modello di regressione del valore al basale di HAM-D, come covariata, la durata della patologia ha mantenuto la correlazione con le differenze riscontrate nei due gruppi ($F=4,03$, $df=2$, $P=0,02$) e lo stesso è stato confermato per la gravità della patologia ($F=2,62$, $df=3$, $P=0,049$). I dati evidenziano, infatti, che 385 pazienti affetti da depressione grave o moderata ($HAM-D \geq 21$) e di lunga durata (>10 anni), hanno mostrato una risposta al farmaco e al placebo, rispettivamente, del 58,0% e 31,4%.

La meta-analisi ha ottenuto risultati piuttosto simili a quelli di due precedenti studi clinici, *Sertraline Antidepressant Heart Attack Trial* (SAD-HART; *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:283-288) e *Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy* (CREATE; *JAMA* 2007; 297:367-379), nei quali era stata valutata l'efficacia dei farmaci antidepressivi contro placebo nel trattamento di pazienti, non anziani, affetti da patologie cardiache. In entrambi gli studi non è stata confermata la superiorità del farmaco contro placebo, fatta eccezione per il gruppo di pazienti affetti da depressione di lunga durata o con un decorso della patologia ricorrente. Inoltre, nello studio SAD-HART il farmaco non è risultato superiore al placebo nel trattamento di pazienti con un valore di HAM-D <20 .

I risultati della meta-analisi suggeriscono che la durata della patologia depressiva e la gravità della stessa influenzano notevolmente la risposta ai farmaci antidepressivi in pazienti di età >60 anni. I pazienti affetti da depressione grave, con durata della patologia >10 anni, hanno infatti dimostrato una maggiore risposta al farmaco rispetto al placebo, mentre nei soggetti con una breve della patologia in studio (<2 anni), si è osservata una risposta al placebo superiore rispetto al gruppo di pazienti con depressione di lunga durata (47,7% vs 32,8%).

Gli autori, nel tentativo di spiegare i risultati ottenuti dalla meta-analisi ed, in particolare, la mancata efficacia del trattamento antidepressivo, chiamano in causa le patologie neurodegenerative, frequentemente associate alla depressione senile, e, quindi, probabile causa della riduzione dell'efficacia degli antidepressivi.

Sebbene, nei pazienti con depressione senile di breve durata, non sia stata riscontrata una risposta clinicamente significativa al farmaco nella fase di trattamento acuto, ciò non implica che gli antidepressivi siano inefficaci in questo gruppo di pazienti. A questo proposito, gli autori sottolineano che i pazienti che non avevano dimostrato una remissione della patologia dopo 8 settimane di trattamento con paroxetina, potevano accedere, in modalità *open-label*, alla terapia con bupropione, nortriptilina o litio. Il 60% di questi pazienti era al primo episodio di depressione e, con il successivo trattamento, il 50% ha dimostrato la remissione della patologia. Inoltre, la somministrazione di paroxetina, con o senza altri farmaci concomitanti, si è dimostrata efficace rispetto al placebo nel ridurre la ricorrenza degli episodi depressivi in pazienti anziani al primo episodio di depressione. In un altro studio clinico, anche il citalopram è risultato più efficace del placebo nel ridurre la ricorrenza degli episodi depressivi in pazienti al primo episodio di depressione, durante le 48 settimane di randomizzazione.

Lo studio presenta alcune limitazioni: il numero ridotto di dati raccolti dagli studi clinici considerati, la mancanza di variabili importanti, nonché la difficoltà nel determinare l'esatta età di insorgenza della depressione maggiore.

Conflitto di interesse: alcuni Autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da numerose Aziende Farmaceutiche.

Parole chiave: depressione senile, durata e gravità, antidepressivi, meta-analisi.

Riferimento bibliografico:

J. Craig Nelson et al. Moderators of Outcome in Late-Life Depression: A patient-Level Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2013; 170:651-659.

Note

* **Hamilton Rating Scale for Depression** Scala che indaga 21 diverse aree che sono determinanti per la valutazione dello stato depressivo del soggetto. 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.

** **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale:** Ne è derivata una scala composta da 10 item, valutati con punteggi da 0 a 6 che mirano principalmente alla valutazione della soggettività dei sintomi quali la tristezza, la tensione interna, il sonno, i disturbi cognitivi e l'ideazione pessimistica o suicidaria.

La scala di Jadad è uno strumento validato che serve per valutare la qualità metodologica di un RCT. Analizza l'adeguatezza di randomizzazione, doppio cieco e perdita al follow up. Lo score totale può variare da 0 a 5 e si considera di buona qualità un RCT che ottenga un punteggio > 3.

§ Il **Wald test** è una prova statistica, usata tipicamente per esaminare se un effetto esiste oppure no. Esamina se una variabile indipendente ha un rapporto statisticamente significativo con la variabile dipendente.

Effetto di un intervento gestionale in ambulatori pediatrici sulla prescrizione di antibiotici ad ampio spettro: un trial randomizzato

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Gli antibiotici sono i farmaci più prescritti ai bambini e l'uso maggiore avviene tra i pazienti ambulatoriali trattati per infezioni del tratto respiratorio (75%). È stata osservata un'inappropriata prescrizione soprattutto quando vengono somministrati antibiotici ad ampio spettro per trattare infezioni per le quali sarebbero indicati e raccomandati antibiotici a spettro più ristretto.

L'*American Academy of Pediatrics* raccomanda la penicillina e l'amoxicillina come farmaci di prima scelta per le faringiti da streptococco, le sinusiti acute e la polmonite; tuttavia, circa il 50% dei bambini riceve antibiotici ad ampio spettro per questo tipo di infezioni. Un adeguato intervento gestionale delle prescrizioni degli antibiotici è raccomandato nei pazienti ospedalizzati, mentre esistono poche e scarse raccomandazioni per quanto riguarda i pazienti ambulatoriali.

È stato quindi disegnato un trial con randomizzazione a cluster per valutare l'effetto dell'educazione del personale sanitario sulla prescrizione di antibiotici in una grande network di pediatri territoriali.

Gli *outcome* primari sono stati: cambiamenti nella prescrizione di antibiotici ad ampio spettro per faringiti da streptococco, sinusiti acute e polmonite e nelle prescrizioni di antibiotici per infezioni virali.

I *cluster* sono stati randomizzati in base al luogo (urbano, suburbano, rurale) e al volume di incontri (all'anno): 9 sono stati randomizzati all'intervento e 9 come controlli. Un rappresentante per ciascun *cluster*, specificamente scelto per parlare in nome del gruppo, ha acconsentito allo studio prima dell'assegnazione del trattamento e non ha avuto alcun contatto con lo statistico che ha effettuato la randomizzazione.

L'intervento, che si è protratto dal giugno 2010 al giugno 2011, ha compreso: i) 1 ora di lezione effettuata in loco da un membro del gruppo di studio specializzato in malattie infettive dell'età pediatrica, per delineare gli obiettivi dello studio, fornire aggiornamenti sulle attuali linee guida per la prescrizione relative alle comuni infezioni del tratto respiratorio e presentare i dati sulla prescrizione di antibiotici specifici riguardanti queste linee guida; ii) controlli e valutazioni personalizzate, consegnati ogni 4 mesi, sulla frequenza di prescrizione di un antibiotico basata sulle linee guida per individuo, la pratica individuale, e la rete di pratiche per le infezioni virali, sinusite, faringite streptococcica di gruppo A.

I medici dei *cluster* di controllo non hanno invece ricevuto nessuna educazione e valutazione; tuttavia, tutti i partecipanti erano consapevoli della loro partecipazione e del fatto che le loro prescrizioni sarebbero state monitorate.

Lo studio è stato condotto su un *network* di 25 siti pediatrici territoriali affiliati ad un ospedale: 5 centri accademici primari e 20 centri di base comunitaria, la maggior parte dei quali erano in precedenza gruppi privati acquisiti ed integrati nella rete. Essi servivano una coorte di bambini di diversa etnia e *status* socio-economico in ambienti urbani, extraurbani e rurali in tutta la Pennsylvania Sud-Orientale e nel New Jersey del Sud. I 5 centri accademici primari sono stati esclusi prima della randomizzazione perché non era possibile eseguire l'intervento a causa del grande numero di tirocinanti, con un cambio rapido e perché le analisi basali hanno rivelato in questi centri, tassi relativamente bassi di prescrizione di antibiotici al di fuori delle linee guida. Dei 20 *cluster* ammissibili, 18 hanno accettato di partecipare; 9 gruppi sono stati randomizzati al gruppo di intervento e 9 al gruppo di controllo.

I dati relativi ai pazienti includevano: età, sesso, etnia, tipo di assicurazione ed eventuali allergie ad antibiotici. I dati relativi alle visite: comprendevano il luogo, il mese dell'incontro, il tipo di incontro (ufficio, via telefono, pronto soccorso), scopo (prevenzione o no), tipo di operatore sanitario (medico, infermiere, tirocinante), tutti i codici della classificazione internazionale delle malattie, Revisione Nona (ICD-9) associati all'incontro e alla "lista del problema", i risultati dei test da streptococco (rapida e dopo cultura), e tutte le prescrizioni generate durante l'incontro.

Il "ricevere un antibiotico" è stato definito come prescrizione di un antibiotico orale associato ad una visita.

