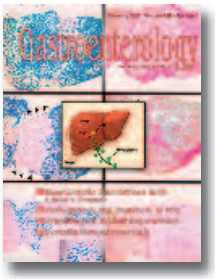
- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.230.44 Sat, 27 Apr 2024, 23:58:51

Recenti Prog Med 2010; 101: 419-422



Recenti studi sul trattamento antivirale dell'epatite cronica da HVC

Nel trattamento dell'epatite cronica da virus C (HVC) con interferone pegilato e ribavirina la probabilità di eradicazione del virus varia secondo il genotipo; pertanto la durata della terapia è di 48 settimane per i genotipi 1 e 4 e di 24 settimane per i genotipi 2 e 3. Per identificare, prima dell'inizio del trattamento, i pazienti che vi risponderanno, si fa riferimento ad alcune caratteristiche, come età, livello di RNA virale e quadro istologico. Una volta iniziata la terapia, si possono identificare i pazienti che meglio vi risponderanno in base al più o meno rapido declino del livello di RNA virale. Tuttavia è meno chiaro stabilire una strategia terapeutica che consenta, nel singolo paziente, di ottenere una risposta virologica prolungata (SVR, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "sustained virological response").

In queste evenienze è consigliato scegliere la durata della terapia secondo la risposta virologica alla 4ª e alla 12ª settimana. È noto che un trattamento più breve è indicato per i pazienti che presentano una rapida risposta virologica (RVR: "rapid virological response"), con livello di RNA <50 IU/mL alla 4ª settimana; in questi casi la più breve durata della terapia mette al riparo da effetti avversi, pur mantenendo una SVR. Una più lunga durata del trattamento consente di ottenere una SVR e può essere utile ai soggetti con lenta risposta virologica, come quelli che non eradicano il virus alla 12ª settimana, pur essendo negativi alla 24ª settimana.

In un recente studio multicentrico è stata valutata la durata del trattamento con interferone pegilato alfa-2a (180 µg alla settimana) e ribavirina (1000-1200 mg/die) nei pazienti con epatite cronica C con genotipi 1 e 4, facendo riferimento alla risposta virologica (**Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al, for the Austrian Hepatitis Study Group. Paginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow viological response. Gastroenterology 2010: 138: 503**).

Gli autori riferiscono i risultati del trattamento di 551 pazienti con epatite cronica da HVC di genotipo 1 e 4, ma con risposta virologica iniziale (alla 12ª settimana), definita "risposta virologica lenta".

È stato osservato che in questi pazienti il trattamento esteso alla 72ª settimana riduce significativamente la percentuale di ricorrenze virologiche (dal 33% al 18,5%). Inoltre la percentuale di SVR nei pazienti con trattamento esteso è stata più alta, sebbene in maniera non significativa.

Gli autori sottolineano di aver notato che il riferimento temporale alla 12ª settimana non appare ottimale per identificare i pazienti che trarranno beneficio dal trattamento prolungato e a questo proposito citano i risultati di altri autori che hanno fatto riferimento all'8ª settimana (**Mangia A, Minerva N, Bacca D, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: randomized controlled trial. Hepatology 2008; 47: 43**).

Nel considerare il trattamento prolungato è importante valutarne l'innocuità in rapporto all'efficacia. Gli autori riferiscono che il numero dei pazienti che hanno interrotto la terapia a causa di eventi avversi è stato basso nella loro casistica e simile nei due gruppi (6 pazienti nel gruppo 48 settimane e 8 nel gruppo 72 settimane). Ritengono pertanto che il trattamento prolungato sia più efficace del regime standard, con uguale profilo di innocuità nei pazienti con risposta virologica lenta. Viene rimarcata la necessità di un attento controllo dei pazienti durante il ciclo terapeutico, anche dal punto di vista motivazionale, al fine di completarlo. Inoltre è stato osservato che, al fine di ridurre le interruzioni della terapia dopo la 48ª settimana, la dose di peginterferon alfa-2a può essere ridotta dopo la 48ª settimana, da 180 a 135 µg/settimana; questo dosaggio ha mostrato efficacia e innocuità simili al dosaggio standard più elevato.

Nel concludere, gli autori ritengono che il trattamento dell'epatite cronica da HCV guidato dalla risposta virologica e prolungato per 72 ore sia efficace nei pazienti con virus dei genotipi 1 e 4, pazienti che non presentano una RVR, ma hanno una risposta virologica lenta; questa strategia consente di ridurre la probabilità di ricorrenze virologiche e accresce la possibilità di conseguire una risposta virologica prolungata.