L'amoxicillina clavulanato, le cefalosporine di 2° e 3° generazione e l'azitromicina sono state considerate ad ampio spettro secondo quanto indicato dall'*American Academy of Pediatrics* riguardo le prescrizioni per le infezioni del tratto respiratorio, mentre la penicillina o l'amoxicillina sono gli antibiotici raccomandati per faringiti da streptococco, sinusiti acute e polmonite. La definizione dei casi di infezioni del tratto respiratorio di tipo virale comprendeva il riscontro di un codice ICD-9 per un'infezione virale in assenza di un codice aggiuntivo per un'infezione batterica o un test positivo allo streptococco del gruppo A. La classificazione delle infezioni batteriche del tratto respiratorio richiedeva un codice ICD-9 per sinusiti acute, faringiti da streptococco e polmonite, una prescrizione di antibiotico associata ed un test positivo per la faringite da streptococco (rapido o tramite cultura). Le definizioni dei casi sono state convalidate attraverso una revisione iterativa delle cartelle manuali e dei campi raccolti elettronicamente. Sono stati anche esaminati i "testi liberi" (ad es., esame fisico, la valutazione) in 100 documenti selezionati in modo casuale per diagnosi batterica e in 200 per diagnosi non-batteriche.

Globalmente, sono state registrate 1291824 visite di 185212 pazienti a 162 operatori sanitari di 18 *cluster* durante il periodo di studio di 32 mesi.

Il luogo della visita, il numero di pazienti e il numero di medici era ben equilibrato nei due gruppi: quelli randomizzati al gruppo di controllo hanno però avuto più bambini di etnia afro-americana rispetto a quelli randomizzati all'intervento, ma tutti i risultati sono stati standardizzati per le caratteristiche del paziente.

Tra i bambini che avevano ricevuto una prescrizione di antibiotico ad ampio spettro, la proporzione totale è diminuita dal 26,8% al 14,3% nel gruppo di intervento e dal 28,4% al 22,6% nel gruppo di controllo, nei 12 mesi seguenti l'inizio dell'educazione/valutazione, i valori

sono stati corretti per età, sesso e tipo di assicurazione. Sono stati esclusi dalla valutazione le visite a bambini con recente precedente uso di antibiotici, condizioni mediche croniche, allergia agli antibiotici. La differenza tra i due gruppi è risultata significativa quando sono state considerati i cambiamenti di indirizzo delle prescrizioni prima e durante l'intervento ($p=0,01$).

Stratificando in base alla singola infezione del tratto respiratorio di tipo batterico riscontrata dall'intervento, la prescrizione di antibiotici ad ampio spettro per polmonite è diminuita dal 15,7% al 4,2% nel gruppo di intervento e dal 17,1% al 16,3% nel gruppo di controllo ($p<0,001$).

La prescrizione di antibiotici ad ampio spettro per sinusite acuta è diminuita dal 38,9% al 18,8% nel gruppo di intervento e dal 40,0% al 33,9% nelle pratiche di controllo ($p=0,12$), mentre quella per la faringite streptococcica, inizialmente bassa, è rimasta tale sia per il gruppo di intervento (dal 4,4% al 3,4%) e il gruppo di controllo (dal 5,6% al 3,5%; $p=0,82$).

Il tasso basale di qualsiasi antibiotico prescritto per le infezioni virali è stata basso e non è cambiato in modo significativo dopo l'intervento sia nel gruppo di intervento (dal 7,9% al 7,7%) o il gruppo di controllo (dal 6,4% al 4,5%: $p=0,93$).

In questa grande rete di cure primarie pediatriche, l'educazione sanitaria associata al controllo ed alla valutazione, ha migliorato l'aderenza alle linee guida per la prescrizione di antibiotici per le infezioni batteriche comuni del tratto respiratorio. L'intervento di audit non ha influenzato la prescrizione di antibiotici per le infezioni virali.

I limiti attribuiti allo studio dagli autori riguardano il fatto che l'intervento è stato eseguito all'interno di una rete ospedaliera-affiliata di cure primarie pediatriche utilizzando una cartella clinica elettronica condivisa. Anche se questo potrebbe limitare la generalizzazione dei risultati, gli arruolati servivano una coorte di pazienti in contesti urbani, extraurbani e rurali, e i dati generici utilizzati per il controllo e la valutazione dovrebbero essere comuni a tutti i registri sanitari elettronici, sia per cura del paziente pediatrico e adulto.

Inoltre, la valutazione automatizzata dell'intervento ha richiesto relativamente poche risorse rispetto ai programmi di gestione ospedalieri più tradizionali, che spesso si basano su un team di farmacisti clinici e medici di malattie infettive che effettuano interventi in tempo reale. In secondo luogo, i dati non possono isolare quale elemento (formazione, valutazione, o semplicemente la visita) abbia determinato la riduzione nella prescrizione. Inoltre, la tendenza in diminuzione della prescrizione nel gruppo di controllo potrebbe essersi verificata a causa di contaminazione da parte del gruppo d'intervento dovuta ai siti. Terzo, non è stato possibile identificare l'eterogeneità degli effetti del trattamento tra i singoli medici. Infine, non è stato valutato se gli *outcome* delle infezioni erano diversi tra i gruppi di intervento e di controllo e non è stata misurata la sostenibilità degli effetti, avendo osservato la prescrizione di antibiotici per soli 12 mesi.

L'editoriale che accompagna questo studio commenta che l'analisi condotta presenta dei vantaggi rispetto al solito confronto *pre-post* ed indica una tendenza discendente persistente nella prescrizione di antibiotici ad ampio spettro dopo l'intervento, piuttosto che una brusca diminuzione dopo la sua attuazione. Questo potrebbe riflettere l'influenza cumulativa della valutazione del medico o la graduale educazione dei pazienti circa i benefici di agenti a spettro ristretto per la maggior parte delle malattie. Inoltre, pur escludendo l'otite media acuta, che è la ragione più comune per l'uso di antibiotici nei bambini, gli investigatori si sono ritrovati con una serie di condizioni che sono relativamente poco frequenti nei bambini molto piccoli, i quali invece hanno i più alti tassi di uso di antibiotici. Anche se gli autori non includono dati sull'uso di antibiotici per i bambini con otite media acuta, sembra probabile che anche l'uso di antibiotici ad ampio spettro per questi pazienti sia diminuito.

Ancora, lo studio fornisce anche indicazioni e limiti della ricerca che mira ad attuare le migliori pratiche attuali: la possibilità di sfruttare le reti e i sistemi informatici per misurare e migliorare l'assistenza in modo efficiente sarà una caratteristica fondamentale di apprendimento nel sistema sanitario che dovrà svilupparsi nel prossimo decennio.

Parole chiave: antibiotici ad ampio spettro, prescrizioni pediatriche, studio randomizzato per cluster.

Conflitto di interesse: Alcuni autori hanno avuto rapporti di consulenza e onorari da diverse Aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Gerber, JS. Et al. Effect of an Outpatient Antimicrobial Stewardship Intervention on Broad-Spectrum Antibiotic Prescribing by Primary Care Pediatricians. A Randomized Trial. JAMA, 2013; 309:2345-2352.
Finkelstein, JA. Putting Antibiotic Prescribing for Children Into Context . JAMA, 2013; 309:2388-2389.

Studio randomizzato, multicentrico, crossover placebo-controllo in doppio cieco sull'effetto di solifenacina e ossibutinina in persone anziane con deterioramento cognitivo lieve: lo studio SENIOR

A cura della Dott.ssa Martina Fragni

La sindrome della vescica iperattiva (overactive bladder, OAB), colpisce il 12-22% di tutta la popolazione e la sua incidenza aumenta con l'età, interessando fino al 49% degli uomini e il 51% delle donne con età ≥ 75 anni. I farmaci antimuscarinici sono il primo trattamento per OAB, riducendo frequenza di minzione, episodi di urgenza, incontinenza da urgenza e gravità dei sintomi. Essi agiscono però anche sui recettori muscarinici del Sistema Nervoso Centrale (*Central Nervous System*, CNS). L'ossibutinina, comunemente usata nel trattamento di OAB, attraversa la barriera emato-encefalica ed è associata a deterioramento cognitivo negli anziani, molto probabilmente come risultato dell'attività centrale anticolinergica, mediata principalmente dai recettori M_1 e M_2 del CNS. Le persone anziane sono più vulnerabili agli effetti dei farmaci antimuscarinici, poiché possiedono meno recettori colinergici e alterazioni del metabolismo ed eliminazione dei farmaci. Inoltre la permeabilità della barriera emato-encefalica aumenta con l'età, con il morbo di Alzheimer, con il diabete e con la sclerosi multipla, aumentando i potenziali effetti dei farmaci antimuscarinici sul CNS. Per tali motivi molti clinici sono restii a prescrivere questi farmaci negli anziani, nonostante la loro documentata efficacia. Gli effetti sul CNS del trattamento farmacologico della OAB sono stati studiati in pazienti senza problemi cognitivi, ma poco si conosce sulla sicurezza di questi composti in pazienti anziani, che potrebbero essere più a rischio.

Lo scopo di questo studio è la valutazione degli effetti cognitivi di un trattamento cronico stabile con solifenacina e ossibutinina rispetto al placebo, in pazienti con età ≥ 75 anni e con deterioramento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI).

In tre centri nel Regno Unito, con esperienza in studi clinici per MCI, è stato eseguito uno studio randomizzato, in doppio cieco, in triplo crossover, con tre trattamenti di 21 giorni ciascuno, intervallati da un washout di 21 giorni (identificativo: NCT01126424). Sono stati arruolati uomini e donne con età ≥ 75 anni, con MCI diagnosticata secondo gli Stockholm criteria e aventi un BMI compreso tra 18 e 30. I criteri di esclusione erano: un Mini-Mental State Examination (MMSE) ≤ 23 , una Geriatric Depression Scale (GDS) ≥ 5 , episodi di ritenzione urinaria o trattamenti ricorrenti per OAB. Ai pazienti arruolati è stato chiesto di non assumere sostanze stimolanti, come caffeina o tabacco un'ora prima dei test cognitivi; era consentita l'assunzione di altri farmaci a dosaggio costante in terapia cronica. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere 5 mg di solifenacina al giorno, 5 mg di ossibutinina due volte al giorno e placebo, secondo una delle sei sequenze stabilite; tutti i soggetti sono stati sottoposti a tutti i trattamenti. Le dosi scelte erano quelle normalmente prescritte dai medici. I soggetti hanno ricevuto una compressa e una capsula ogni mattina e una capsula ogni sera, almeno 30 minuti dopo il pasto del mattino o della sera, ogni giorno sempre alla stessa ora. In ogni periodo di trattamento, i soggetti assumevano la loro prima dose del mattino, il giorno dopo aver completato tutte le visite. La capacità cognitiva veniva valutata all'inizio e alla fine di ogni periodo di trattamento, usando il sistema Cognitive Drug Research (CDR)* che si basa sull'analisi di 5 parametri: capacità e continuità di attenzione, memoria numerica-spaziale, memoria secondaria e velocità di memoria. Durante ogni visita, i test venivano eseguiti prima e 1, 2, 4 e 6 ore dopo il trattamento. L'outcome primario dello studio era la valutazione delle modificazioni delle capacità cognitive dalla condizione basale a 6 ore dopo trattamento con solifenacina e a 2 ore dopo trattamento con ossibutinina (Tmax), rispetto al placebo. Gli outcome secondari erano: valutazione dello stato cognitivo ad ogni intervallo di tempo (2, 4 e

6 ore dopo il trattamento); analisi post-hoc ottenuta sommando gli score ai Tmax (4+6 ore per solifenacina; 1+2 ore per ossibutinina); valutazione dello stato di vigilanza, appagamento, calma e tranquillità (bond-lader visual analogue scales, VAS); valutazione della sicurezza e della tollerabilità dei trattamenti (tipo e frequenza delle reazioni avverse, parametri vitali-fisici e ECG). La dimensione del campione è stata scelta sulla base di uno studio precedente (SCOPE, Expert Opin Drug Saf 2009;8:615-26) che suggeriva bastassero 24 soggetti per dimostrare, a livello cognitivo, effetti significativi di un trattamento. Le modificazioni delle funzioni cognitive ad ogni intervallo di tempo, rispetto al livello basale, sono stati analizzati con un modello di covarianza (ANCOVA) che considerava come effetti fissi: il trattamento (3 livelli), i periodi (3 livelli) e le sequenze (6 livelli); i soggetti come effetti casuali e il basale ad ogni intervallo di tempo come covariata. Lo studio è stato condotto tra aprile e dicembre 2010, sono stati valutati 36 soggetti, 26 sono stati randomizzati e hanno ricevuto una o più dosi di farmaco. Di questi, 6 individui hanno interrotto il trattamento (2 nel primo periodo, 1 nel secondo e 3 nel terzo); 20 hanno completato lo studio. La popolazione SAF1 (safety analysis subset 1) era formata da 23 soggetti che hanno completato i test per 2 o più periodi. Gli individui arruolati erano tutti caucasici, il 53,8% erano maschi e l'età media era di 78,8 anni (75-88). Il punteggio medio di MMSE era 27,5 (standard deviation, SD 1,4) ed era simile in ogni gruppo di trattamento. Lo score medio di GDS era 1,2 (SD 1,1). Dei 26 soggetti, 25 (96%) assumevano contemporaneamente altri farmaci, soprattutto: simvastatina (6), paracetamolo (6) e ramipril (5). Nessuno assumeva inibitori di colinesterasi. Non ci sono stati cambiamenti significativi, dai livelli basali, in nessuno dei cinque parametri valutati con CDR 6 ore dopo il trattamento con solifenacina e 2 ore dopo il trattamento con ossibutinina, rispetto al placebo. Nessuna differenza significativa è stata ottenuta confrontando i valori tra placebo e solifenacina a 1, 2, 4 e 6 ore dopo il trattamento. La continuità di attenzione è diminuita 1 ora dopo trattamento con ossibutinina, rispetto al placebo ($p=0,008$). Dall'analisi post-hoc non si sono ottenute differenze significative di nessuno dei 5 parametri confrontando i punteggi a 4+6 h dal trattamento con solifenacina rispetto al placebo. A 1+2 h dal trattamento con ossibutinina è diminuita in modo significativo la capacità di attenzione (least-squares mean LSM: 26,01; IC 95%: da 1,65 a 50,36; $p=0,037$) e la continuità di attenzione (-1,66; da -2,70 a -0,62; $p=0,002$) rispetto al placebo. La capacità di attenzione è aumentata a 4+6 h dal trattamento con ossibutinina rispetto al placebo (-24,74; da -49,17 a -0,30; $p=0,047$). Non ci sono state differenze nei 3 parametri VAS dopo trattamento con solifenacina (4+6 h) rispetto al placebo. Lo stato di tranquillità è diminuito dopo il trattamento con ossibutinina (1+2 h) rispetto al placebo (-8,31; da -16,01 a -0,61; $p=0,035$). Le reazioni avverse al trattamento (TAE) sono state riscontrate in 14 soggetti (60,9%) trattati con solifenacina, in 21 soggetti (84%) trattati con ossibutinina e in 11 soggetti (50,0%) che assumevano placebo. La reazione più frequente è stata secchezza delle fauci, riportata in 4 pazienti (17,4%) e in 13 (52%) trattate rispettivamente con solifenacina e con ossibutinina, rispetto ai 2 soggetti (9,1%) con placebo. Quattro pazienti (16%) in trattamento con ossibutinina hanno avuto dispepsia. Due individui hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse: dispepsia nel primo e lieve secchezza delle fauci e moderata candida orale nel secondo, affetto da cancro al cavo orale. Nessuna alterazione è stata riscontrata nei parametri vitali e nell'ECG nei due gruppi di trattamento.

In conclusione, in persone anziane affette da MCI, con diagnosi di OAB, il trattamento con solifenacina non ha avuto effetti a livello cognitivo, mentre 1-2 h dopo il trattamento con ossibutinina si è riscontrata una diminuzione significativa sia della capacità che della continuità di attenzione, rispetto al placebo.

Come indicato dagli stessi autori questo studio presenta dei limiti: il numero limitato di pazienti arruolati; il loro relativamente alto punteggio di MMSE e la durata del trattamento, forse troppo breve per avere un effetto significativo a livello cognitivo.

L'editoriale riprende le limitazioni di questo studio, ma ne sottolinea anche l'importanza, in quanto ha considerato una parte di popolazione, rappresentata dagli anziani, che spesso viene esclusa dagli studi di nuovi farmaci. Recentemente, infatti, in due studi di fase III su un nuovo farmaco per OAB (Eur Urol 2013;63:283-95; Eur Urol 2013;63:296-305;), i pazienti >75 anni rappresentavano meno del 10% dei pazienti arruolati. Conclude con l'osservazione che, pur

essendo prematuro l'applicazione nella pratica clinica dei risultati riportati nel lavoro, questo studio rappresenta comunque un passo avanti in un campo inesplorato.

Parole chiave:

solifenacina, ossibutinina, deterioramento cognitivo lieve, vescica iperattiva.

Conflitto d'interesse:

Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da Aziende farmaceutiche, inclusa Astellas Pharma, che ha finanziato lo studio. Astellas Pharma ha partecipato al disegno e all'esecuzione del progetto, alla raccolta ed analisi dei dati e alla preparazione del manoscritto. Ha infine approvato la versione definitiva del manoscritto.

Bibliografia:

Wagg A et al. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin an oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur. Urol.* 2013 Jul;64(1):74-81.

Editorial: Cornu JN. Overactive bladder medical management in the elderly: it is time to go beyond the tip of the iceberg. *Eur Urol* 2013; 64:82-84.

Note:

* *Cognitive drug research* (CDR) è un insieme di esercizi cognitivi in cui i soggetti vengono sottoposti a stimoli computerizzati, ai quali devono rispondere 'SI' o 'NO' premendo un bottone. Durante l'esecuzione dei test viene registrato il tempo di reazione e l'accuratezza della risposta, alla quale viene attribuito un punteggio da 1 a 0 (*sensitivity index*, SI). I punteggi ottenuti nei singoli test, vengono poi sommati, assegnando uno *score* ai 5 parametri principali valutati.

Dasatinib in bambini e adolescenti con leucemia refrattaria o recidiva: risultati dello studio CA180-018, di Fase I, con incremento progressivo della dose, dell'*Innovative Therapies for Children With Cancer Consortium* (ITCC)*

A cura della Dr.ssa Giulia Ferrari-Toninelli

L'inibitore dell'enzima protein-chinasi BCR-ABL imatinib è stato approvato come opzione di trattamento per i pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta (*Acute Lymphoblastic Leukemia*, ALL) positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), sulla base dei risultati degli studio di fase I/II; stanno tuttavia emergendo fenomeni di resistenza e intolleranza al farmaco. Dati a lungo termine di bambini trattati con imatinib dimostrano un rallentamento nella crescita e un impatto negativo sul rimodellamento osseo. Non è noto se questi siano effetti di classe; sono comunque necessari trattamenti più efficaci e con un migliore profilo di sicurezza. Dasatinib è un inibitore di BCR-ABL, somministrabile per via orale, approvato per l'uso in adulti con leucemia mieloide cronica resistente/intollerante ad imatinib (*Chronic Myeloid Leukemia*, CML), ALL Ph+ o CML di nuova diagnosi in fase cronica (CML-CP). L'approvazione è basata sulla dimostrata efficacia clinica, su di un profilo di sicurezza favorevole e su di una migliore risposta citogenetica completa (CCyR) e molecolare (MMR) a 12 mesi rispetto a imatinib. Inoltre, dati pre-clinici dimostrano l'inibizione di KIT e della famiglia della SRC-chinasi da parte di dasatinib, fornendo un razionale per testare il farmaco nella ALL Ph- o nella leucemia mieloide acuta (*Acute Myeloid Leukemia*, AML).