Identificazione della malattia celiaca in pazienti con disturbi gastrointestinali

La malattia celiaca (MC) si presenta con un'ampia varietà di sintomi addominali del tutto aspecifici e di variabile intensità che ne rendono spesso difficile la diagnosi; pertanto molti pazienti non vengono tempestivamente riconosciuti con evidenti ripercussioni sulla prognosi.

Come noto, la diagnosi di MC si basa *in primis* sulla biopsia intestinale; tuttavia molti pazienti con sintomi addominali non hanno una MC. Da qui la necessità, da un lato, di evitare esami non necessari, e, dall'altro, di disporre di esami non invasivi per un efficace screening.

In una recente rassegna critica ci si è proposto di valutare il rendimento di prove diagnostiche non invasive, disponibili nella pratica medica di primo livello, da utilizzare in soggetti con MC silente (**van der Windt DAWM, Jellema P, Mulder CJ, et al. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms. A systematic review. JAMA 2010; 303: 1738**).

Sono stati esaminati i risultati di 16 studi interessanti complessivamente 6085 pazienti con un'ampia varietà di sintomi addominali ed è stata rilevata un'altrettanto ampia variabilità del valore diagnostico dei sintomi gastrointestinali nell'identificazione della MC.

A cura di Giuliano Rossi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.230.44 Sat, 27 Apr 2024, 23:58:51

La valutazione delle prove sierologiche ha mostrato un soddisfacente rendimento della misura degli anticorpi IgA-anti-transglutaminasi tessutale (IgA-tTG) e degli anticorpi IgA antiendomisio (EmA), mentre è stata osservata un'ampia variabilità nella sensibilità e nella specificità di anticorpi IgG antigliadina (IgG-AGA), anticorpi IgA antigliadina (IgA-AGA) e anticorpi IgG-anti-tranglutaminasi tessutale (IgG-tTG).

È stato osservato che, nei pazienti che si presentano al medico di famiglia con sintomi gastrointestinali, la prevalenza della MC varia dal 2 al 4% (**Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, et al. Detection of celiac disease in primary care. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1454**). Senonché gli autori rilevano che disturbi gastrointestinali di vario genere e varia gravità sono frequenti nella cosiddetta "primary care", cosicché, in queste circostanze, uno screening di tutti i pazienti non è ritenuto né efficiente, né necessario, mentre, come indicato da vari studi, oltre ai pazienti con anamnesi famigliare positiva per MC, quelli con sintomi addominali di lunga durata o refrattari a terapie sono più frequentemente sottoposti a screening. Gli autori si domandano allora quali criteri diagnostici debbano essere seguíti e rispondono che, *in primis*, i sintomi gastrointestinali, da soli, non sono sufficientemente indicativi. IgA-tTG e Ema mostrano un buon rendimento diagnostico, ma nessuno, da solo, è sufficiente a identificare pazienti con MC, anche se, riconoscono, Ema può mostrare un migliore rendimento, sebbene abbia rivelato una minore sensibilità e sia dipendente dall'operatore e soggetto ad ampie variazioni interpretative. Per questi motivi gli autori danno la preferenza all'IgA-tTG, test più semplice, automatizzato, attendibile, che è spesso consigliato come prima prova, seguíto da Ema per la conferma diagnostica e per decidere la biopsia intestinale.

Il rendimento di queste prove può cambiare qualora si tenga conto del rapporto di probabilità di IgA-tTG e di Ema calcolati isolatamente, poiché questo può cambiare quando adoperati sequenzialmente. Viene inoltre richiamata l'attenzione sulla netta dipendenza del rendimento diagnostico di queste prove dalla prevalenza della MC e dal suo spettro clinico. Si ritiene che siano necessari ulteriori studi randomizzati per confrontare differenti strategie diagnostiche e valutarne l'effetto sulle decisioni terapeutiche e sul conseguente decorso della malattia, in rapporto al quadro clinico, alla qualità di vita dei pazienti ed alle conseguenze di risultati falsamente positivi o falsamente negativi.

Ruolo dell'aldosterone nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa

L'aldosterone ha un ruolo importante nel controllo e nel mantenimento della pressione arteriosa (PA), regolando il volume extracellulare, il tono vascolare e la gettata cardiaca. Gli studi recenti hanno confermato che l'aumento della concentrazione di aldosterone può essere causa di ipertensione e si ritiene che dal 10 al 23% dei pazienti con ipertensione resistente e dal 2 al 13% di ipertesi non selezionati abbiano una condizione di iperaldosteronismo primitivo (**Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. Lancet 2008; 371: 1921**). Un'altra indicazione del ruolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone nella regolazione della PA è data dall'osservazione che due terzi dei soggetti con ipertensione refrattaria presentano basse concentrazioni di renina e possono essere trattati con antagonisti dell'aldosterone (**Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. J Hypertens 2004; 22: 2217**). Tuttavia molti pazienti che presentano un aumento del rapporto aldosterone-renina (RAR) non hanno necessariamente un iperaldosteronismo primitivo, ma possono giovarsi di un blocco farmacologico del recettore mineralcorticoide.

Inoltre è importante rilevare che nei soggetti normotesi la concentrazione plasmatica di aldosterone ha valore predittivo di comparsa di ipertensione prolungata (**Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. N Engl J Med 2004; 351: 33**).

Recentemente è stato condotto uno studio per valutare l'impatto di un relativo eccesso di aldosterone, espresso da un aumentato RAR, sulla misura della pressione arteriosa periferica e centrale, al fine di chiarire il ruolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone nella regolazione della PA (**Tomaschiz A, Maerz W, Pilz S, et al. Aldosterone/renin ratio determines peripheral and central blood pressure values over a broad range. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2171**).

È stato osservato che, come indicato dai valori del RAR, una inappropriatamente elevata concentrazione di aldosterone esplica un netto effetto sui valori pressori, rappresentando un importante parametro predittivo di aumento di pressione sistolica e diastolica. I pazienti studiati hanno avuto angiografia coronarica: essa ha reso possibile la misura della pressione arteriosa centrale aortica che riflette le condizioni di carico sul miocardio e di pressione di perfusione delle arterie coronarie, renali e cerebrali. La correlazione tra valori di RAR e di pressione periferica è stata simile a quella tra RAR e pressione centrale. È stato dimostrato che l'incremento dei valori di RAR è stato parallelo a quello dei valori di pressione media periferica sistolica e diastolica. È stato inoltre rilevato che, escludendo i pazienti in trattamento con ACE-inibitori e bloccanti il recettore per l'angiotensina, il rapporto tra RAR e pressione arteriosa non si è modificato. Inoltre, a un determinato livello di RAR, il livello di concentrazione plasmatica di aldosterone (CPA) non ha presentato rapporti significativi con i valori pressori.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.230.44 Sat, 27 Apr 2024, 23:58:51

Ciò indicherebbe che i pazienti, a diversi livelli di CPA, possono regolare il livello di concentrazione plasmatica di renina (CPR). Un aumento di ritenzione di acqua e sodio, che conduce a un aumento di pressione dipendente dal volume e conseguentemente ad aumento della perfusione renale e al carico di sodio al tubulo, sembrerebbe ridurre la CPR a differenti livelli di CPA. Gli autori sottolineano che i pazienti con bassi livelli di renina possono presentare ridotti o elevati livelli di CPA e ritengono i livelli di CPR si comportino come "sensori" dei valori pressori e siano più validi indicatori della sensibilità individuale dell'aldosterone a confronto con la stessa CPA.

La correlazione tra RAR e pressione si mantiene a tutti gli stadi di insufficienza renale e ciò confermerebbe l'importanza dell'associazione tra eccesso relativo di mineralcorticoidi e livello di pressione arteriosa.

Nel concludere, gli autori ritengono che l'iperproduzione di aldosterone e i suoi effetti sulla ritenzione idrosodica e sulla funzione e sulla struttura vascolare, rappresentino la più importante componente della pressione arteriosa periferica e della, finora non adeguatamente considerata, pressione arteriosa centrale. Queste considerazioni giustificano il più vasto uso di farmaci bloccanti il recettore mineralcorticoide, specialmente nei pazienti nei quali altri antipertensivi esplicano minore effetto sul controllo della pressione. Su tali problemi sono necessari ulteriori studi clinici controllati.

Identificazione di fenotipi dell'asma bronchiale

L'asma bronchiale (AB) è definita come una sindrome di intermittente sintomatologia respiratoria, causata da infezioni (prevalentemente virali) delle vie aeree superiori, da allergeni presenti nell'ambiente o da altri stimoli; che provocano una iperreattività bronchiale e un'infiammazione delle vie aeree.

Negli ultimi anni, l'esperienza acquisita nello studio dell'AB ha dimostrato che la malattie presenta caratteristiche eterogenee e che l'identificazione di vari fenotipi consente di comprendere le diverse cause, le diverse presentazioni cliniche e le diverse forme di risposta al trattamento. È stato inoltre rilevato che l'eterogeneità dell'AB è soprattutto evidente nelle forme gravi.