Questo studio di Fase I, effettuato dall' ITCC ha valutato efficacia, sicurezza e farmacocinetica di dasatinib in bambini o adolescenti con diagnosi di leucemia mieloide cronica o leucemia linfoblastica acuta positiva Ph+ in seguito a terapia con imatinib, o leucemia linfatica acuta Ph- o leucemia mieloide cronica, allo scopo di indentificare la dose giornaliera raccomandata per uno studio di fase II.

Lo studio CA180-018/ITCC-005 (NCT00306202), *open label*, con incremento progressivo della dose, è stato condotto tra marzo 2006 e luglio 2009 in 13 centri in sei Paesi all'interno della rete ITCC. L'*end-point* primario era stabilire il dosaggio di dasatinib raccomandato per la Fase II in base ad una stratificazione prognostica ed utilizzando un

disegno di determinazione della dose, in bambini e adolescenti con leucemie recidive o refrattarie Ph+ o Ph-. Gli *endpoint* secondari hanno incluso la valutazione degli eventi avversi (AES) e tossicità dose-limitanti (DLT); stima della risposta, durata della risposta, il tempo necessario per ottenere la risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS), la farmacocinetica e le analisi mutazionali. Erano arruolabili pazienti di età compresa tra 1 e 21 anni con punteggi Lansky o Karnofsky** ≥ 60 ed una aspettativa di vita di più di 3 settimane. I pazienti sono stati stratificati per tipo e fase di malattia: gruppo 1: CML-CP Ph+ resistente/intollerante ad imatinib; gruppo 2/3: CML Ph+ in fase avanzata resistente/intollerante ad imatinib: fase accelerata (AP) o fase blastica (BP); ALL Ph+ recidivata/refrattaria dopo imatinib, o in seconda o successiva ricaduta (25% di blasti midollari) dopo imatinib; gruppo 4: ALL o CML Ph- recidivate o refrattarie (25% di blasti nel midollo osseo) dopo due o più regimi di induzione. I criteri di esclusione includevano la disponibilità di una terapia potenzialmente curativa (compreso il trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche previsto entro 45 giorni); leucemia extramidollare sintomatica; situazione clinica grave non controllata; alto grado di anomalie biochimiche tossicità d'organo di grado ≥ 2 ; necessità di trattamento con antiplastrinico, anticoagulante, o agente con rischio noto di prolungamento dell'intervallo QTc, terapia antitumorale sospesa da meno di 14 giorni prima dello studio (7 giorni per imatinib; 2 giorni per i farmaci di controllo dei blasti periferici). I pazienti dovevano inoltre aver superato la fase di tossicità acuta da precedenti terapie.

Dei 63 pazienti reclutati, 58 hanno ricevuto dasatinib per via orale una volta al giorno: 17 nel gruppo 1 (CML-CP), 17 nel gruppo 2/3 (CML-AP/BP/ ALL Ph+), e 24 nel gruppo 4 (ALL Ph-/AML). In tutti gli strati, la dose iniziale è stata di 60 mg/m² una volta al giorno, e le successive coorti hanno ricevuto 80 mg/m² una volta al giorno. Per il gruppo 4, le successive dosi iniziali di dasatinib sono state 100 e 120 mg/m² una volta al giorno. In singoli pazienti, un aumento della dose a 120 (gruppi 1 e 2/3) o 150 (gruppo 4) mg/m² una volta al giorno è stato ammesso per la mancanza di risposta, e la riduzione della dose o interruzione del trattamento era permessa nei casi di tossicità. Tutti i pazienti sono stati osservati per un minimo di 24 mesi, salvo coloro che sono morti (n=38). La durata media della terapia è stata di 24,1 mesi per il gruppo 1 (2,3-50,6 mesi); di 3,0 mesi per i gruppi 2/3 (0,5-37,7 mesi) e 1,1 mesi per il gruppo 4, (0,1-3,4 mesi). Nel gruppo 1, 11 (65%) e 9 (53%) pazienti sono stati trattati per più di 12 o più di 24 mesi, rispettivamente. Anche se i pazienti in tutti e quattro i gruppi hanno ricevuto un incremento della dose, il dosaggio medio giornaliero è stato simile a quello di partenza per tutte le coorti di dosaggio. I motivi più frequenti di interruzione sono stati il trapianto allogenico di cellule staminali nel gruppo 1 (6 pazienti [35%]) e la malattia resistente/refrattaria nei gruppi 2/3 e 4 (10 pazienti [59%] e 17 pazienti [71%], rispettivamente). I parametri farmacocinetici di dasatinib sono stati analizzati in 53 pazienti. Le curve concentrazione plasmatica-tempo erano simili per tutti i gruppi di dosaggio nei bambini (2-11 anni) e negli adolescenti (12-18 anni). Gli unici due pazienti di età <2 anni compresi nello studio avevano concentrazioni plasmatiche di dasatinib inferiori rispetto a bambini più grandi, anche se il profilo di concentrazione plasmatica era incompleto in entrambi i casi, precludendo un confronto significativo con i bambini in gruppi di età più avanzata. Non vi era alcuna differenza significativa nelle C_{max} e AUC_{0-T} tra i bambini e gli adolescenti ad ogni dose considerata. Nel complesso, dasatinib è stato rapidamente assorbito, con una T_{max} media tra 1,0 e 1,1 ore (0,5-6,0 ore) ed una emivita media di 3,0-4,4 ore. All'aumento del dosaggio da 60 a 120 mg/m² corrispondevano un aumento della C_{max} e dell'AUC_{0-T}. Dasatinib è stato generalmente ben tollerato a tutti i dosaggi. Si sono verificati pochi eventi avversi, non ematologici, di grado 3 o 4; i più comuni eventi avversi sono stati disturbi gastrointestinali, mal di testa e *rash*, in linea con quelli osservati nella popolazione adulta. I versamenti pleurici, che si verificano nel 5% di questa popolazione pediatrica, sono stati meno frequenti rispetto a quelli osservati nella popolazione adulta. In linea con i risultati degli studi di Fase III negli adulti, eventi avversi ematologici di grado 3-4 sono stati meno frequenti nei pazienti con CML-CP (gruppo 1) rispetto a quelli con CML-AP/BP o ALL Ph+ (gruppo 2/3). Complessivamente, 38 pazienti sono morti: 3 (18%), 12 (71%), e 23 (96%) nei gruppi 1, 2/3, e 4, rispettivamente; nessuna delle morti era dovuta alla tossicità del farmaco. Per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia, dasatinib si è dimostrato efficace nei pazienti pediatrici affetti da leucemie Ph+; dei 17 pazienti con CML-CP (gruppo 1), 14 (82%) hanno raggiunto una risposta citogenetica completa (CcyR), 8 (47%) una risposta molecolare maggiore (MMR) di cui 4 (24%) hanno avuto una risposta molecolare completa. Il 35% dei pazienti con CML-AP/BP o

ALL Ph+ (gruppi 2/3) ha raggiunto risposta ematologica completa e il 65% ha ottenuto una risposta citogenetica completa. A differenza delle leucemie Ph+, nessuna risposta al trattamento si è verificata in pazienti con leucemie refrattaria Ph- o AML; infatti nessun paziente nel gruppo 4 ha risposto.

I principali limiti dello studio, dichiarati dagli stessi autori, erano la mancanza di dati sulla tossicità a lungo termine (sulla crescita, lo sviluppo e il metabolismo osseo), la piccola dimensione del campione, la necessità di ulteriori dati farmacocinetici per la fascia di età <2 anni. Infine, nessun paziente con mutazioni di KIT è stato arruolato nello studio, anche se uno studio in corso valuterà dasatinib in pazienti di età ≥18 anni con *core-binding factor* AML, nei quali le mutazioni di KIT sono spesso osservate.

Dasatinib, alle dosi di 60 mg/m² e 80 mg/m² è stato approvato per il proseguimento degli studi clinici di Fase II nei pazienti pediatrici con leucemie positive per il cromosoma Philadelphia.

Parole chiave: leucemia infantile, inibitori protein-chinasi, dasatinib, fase I.

Conflitto d'interesse: lo studio è stato finanziato da Bristol-Myers Squibb, casa produttrice di dasatinib. Diversi autori sono consulenti e/o hanno ricevuto finanziamenti da Aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Zwaan CM et al. Dasatinib in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory Leukemia: Results of the CA180-018 Phase I Dose-Escalation Study of the Innovative Therapies for Children With Cancer Consortium. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2460-8.

Note

***ITCC (Innovative Therapies for Children With Cancer Consortium):** si tratta di una organizzazione non profit, creata nel 2003, che raccoglie 42 dipartimenti europei di oncologia pediatrica con esperienza nella conduzione di studi di fase precoce in bambini ed adolescenti, e 9 laboratori di ricerca europei. Lo scopo di questa organizzazione è quello di sviluppare nuove terapie per il trattamento dei tumori pediatrici e degli adolescenti, in collaborazione con gli organismi di regolamentazione, le imprese farmaceutiche, i genitori e i pazienti.

** La **scala di Lansky** (pazienti < 16 anni) o **di Karnofsky** (pazienti > 16 anni) sono delle scale di valutazione, con un punteggio da 0 a 100% (100%= normale, senza segni di malattia; 10%= paziente terminale in rapida progressione) sullo stato di benessere e sulla capacità di svolgere le normali attività quotidiane da parte di pazienti oncologici. Vengono spesso utilizzati per valutare la possibilità di instaurare un trattamento chemioterapico standard o se, per esempio, è necessaria una modificazione delle dosi di farmaco abitualmente utilizzate.

Controllo nel lungo termine della pressione arteriosa e regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra dopo trattamento dell'iperaldosteronismo primitivo

A cura del Dott. Vincenzo Urso

L'iperaldosteronismo primitivo (IP) è una causa comune e curabile di ipertensione caratterizzata da eccesso di produzione di aldosterone, non più sotto il controllo dell'angiotensina II. L'eccessivo rilascio di aldosterone causato dall'ipertrofia surrenalica o da adenoma surrenalico è responsabile delle modificazioni strutturali a carico del ventricolo sinistro (VS). L'aldosterone, oltre a determinare aumento della pressione arteriosa, esercita effetti diretti sul VS, sostenendo un processo infiammatorio e causando stress ossidativo, incrementando la produzione di collagene di tipo I e III e stimolando la proliferazione dei fibroblasti. Confrontati con i pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale (IE), quelli con iperaldosteronismo presentano livelli di ipertrofia ventricolare sinistra troppo elevati in proporzione al grado di ipertensione arteriosa. La fibrosi cardiaca e la conseguente disfunzione diastolica ventricolare conducono infine a dilatazione e fibrillazione atriale. Sebbene l'iperaldosteronismo possa essere trattato efficacemente con la chirurgia o con trattamento farmacologico non è chiaro se le alterazioni cardiache che si sviluppano in corso di malattia possano regredire altrettanto facilmente.

È stata effettuata un'indagine prospettica allo scopo di comprendere gli effetti nel lungo termine su pressione arteriosa, massa ventricolare sinistra ed eventi cardiovascolari (CV) in una larga coorte di pazienti dopo trattamento dell'iperaldosteronismo primitivo.

Sono stati arruolati pazienti ipertesi afferenti al Centro per la cura dell'Ipertensione della Clinica Medica 4 e all'Unità di Endocrinologia dell'Università di Padova, nel decennio 1992-2012. Per ogni paziente, venivano richiesti dati demografici, biochimico-umorali, ormonali e valutazione eco-doppler di alta qualità al basale. La presenza di IP veniva diagnosticata seguendo le linee guida internazionali, mentre la presenza di adenoma secernente aldosterone veniva effettuata utilizzando i criteri dei 4 *corners**. Contemporaneamente venivano arruolati, nelle suddette unità ed al Dipartimento di Medicina Clinica e Preventiva dell'Università di Milano, pazienti con caratteristiche demografiche simili affetti da ipertensione essenziale. La pressione arteriosa veniva misurata ad ogni visita di *follow-up* con sfigmomanometro a mercurio. L'attività reninica plasmatica veniva misurata mediante apposito kit, dopo aver fatto assumere al paziente per 1 ora una posizione supina e 45 minuti dopo aver somministrato 50 mg di captopril *per os*. Tutti i pazienti venivano sottoposti ad ecocardiografia M-mode e 2D da cardiologi in cieco sulle cause dell'ipertensione e sul trattamento farmacologico del paziente. L'indagine è stata effettuata su un totale di 323 pazienti, dei quali 23 soggetti sono stati esclusi per mancanza di esame ecocardiografico di alta qualità. Dei 323 pazienti analizzati, 180 erano affetti da IP e 143 hanno avuto diagnosi di IE. Al basale nessun paziente utilizzava diuretici antagonisti del recettore dell'aldosterone. Tutti i pazienti affetti da IP avevano bassi livelli plasmatici di renina ed elevati di aldosterone. Questi pazienti inoltre non mostravano grosse differenze di livelli plasmatici di sodio e della natriuresi delle 24 ore. I due gruppi di pazienti erano ben equilibrati per caratteristiche basali quali: BMI, sesso, età e storia di ipertensione; tuttavia i pazienti con IP mostravano livelli leggermente superiori di pressione arteriosa ed un maggiore utilizzo di antipertensivi rispetto ai pazienti con IE. La maggioranza dei pazienti con IP (61%; n=110) aveva un adenoma secernente aldosterone trattato con adrenalectomia; il resto (39%; n=70) presentava un eccesso di produzione di aldosterone non-lateralizzato come risultato del prelievo selettivo di sangue venoso surrenalico. Questi pazienti sono stati quindi trattati con antagonisti dell'aldosterone in monoterapia o in combinazione con altri farmaci per ottenere un adeguato controllo della pressione arteriosa. Sia i pazienti con diagnosi di IP trattati chirurgicamente che quelli trattati farmacologicamente mostravano livelli di K⁺ simili. All'esame ecocardiografico, è stato osservato che lo spessore del setto ventricolare e della parete ventricolare posteriore erano aumentati nei pazienti con IP rispetto ai soggetti con IE (p<0,05) e (p<0,001), indicando quindi un maggiore indice di massa ventricolare sinistra (51,8±0,9 g/m² vs 50,0±0,9 g/m²; p=0,027). Quando l'indice di massa ventricolare sinistra veniva aggiustato per i valori di pressione arteriosa al basale, questo rimaneva più alto nei pazienti con IP. Sebbene il tasso di pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra non differiva significativamente tra i gruppi, vi era una maggiore percentuale di pazienti con inappropriata massa ventricolare nel gruppo con IP rispetto a quelli con IE (27,1% vs 16,2%; p=0,020) fino a valori di 44,4% vs 24,0%; p=0,005 nel caso in cui venivano considerati solo i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra al basale. Inoltre, al basale, i pazienti con IP presentavano una prevalenza 7,2 volte più elevata di attuale o pregressa fibrillazione atriale rispetto ai pazienti con IE (6,5% vs 0,9%; $\chi^2=10,9$; p=0,001). Due pazienti del gruppo IP hanno avuto diagnosi di *stroke* e una ospedalizzazione per scompenso cardiaco acuto. La lunghezza media del *follow-up* è stata di 36 mesi, con un *range* di 6-225 mesi. Sia i pazienti adrenalectomizzati che trattati farmacologicamente per IP mostravano una marcata riduzione della pressione arteriosa, che nella media non differiva significativamente da quella dei pazienti con IE. I valori sierici di K⁺ risultavano aumentati nei pazienti con IP sia trattati chirurgicamente che farmacologicamente, mentre erano normali nei pazienti con IE. Il rapporto renina/aldosterone risultava normalizzato non solo nei pazienti adrenalectomizzati ma anche in coloro trattati farmacologicamente, verosimilmente per l'utilizzo in questo gruppo di farmaci antagonisti del recettore dell'angiotensina. Il rapporto dei diametri atrio sinistro-aorta non differiva significativamente tra i vari gruppi, sebbene il diametro della radice aortica risultasse leggermente aumentato nei pazienti adrenalectomizzati. Il diametro telediastolico ventricolare sinistro risultava aumentato in entrambi i gruppi di pazienti trattati per IP ma non in quelli con IE. Sebbene entrambi i gruppi di pazienti con IP presentassero ipertrofia ventricolare sinistra, vi erano soggetti con massa

ventricolare eccessivamente aumentata in tutti i gruppi esaminati, ma la significatività statistica è stata raggiunta solo nei gruppi con IP trattato con terapia medica e nei pazienti con IE, indicando che la massa ventricolare sinistra rimaneva elevata rispetto al sesso e ai livelli di post-carico, nonostante la regressione dell'ipertrofia ventricolare. In generale non c'erano differenze tra i cambiamenti osservati entro 1 anno dopo la valutazione al basale e nel *follow-up* a lungo termine (es. a ≥ 5 e a ≥ 10 anni). Informazioni complete per eventi cardiovascolari nel periodo di *follow-up* erano disponibili per 148 (82%) e 111 (78%) pazienti rispettivamente con IP e IE. Ad eccezione di uno *stroke* fatale nel gruppo con IE ed un decesso per leucemia acuta nel gruppo IP trattato chirurgicamente, non sono stati riscontrati altri eventi cardiovascolari maggiori in nessun gruppo. L'incidenza di fibrillazione atriale, sebbene bassa, rimaneva l'unico comune evento cardiovascolare nell'intera popolazione. Considerando il periodo di tempo che andava dal momento della diagnosi di ipertensione all'ultima disponibile visita di *follow-up*, la sopravvivenza libera da fibrillazione atriale era significativamente più bassa nei pazienti con IP che in quelli con IE ($p=0,008$).

Un trattamento mirato di tipo chirurgico o farmacologico del IP determina una riduzione della pressione arteriosa e della massa ventricolare nel lungo termine, attraverso un'induzione del rimodellamento cardiaco inverso.

Una diagnosi precoce ed un trattamento specifico dell'IP permettono la normalizzazione della pressione arteriosa e l'inversione delle modificazioni a lungo termine deleterie del ventricolo sinistro.

Parole chiave: adrenalectomia, ipertrofia ventricolare sinistra, iperadosteronismo primario.

Riferimento bibliografico:

Rossi GP et al. Long-Term Control of Arterial Hypertension and Regression of Left Ventricular Hypertrophy With Treatment of Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2013; 62:62-69.