In un recente studio clinico su 726 pazienti sono stati identificati 5 fenotipi di AB grave (**Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 315**).

Nel fenotipo 1 (15% dei soggetti studiati; n = 110) sono stati inclusi individui più giovani, prevalentemente di sesso femminile, nei quali l'AB è insorta nell'infanzia, con carattere atopico e normale funzione polmonare; nel 40% dei casi non sono stati usati farmaci per il controllo dei sintomi; nei rimanenti casi è stata usata o un'associazione di corticosteroidi per inalazione (ICS) e beta-agonisti ad azione prolungata (LABA); è stata poco frequente la necessità di ricovero ospedaliero, ma nel 30-40% dei casi si è reso necessario un intervento di urgenza. Gli autori ritengono che in questi pazienti l'AB sia correlata allo sforzo fisico.

Nel fenotipo 2 (44% dei pazienti: n = 321) sono stati inclusi soggetti meno giovani, per 2/3 di sesso femminile, con AB insorta nell'infanzia e con carattere atopico. In questi soggetti le prove di funzione polmonare pre-broncodilatazione sono state "relativamente" normali (nel 65% dei casi FEV_1 >80% previsto) o reversibili alla norma. Soltanto il 26% dei casi ha avuto necessità di terapia per il controllo dei sintomi; in un altro 28% è stato necessario ricorrere a elevate dosi di ICS, mentre la necessità di ricovero ospedaliero e l'uso di LABA sono stati simili a quelli del primo fenotipo.

Nel fenotipo 3 (8% dei soggetti; n = 59) sono stati inclusi prevalentemente donne di età media di 58 anni (variazioni da 35 a 68 anni) con aumentato indice di massa corporea (>30 nel 58% dei casi) e tardiva insorgenza dell'AB (in tutti oltre i 23 anni), con minore frequenza di atopia. Malgrado una più breve durata di malattia, i pazienti di questo fenotipo hanno presentato una ridotta funzione polmonare (nel 75% dei casi VEMS <80% del previsto) con difficoltà ad ottenere una normalizzazione. Nella maggioranza dei casi il trattamento è stato eseguito con tre o più farmaci; nel 17% dei casi sono stati necessari corticosteroidi per via sistemica. Questo fenotipo è stato quello con più ricoveri per riacutizzazioni asmatiche. Gli autori ritengono che in questo fenotipo abbia un ruolo importante l'obesità.

Nei fenotipi 4 e 5 si è trattato di AB grave. Mentre nel fenotipo 4 vi è stata una uguale rappresentazione di generi e molti soggetti hanno avuto un'AB insorta nell'infanzia e spesso con carattere atopico, nel fenotipo 5 sono prevalse le donne, l'AB è insorta più tardivamente e meno frequentemente ha avuto carattere atopico. Questi due fenotipi hanno presentato una più lunga durata di malattia. Il fenotipo 4 ha presentato una notevole riduzione della funzione polmonare (VEMS in media 57% del previsto), peraltro con ripristino all'80% del previsto dopo 6-8 insufflazioni di albuterolo. Per contro, nel fenotipo 5 la limitazione della funzione polmonare è stata maggiore (VEMS 43% del previsto) e il 94% dei soggetti è rimasto a un VEMS <80% del previsto, nonostante l'uso di più farmaci. Inoltre in questo fenotipo vi è stato un più frequente uso di corticosteroidi per via sistemica. La necessità di ricovero in ospedale è stata simile nei due fenotipi e circa il 40% dei soggetti ha avuto precedenti ricoveri in Unità di terapia intensiva.

Secondo gli autori, sarebbe possibile identificare un sesto fenotipo tra i soggetti del quinto fenotipo. Si tratterebbe di pazienti più giovani, più spesso con atopia e con maggiore reversibilità delle anomalie alle prove funzionali respiratorie.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.230.44 Sat, 27 Apr 2024, 23:58:51

Gli autori osservano che la conclusione principale ottenuta da questa classificazione consiste nel rilevare che tutti i pazienti con AB rientrante nei fenotipi caratterizzati da una specifica gravità presentano caratteristiche cliniche simili e sono a rischio di riacutizzazioni che dovrebbero essere trattate con terapie simili. Inoltre questa classificazione conferma l'importanza della eterogeneità dell'AB, inducendo a ritenere che queste differenze siano dovute a diversi meccanismi patogenetici che determinano dissimili risposte della malattia. Gli autori non si nascondono le difficoltà di applicare questi concetti classificativi nella pratica clinica e ritengono che ulteriori studi clinici controllati siano necessari per classificare l'AB, soprattutto quella grave, e migliorare il controllo della malattia.