Note

* *L'approccio dei 4 corners (Rossi, 2011) consiste nella ricerca di 4 caratteristiche che conducono alla diagnosi di adenoma secernente aldosterone: 1) diagnosi biochimica di iperaldosteronismo, 2) lateralizzazione dell'eccesso di produzione di aldosterone diagnosticato tramite campioni di sangue venoso prelevati tramite cateterismo selettivo delle vene surrenali, 3) evidenza di nodulo all'esame istopatologico, 4) correzione o miglioramento dell'ipertensione dopo adrenalectomia.*

Il futuro del network regolatorio per l'immissione di nuovi farmaci nell'Unione Europea

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

La creazione e lo sviluppo dell'*European Medicines Agency* (EMA), hanno portato ad un notevole progresso del sistema regolatorio dei medicinali. Il *network* regolatorio che fa capo all'EMA è costituito di 31 autorità nazionali competenti, che sono responsabili di una serie di compiti normativi relativi ai prodotti medicinali nel loro sistema nazionale. Questo *network* alimenta anche scientificamente il sistema tramite la partecipazione alle attività di comitati quali il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Il CHMP è composto principalmente da componenti nominati dagli Stati membri che fanno grande affidamento sul sostegno delle autorità regolatorie nazionali di appartenenza nella revisione e nella valutazione delle richieste contenute nei *dossier* provenienti dall'industria, e nella analisi del profilo beneficio-rischio relativo alle richieste di autorizzazione per i prodotti medicinali. Il sistema dei *rappporteur* è considerato la spina dorsale delle procedure centralizzate europee, ma desta preoccupazione la variabilità esistente tra i singoli Paesi membri relativamente al contributo che individualmente possono dare nel ruolo di *co-rappporteur*. Il ri-equilibrio nella condivisione del lavoro tra gli Stati membri è divenuto una necessità dalla quale dovrebbe essere dimostrata la *leadership* nelle Procedure Centralizzate.

Gli autori hanno valutato la variabilità dei contributi di rapporteur al network regolatorio tra gli Stati membri dell'Unione Europea, alla luce del livello di disponibilità e di approvvigionamento sul mercato di nuovi farmaci negli stessi Paesi dell'UE.

Precedenti studi hanno dato diverse spiegazioni alla variabilità osservata, che vanno dalla mancanza di risorse e competenze alle politiche nazionali. In questa analisi, l'immissione in commercio di tutti i nuovi farmaci approvati con procedura centralizzata nel 2004 è stata seguita per i 5 anni successivi (2004-2009). L'immissione di ciascun nuovo farmaco con una approvazione europea è stata calcolata in volume (per esempio unità standardizzate) ed espresso per 1000 abitanti/anno. Le statistiche demografiche della popolazione sono state ottenute dal sito web delle Nazioni Unite, *Department of Economic and Social Affairs* per gli anni 2006 e 2009.

I dati tabulati mostrano una variabilità nell'effettiva disponibilità di questi medicinali tra i singoli Paesi dell'Unione Europea. Ad esempio, in alcuni paesi come il Portogallo e gli Stati baltici più del 40% dei medicinali studiati non erano disponibili, anche 5 anni dopo l'autorizzazione formale dell'UE all'immissione in commercio.

Successivamente, per ciascun farmaco, il volume consumato nel 2009 attraverso tutti i Paesi è stato organizzato in 4 quartili. Ciascuno Stato membro è stato classificato in un quartile in base ai consumi. Ad esempio, uno Stato membro è stato inserito nel primo quartile quando il consumo di un nuovo farmaco era al di sotto del 25% dei dati. Nel secondo quartile, gli Stati che avevano un consumo di nuovo farmaco compreso tra il 25% e la mediana; e così via nel terzo e nel quarto quartile. Infine, sono state messe a confronto la media dei quartili per tutti i farmaci per ogni Stato membro dell'UE con il numero di partecipazioni come *co-rapporteur* (2004-2009) all'approvazione dei nuovi farmaci.

I dati riportano che Svezia, Germania, UK e Olanda hanno un consumo maggiore di nuovi farmaci in relazione ad un maggiore contributo come *co-rapporteur* per l'approvazione tramite Procedura Centralizzata, mentre nei Paesi come Lituania, Estonia e Polonia, che rappresentano i nuovi Stati membri EU, è stato registrato un consumo ridotto di nuovi farmaci in relazione al numero inferiore di partecipazioni nel ruolo di *co-rapporteur*. Un dato anomalo è stato registrato per il Portogallo, classificato come *rapporteur* moderato, ma con un consumo ridotto di nuovi medicinali, molto probabilmente a causa della limitata disponibilità di farmaci.

Questo studio dimostra che i farmaci innovativi non sono ugualmente disponibili per tutti i cittadini in UE in modo equo e tempestivo. La discrepanza tra gli Stati membri EU sembra essere associata alla situazione economica ed alle risorse dei vari Paesi. Questa analisi conferma una correlazione tra il consumo di nuovi farmaci e le variabili macroeconomiche fondamentali, quali per esempio, il prodotto interno lordo e la spesa pubblica. Sebbene le barriere per l'autorizzazione di prodotti medicinali siano state virtualmente ridotte in Europa, le pratiche regolatorie (rimborso e prezzi, regole di prescrizione e dispensazione, leggi sulle attività promozionali dei prodotti) mostrano una grande variabilità, tale da influenzare significativamente la disponibilità e il consumo di nuovi farmaci nella pratica clinica. Un fattore fondamentale per il successo dell'EMA è stata la dotazione di fonti scientifiche di alta qualità per la valutazione e la supervisione di prodotti medicinali provenienti da Stati membri EU individuali. Questa analisi sottolinea che il *team* di esperti forniti dagli Stati membri EU al sistema regolatorio, non risulta proporzionalmente condiviso, con una distribuzione della partecipazione che è ridotta per i nuovi membri. Ci possono essere molti fattori che contribuiscono a questa variabilità, che comprendono risorse molto diverse in termini di *expertise*; comunque la variabilità nei contributi non sembra essere associata alla dimensione del Paese o dell'autorità nazionale competente.

Dai risultati di questa analisi è emersa l'importanza di continuare a sviluppare competenze scientifiche che contribuiscano al network regolatorio Europeo, anche se un aspetto fondamentale rimane la volontà politica degli Stati membri di investire nel contributo per la valutazione dei nuovi farmaci.

Parole chiave: farmaci innovativi, network regolatorio, EMA.

Riferimenti bibliografici

Joëlle M et al. Future of the European Union regulatory network in the context of the uptake of new medicine. BJCP 76:1-6, 2013.

Gestione della terapia antitrombotica/anticoagulante in pazienti sottoposti a procedure invasive

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La terapia a lungo termine con farmaci antitrombotici/anticoagulanti è indicata per la prevenzione di eventi tromboembolici dovuti a fibrillazione atriale e protesi valvolari cardiache meccaniche o tromboembolismo venoso (TEV). In particolare, l'aspirina in associazione con una tienopiridina è ampiamente utilizzata nei pazienti sottoposti a *stent* coronarici. Ogni anno, circa il 10% dei pazienti trattati con farmaci antitrombotici si sottopone ad un intervento chirurgico o procedura invasiva. In tal caso, si pone il problema dell'eventuale sospensione della terapia antitrombotica con un possibile aumento del rischio trombotico o proseguimento della stessa, con un possibile aumento del rischio emorragico. Sebbene l'obiettivo sia quello di ridurre tali rischi nel periodo peri-operatorio, i dati provenienti da studi clinici randomizzati e controllati sono limitati e la gran parte delle raccomandazioni relative alla gestione del paziente in terapia antitrombotica derivano da studi monocentrici condotti su un campione ridotto di pazienti.

Lo scopo della presente revisione è quello di fornire utili raccomandazioni, sulla base dei recenti cambiamenti nelle linee guida nazionali, per i pazienti in trattamento con farmaci antitrombotici, inclusi i nuovi anticoagulanti, che si sottopongono a procedure invasive.

In generale, se un paziente ad alto rischio tromboembolico si sottopone ad un intervento a basso rischio di emorragia, può continuare in sicurezza la terapia antitrombotica; al contrario, se il paziente è a basso rischio tromboembolico e l'intervento è ad alto rischio emorragico, può temporaneamente sospendere la terapia. Il processo decisionale risulta più difficile nel caso in cui il paziente è a medio/alto rischio tromboembolico e l'intervento è ad alto rischio di sanguinamento. In tal caso, è necessaria una attenta valutazione del rischio di eventi tromboembolici (1) e di quello emorragico correlato all'intervento (2), nonché della terapia *ponte* con altri farmaci anticoagulanti (3), dei tempi di sospensione della terapia antitrombotica (inclusi i farmaci antiaggreganti) (4), della reversibilità farmacologica dell'effetto anticoagulante (5) e della reintroduzione della iniziale terapia antitrombotica (6).