Nel commentare questi risultati, Fahy (**Fahy JV. Identifying clinical phenotypes of asthma. Steps in the right direction. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 296**) osserva che le più importanti caratteristiche che consentono l'identificazione di fenotipi dell'AB sono: percentuale del previsto VEMS pre- e post-broncodilatazione ed età di insorgenza. L'autore ricorda, in proposito, il contributo di Haldar et al che hanno identificato un fenotipo con AB a insorgenza precoce, prominente sintomatologia e minima eosinofilia e un fenotipo con AB a insorgenza tardiva, lieve sintomatologia ed elevata eosinofilia (**Haldar P, Pavord ID, Show DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 218**).

Anche Fahy (*loc cit*), come Moore et al (*loc cit*), riconosce le difficoltà di applicazione in clinica di questi criteri classificativi e ritiene che l'attenzione vada indirizzata allo studio di campioni biologici per identificare le caratteristiche infiammatorie e molecolari dei diversi fenotipi di AB.

Coronariopatia asintomatica in pazienti con *ictus* ischemico

Gli eventi coronarici sono considerati un'importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti che hanno avuto un'*ictus* o un attacco ischemico cerebrale transitorio (TIA: "transient ischemic attack). Pertanto la valutazione dei fattori di rischio è ritenuta importante in questi soggetti. Tuttavia le classiche prove non invasive eseguite per identificare un'ischemia coronarica silente presentano relativamente basse sensibilità e specificità. L'introduzione della tomografia computerizzata a 64 strati (CT-64) ha consentito di ottenere una sensibilità >85% e una specificità >95% nell'identificazione di lesioni coronariche con stenosi maggiore del 50%.

Uno studio sulla prevalenza di oltre il 50% di coronaropatia stenosante asintomatica rivelata con CT-64 è stato condotto su 274 pazienti con *ictus* ischemico non cardioembolico non debilitante o con attacco ischemico transitorio e con assenza di coronaropatie nell'anamnesi remota (**Calvet D, Touzè E, Varenne O, et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients. The PRECORIS Study. Circulation 2010; 121: 1623**).

È stato osservato che il 18% dei pazienti di età tra 45 e 75 anni, con *ictus* ischemico non embolico e non debilitante presentava una coronaropatia asintomatica con stenosi ≥50%.

Gli autori ritengono giustificato seguire i consigli dell'American Heart Association e dell'American Stroke Association secondo cui i pazienti con *ictus* o TIA, che hanno un rischio a 10 anni di oltre il 20% di cardiopatia, devono essere esaminati con prove non invasive per identificare una coronariopatia asintomatica (**Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council of Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2003; 34: 2310**).

Gli autori osservano peraltro che i pazienti inclusi nel loro studio sono stati esaminati per coronariopatia asintomatica subito dopo l'episodio ischemico e ciò non consente di conoscere se l'impatto dei fattori convenzionali di rischio sia simile nei pazienti esaminati molti anni dopo l'evento ischemico. Gli autori ricordano in proposito che molti studi hanno confermato il valore dell'indice pressorio caviglia-braccio (ABI: "ankle-brachial index") come attendibile e accurato marcatore di arteriosclerosi generalizzata; nella casistica degli autori la prevalenza di oltre il 50% di coronariopatia asintomatica è risultata più elevata nei soggetti con ABI ridotto.

Viene sottolineata l'importanza della gravità di una stenosi cervicocefalica e dell'estensione di arteriosclerosi cervicocefalica quale indice predittivo di coronariopatia asintomatica; questo dato conferma precedenti osservazioni autoptiche sull'associazione tra lesioni arteriosclerotiche cervicocefaliche e coronariche (**Gongora-Rivera F, Labreuche J, Jaramillo A, et al. Autopsy prevalence of coronary arteries in patients with fatal stroke. Stroke 2007; 38: 1203**). Gli autori ricordano inoltre che alcuni studi hanno indicato che una stenosi carotidea asintomatica è un fattore indipendente di rischio di infarto miocardico e che i pazienti con arteriosclerosi carotidea bilaterale sono maggiormente predisposti a infarto miocardico e alle sue complicanze. Queste osservazioni consigliano un'accurata valutazione dell'arteriosclerosi cervicale e intracranica per identificare una coronariopatia asintomatica nei pazienti che hanno avuto un *ictus* o un TIA e dimostrano la natura sistemica dell'arteriosclerosi, per cui un danno arteriosclerotico in un territorio è in correlazione con un danno asintomatico in un altro organo.