1. Valutazione del rischio di eventi tromboembolici. I fattori predisponenti al rischio trombotico sono la fibrillazione atriale, la presenza di protesi cardiache meccaniche o *stent* coronarici, la presenza di TEV o di patologie neoplastiche. In pazienti con *fibrillazione atriale* non valvolare, il rischio di ictus (trombosi sistemica e cerebrale) è calcolato mediante la scala CHADS₂ (*Congestive Heart Failure Hypertension Age Diabetes Stroke*), che tiene conto di fattori quali insufficienza cardiaca congestizia, diabete, ipertensione, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), età ≥ 75 anni e, più di recente, la scala CHADS₂-VASc (che include nei fattori di rischio le patologie cardiovascolari aterosclerotiche e il sesso femminile). La scala CHADS₂ ha un punteggio che varia da 0 a 6, con 1 punto assegnato a ciascuna delle condizioni sopraindicate e 2 punti per un precedente ictus o TIA. Il punteggio assegnato dalla scala CHADS₂-VASc varia, invece, da 0 a 9, con un 1 punto per un'età compresa tra i 65 e i 74 anni e 2 punti per un'età ≥ 75 anni. La presenza di *valvole cardiache meccaniche* aumenta il rischio tromboembolico che, in particolare, risulta dipendente dal tipo e dal numero di protesi, dalla localizzazione delle stesse, nonché dalla concomitante presenza del paziente di patologie, quali insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, storia di malattia tromboembolica o trombi intracardiaci. In pazienti affetti da TEV, il rischio di comparsa di trombosi, propagazione dei trombi ed embolia è più alto nei 3 mesi successivi alla diagnosi e all'inizio della terapia anticoagulante e strettamente correlato all'eziologia della patologia. Difatti, se la TEV è secondaria ad altre patologie, con la risoluzione di queste si ridurrà anche il rischio

tromboembolico; se, invece, la TEV è idiopatica, il rischio tromboembolico si manterrà alto. Le *patologie neoplastiche* aumentano il rischio di trombosi ed, in particolare, risultano responsabili gli effetti pro-trombotici della patologia stessa, la terapia ormonale, gli inibitori dell'angiogenesi, la radioterapia e la presenza di cateteri venosi centrali. Allo stesso tempo, si riscontra un aumentato rischio di emorragie a causa della somministrazione di farmaci per la prevenzione di TEV, disfunzione epatica associata alla chemioterapia, disfunzione renale e trombocitopenia. I pazienti con *stent coronarici* richiedono una duplice terapia antiaggregante cronica, la cui sospensione prematura, prima di un intervento chirurgico, può causare la rapida insorgenza di trombosi e, in alcuni casi, infarto miocardico con una mortalità $\geq 50\%$. In particolare, il rischio di trombosi è più alto nelle 6 settimane successive all'inserimento dello *stent* meccanico e nei 3-6 mesi successivi all'inserimento dello *stent* medicato; pertanto, la terapia antiaggregante piastrinica è richiesta per almeno un mese dopo l'inserimento dello *stent* metallico e per almeno 1 anno dopo l'inserimento dello *stent* medicato. Dopo la comparsa di sindrome coronarica acuta, la terapia antiaggregante è raccomandata fino ad un massimo di 1 anno nei pazienti con *stent* meccanico e per almeno 1 anno nei pazienti con *stent* medicato.

2. Valutazione del rischio emorragico nel periodo peri-procedurale. Il rischio di emorragie associate ad interventi chirurgici dipende dal tipo di procedura invasiva prevista, dagli effetti residui di una precedente terapia antitrombotica, da una chemioterapia precedente o in corso e dalla risomministrazione dei farmaci antitrombotici nelle 24 ore successive l'intervento. In particolare, il rischio emorragico è più alto in seguito ad interventi chirurgici cardiaci, cardiovascolari (inserimento di *pacemaker* e interventi coronarici), odontoiatrici e tutte quelle procedure che possono determinare un'emorragia intracranica, intraspinale, intraoculare, retroperitoneale, intratoracica o pericardica. Sulla base delle linee guida disponibili, gli autori della revisione suddividono le procedure invasive a seconda della gravità del sanguinamento. Si considerano ad alto rischio gli interventi associati ad una percentuale di sanguinamento maggiore del 1,5% e a basso rischio se la percentuale è inferiore a tale valore.

3. "Terapia ponte" con farmaci anticoagulanti. La gestione del paziente a rischio di eventi trombotici nel periodo peri-operatorio è effettuata mediante la *terapia ponte*, che consiste nella somministrazione di un anticoagulante a breve durata di azione nel corso dell'interruzione temporanea della iniziale terapia antitrombotica. In pazienti che assumono warfarin e che devono sottoporsi a un intervento chirurgico, la *terapia ponte*, consistente in una somministrazione endovenosa (EV) di eparina o sottocutanea (SC) di eparina a basso peso molecolare per 3-5 giorni, viene iniziata dopo la sospensione del farmaco anticoagulante, quando l'INR è sceso al di sotto del *range* terapeutico (i valori ottimali di INR sono compresi tra 1,0 e 2,0 corrispondenti, rispettivamente, ad un fattore di coagulazione del 100% e del 30%; quando l'INR è compreso tra 2,0 e 3,5, il rischio emorragico è alto). La *terapia ponte* con eparina viene sospesa prima della procedura chirurgica e ripristinata 48 ore dopo l'intervento. Sebbene la *terapia ponte* anticoagulante venga normalmente applicata nella pratica clinica, i risultati ottenuti da studi clinici randomizzati circa la sicurezza e l'efficacia della stessa risultano essere controversi. Spesso i dati disponibili sui pazienti ad alto e basso rischio e sulle procedure ad alto e basso rischio sono difficili da interpretare poiché sono stati analizzati nell'insieme. Una recente meta-analisi ha mostrato che la *terapia ponte* peri-operatoria con eparina aumenta il rischio di emorragia senza ridurre in modo significativo il rischio di eventi tromboembolici. Quanto riscontrato in tale meta-analisi è stato successivamente confermato dallo studio clinico randomizzato di Birnie et al.*, condotto in singolo cieco, per il quale sono stati arruolati pazienti a moderato/alto rischio tromboembolico che dovevano sottoporsi ad un intervento chirurgico cardiaco. I dati estratti dallo studio indicano, infatti, che i casi emorragici clinicamente significativi sono risultati più comuni nel gruppo che riceveva la *terapia ponte* con eparina (16%) rispetto al gruppo che assumeva warfarin (3,5%). Per *pazienti ad alto rischio tromboembolico* con *clearance* della creatinina < 30 ml/min, la *terapia ponte* consiste nella somministrazione di eparina non frazionata ad alte dosi; nel corso del trattamento è previsto un continuo monitoraggio dei valori del tempo di tromboplastina parziale (PTT). Per *pazienti a rischio tromboembolico basso o moderato*, è raccomandata ugualmente la somministrazione di eparina, a scopo profilattico e a dosaggio inferiore. In accordo con le linee guida pubblicate, il protocollo del trattamento peri-operatorio del paziente a rischio tromboembolico prevede la sospensione del trattamento con warfarin 5 giorni prima dell'intervento chirurgico ad alto rischio e la somministrazione di eparina a basso peso molecolare, quando i valori di INR sono

al di sotto del *range* terapeutico. In pazienti con valvole cardiache meccaniche o fibrillazione atriale, è raccomandata la somministrazione di enoxaparina alla dose di 1 mg/kg ogni 12 ore o dalteparina alla dose di 100 UI/kg ogni 12 ore; ai pazienti con TEV è somministrata enoxaparina alla dose di 1,5 mg/kg/die o dalteparina alla dose di 200 UI/kg/die. L'ultima somministrazione del farmaco (enoxaparina 1 mg/kg o dalteparina 100 UI/kg) viene effettuata 24 ore prima della procedura chirurgica. La mattina dell'intervento viene controllato il valore dell'INR e, subito dopo la procedura, viene ripresa la somministrazione di warfarin (se l'emostasi è sicura); in assenza di emorragie, 48 ore dopo l'intervento, viene ripresa anche la somministrazione di eparina a basse dosi per via s.c. o eparina non frazionata per via e.v. alle dosi terapeutiche, fatta eccezione per i pazienti che si sono sottoposti a un intervento di sfinterotomia endoscopica, ai quali è somministrata eparina 72 ore dopo la procedura. Il trattamento con eparina viene sospeso quando i valori di INR ritornano nel *range* terapeutico, approssimativamente 5 giorni dopo.

4. Modalità di sospensione della farmacoterapia. Quando si sospende, nei pazienti ad alto rischio, la terapia con farmaci anticoagulanti (inclusa la *terapia ponte*), tale periodo di sospensione dovrebbe essere il più breve possibile. La durata d'azione dell'agente anticoagulante dipende da diversi fattori, quali la funzionalità renale (nel caso di dabigatran, rivaroxaban, apixaban e eparina a basso peso molecolare), la funzionalità epatica (nel caso di warfarin, rivaroxaban e apixaban) e la reversibilità dell'effetto (nel caso di warfarin e eparina). Il 93% dei pazienti in trattamento con *warfarin* presentano un INR $\leq 1,5$ dopo 5 giorni dalla sospensione dello stesso. Quando la terapia con warfarin non è sospesa ai fini dell'intervento, è importante che il valore di INR prima della procedura non sia oltre i livelli terapeutici. Pertanto, la dose dovrà essere aggiustata nei 5 giorni antecedenti l'intervento per avere un INR di 2,5 durante lo stesso. L'*eparina* frazionata, somministrata per e.v., ha un'emivita di 60-90 minuti ed un effetto che si protrae per 3-4 ore dopo la sospensione; l'*eparina* a basso peso molecolare somministrata per via s.c. a dosi terapeutiche ha, approssimativamente, un'emivita di 4 ore. Il trattamento anticoagulante prevede nuove classi di farmaci. Gli inibitori diretti del Fattore Xa sono *rivaroxaban*¹ e *apixaban*, il cui tempo di sospensione, in caso di procedure ad alto rischio, dipende dalla *clearance* della creatinina. *Fondaparinux*², anch'esso un inibitore selettivo del Fattore Xa, somministrato per via s.c., è stato approvato per la prevenzione e il trattamento del TEV; con un'emivita di 17 ore, il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre i fenomeni emorragici, se sospeso anche 36 ore prima di un intervento di *by-pass* cardio-polmonare. Tra gli inibitori diretti della trombina figurano, invece, *argatroban*³, indicato per il trattamento e.v. della trombocitopenia indotta da eparina; *bivalirudin*⁴, somministrato per e.v. nel corso di interventi coronarici e *dabigatran*⁵, somministrato per via orale, che è sospeso in base alla *clearance* della creatinina. Infine, *desirudin*, usato per via s.c. per la profilassi della trombosi venosa profonda e con un'emivita di 2 ore, dovrebbe essere sospeso 10 ore prima di procedure ad alto rischio. **Farmaci antiaggreganti.** Tra gli antiaggreganti tradizionali figurano l'*aspirina a basse dosi*, usata da sola o in associazione e il *dipiridamolo*, con emivita plasmatica di 12 ore e un effetto che si prolunga per circa 2 giorni dopo la sospensione. Il rischio emorragico associato a questi farmaci (generalmente scarso se considerati singolarmente) aumenta quando usati in associazione (Aggrenox^{®6}). Il *cilostazolo*, infine, un inibitore della fosfodiesterasi, approvato per il trattamento dei pazienti con *claudicatio intermittens*, è utilizzato, in modalità *off-label* e in associazione con antiaggreganti piastrinici, per il trattamento di patologie arteriose coronariche ed ischemiche cerebrovascolari. La funzionalità piastrinica si ripristina dopo circa 2 giorni dalla sua sospensione. Infine, vi sono gli antagonisti orali del recettore P2Y₁₂ dell'adenosina difosfato che includono *clopidogrel*⁷, *prasugrel*⁸, *ticagrelor* e *ticlopidina*. Il periodo durante il quale la terapia con questi farmaci dovrebbe essere sospesa varia da i 5-7 giorni per i primi tre e 10-14 giorni per ticlopidina.

5. Reversibilità farmacologica dell'effetto anticoagulante. In taluni casi, quando ad esempio il rischio di sanguinamento è superiore a quello tromboembolico, può risultare necessario somministrare un farmaco che annulli l'azione dell'agente anticoagulante. In pazienti con INR non elevato, gli effetti del warfarin possono essere invertiti in 24-48 ore mediante somministrazione e.v. di vitamina K e di plasma fresco congelato. Questa somministrazione può ritardare gli effetti della terapia con warfarin, una volta che questa viene ripristinata. La somministrazione di plasma fresco congelato potrebbe causare un aumento della volemia in pazienti con patologie cardiache o renali in stadio avanzato. In caso di

emorragia, correlata a vitamina K, è preferibile la somministrazione del complesso protrombinico concentrato, soprattutto in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, patologie cardiache valvolari o insufficienza renale. Per quanto concerne l'eparina non frazionata, vista la breve durata d'azione, non si pone il problema di dover invertire il suo effetto terapeutico. Ad ogni modo, il solfato di protamina può annullare completamente gli effetti dell'eparina non frazionata e parzialmente quelli dell'eparina a basso peso molecolare.

A differenza dei farmaci finora discussi, la reversibilità degli effetti dei nuovi farmaci anticoagulanti non è stata ancora provata. Gli effetti del rivaroxaban, ma non del dabigatran, sono stati annullati (in 12 volontari sani) dalla somministrazione di un concentrato del complesso protrombinico a 4 fattori, contenente i Fattori II, VII, IX e X, e proteine C e S. Non è, tuttavia, noto se questi effetti possano essere riprodotti in pazienti che si sottopongono ad una procedura invasiva. Pertanto, per pazienti che assumono dabigatran e che hanno un'emorragia severa, è consigliabile l'attuazione di emodialisi o emoperfusione su carbone e, quando l'intervento chirurgico è imminente e di durata non nota, la sostituzione della terapia con warfarin per i suoi effetti più rapidi e facilmente reversibili.

6. Reintroduzione della farmacoterapia iniziale. La reintroduzione della terapia antitrombotica, soprattutto se a dosaggio pieno, è uno dei rischi principali di emorragia in seguito ad una procedura invasiva. Nei pazienti sottoposti a *terapia ponte*, l'eparina a dosi terapeutiche dovrebbe essere reintrodotta entro 48 ore dopo la procedura. Se il rischio emorragico post-operatorio è basso, la terapia anticoagulante deve essere ripresa quanto prima. Poiché l'effetto anticoagulante pieno si osserva dopo alcuni giorni dalla reintroduzione della terapia con warfarin, tale farmaco può essere riassunto anche la sera stessa dell'intervento. Nel caso dei nuovi anticoagulanti, come dabigatran, rivaroxaban o apixaban, è preferibile ritardare la somministrazione almeno fino a 48 ore dopo procedure ad alto rischio, poiché l'effetto è repentino e non vi sono di fatto ancora degli efficaci agenti in grado di invertirne l'effetto. Il trattamento con gli agenti antiaggreganti può essere reintrodotta entro 24 ore dall'intervento (clopidogrel e aspirina a basse dosi). Si raccomanda di fare attenzione alla somministrazione di prasugrel o ticagrelor a causa della loro rapida insorgenza d'azione, una potente inibizione antiaggregante e la mancanza di farmaci che ne annullino gli effetti.

Raccomandazioni e conclusioni

La terapia cronica antitrombotica nel periodo peri-operatorio dovrebbe essere valutata e gestita in maniera personalizzata. Inoltre, al fine di garantire un'adeguata gestione del paziente, occorre:

- una maggiore comunicazione tra gli operatori sanitari coinvolti e il paziente, con il coinvolgimento di quest'ultimo nelle decisioni riguardanti l'attuazione della *terapia ponte*, la sospensione e la ri-somministrazione della terapia anticoagulante (al fine di prevenire emorragie post-chirurgiche);
- una pianificazione dell'iter procedurale per permettere eventuali modifiche al trattamento o assistenza al paziente;

una valutazione del rischio di eventi tromboembolici qualora vengano sospesi i farmaci antitrombotici e una valutazione del rischio di eventi emorragici qualora non vengano sospesi gli stessi.

In conclusione, durante il periodo peri-operatorio è raccomandata la sospensione della terapia anticoagulante in pazienti, ad alto rischio trombotico, che si sottopongono a un intervento ad alto rischio emorragico, con somministrazione della *terapia ponte* (che può essere evitata se il paziente è a basso rischio tromboembolico); invece, i pazienti che si sottopongono ad un intervento a basso rischio emorragico, possono continuare la terapia anticoagulante.

Per i pazienti con *stent* coronarici che assumono più farmaci antiaggreganti, le procedure chirurgiche, se ad alto rischio emorragico, dovrebbero essere ritardate per almeno 6 settimane dopo l'inserimento dello *stent* meccanico e per almeno 6 mesi dopo l'inserimento dello *stent* medicato, e, comunque, sarebbe preferibile attendere almeno 12 mesi dall'inizio della terapia antiaggregante.

Parole chiave: terapia antitrombotica, procedure invasive, revisione delle linee guida.

Riferimento bibliografico:

Baron TH et al. Management of Antithrombotic Therapy in Patient Undergoing Invasive Procedures, The New England Journal of Medicines 368; 30, May 2013.

* Birnie DH et al; BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. N Engl J Med. 2013;368(22):2084-93.

Note:

¹ **Rivaroxaban**, farmaco di classe A, è dispensato in Italia con ricetta limitativa non ripetibile su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti ed è indicato per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.

² **Fondaparinux**, classe A, è dispensato in Italia con ricetta ripetibile mediante regime di rimborsabilità PHT ed è indicato per la prevenzione di TEV in adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore e chirurgia addominale e in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute

³ **Argatroban**, classe H, è dispensato in Italia per uso ospedaliero ed è indicato per l'anticoagulazione in pazienti adulti con trombocitopenia di tipo II indotta da eparina, che richiedono una terapia antitrombotica per via parenterale.

⁴ **Bivalirudin**, classe H, è dispensato in Italia per uso ospedaliero per il trattamento di pazienti adulti con sindrome coronarica acuta nel caso di intervento di urgenza ed immediato, da somministrare con aspirina e clopidogrel. E' anche indicato come anticoagulante in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI).

⁵ **Dabigatran**, classe A, è dispensato in Italia con ricetta limitativa non ripetibile su prescrizione di specialisti mediante regime di rimborsabilità PHT ed è indicato per la prevenzione primaria di TEV in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

⁶ **Acido acetilsalicilico+dipiridamolo**, classe A, è dispensato in Italia con ricetta ripetibile ed è indicato per la prevenzione dell'ictus in pazienti con precedenti attacchi ischemici transitori o ictus ischemico completo dovuto a trombosi (prevenzione secondaria).

⁷ **Clopidogrel**, classe A, è dispensato in Italia mediante regime di rimborsabilità PHT e piano terapeutico ed è indicato, negli adulti, nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti affetti da infarto miocardico, ictus ischemico o arteriopatia obliterante periferica comprovata e in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta: sindrome coronarica acuta con e senza innalzamento del tratto ST, in associazione con acido acetilsalicilico (ASA).

⁸ **Prasugrel**, classe A, è dispensato in Italia mediante regime di rimborsabilità PHT e piano terapeutico ed è indicato in associazione con acido acetilsalicilico, per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI primario o ritardato.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Martina Fragni Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia)

Dott.ssa Concetta Rafaniello (II Università degli Studi di Napoli)
Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli)
Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)

Supervisione

Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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