



NPT NUOVE PROSPETTIVE IN TERAPIA

Comitato Scientifico: Aulisa L, Bizzi B, Caione P, Calisti A, Chiozza ML, Cittadini A, Ferrara P, Formica MM, Ottaviano S, Pignataro L, Pitzus F, Pretolani E, Riccardi R, Salvatore S, Savi L, Sternieri E, Tortorolo G, Viceconte G
Registro del Tribunale di Roma n. 337 dell'1/6/1991 · Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. 70% - Roma
Periodicità semestrale · ©2013 Mediprint S.r.l. a socio unico

In questo numero

NPT IN GASTROENTEROLOGIA

**La malattia da reflusso non erosiva, nuove acquisizioni di
patofisiologia e implicazioni terapeutiche**

M. Cicala, S. Emerenziani, M. Ribolsi

NPT IN NEUROLOGIA

**Uso di zonisamide in monoterapia per il trattamento
dell'epilessia parziale di nuova diagnosi**

T. Zanoni, M. Ferlisi

NPT IN ODONTOIATRIA

**L'impiego degli integratori alimentari in odontoiatria: le basi
razionali, i dati sperimentali e le prospettive cliniche**

E. Röggl

DESTIOR[®](+)

Acido R-Tioclco



Posologia

Una compressa al giorno
per 2 mesi di trattamento



Prodotto nutrizionale





NPT NUOVE PROSPETTIVE IN TERAPIA

Indice

NPT IN GASTROENTEROLOGIA

- La malattia da reflusso non erosiva, nuove acquisizioni di
patofisiologia e implicazioni terapeutiche** 5
M. Cicala, S. Emerenziani, M. Ribolsi

NPT IN NEUROLOGIA

- Uso di zonisamide in monoterapia per il trattamento
dell'epilessia parziale di nuova diagnosi** 17
T. Zanoni, M. Ferlisi

NPT IN ODONTOIATRIA

- L'impiego degli integratori alimentari in odontoiatria: le basi
razionali, i dati sperimentali e le prospettive cliniche** 21
E. Röggl

NPT NUOVE
PROSPETTIVE
IN TERAPIA

Anno XXIII - n. 1/2013 - gennaio-giugno
Reg. del Trib. di Roma n. 337 del 1/6/1991
Poste Italiane S.p.A - Spedizione in A.P. 70% - Roma
Pubblicazione semestrale

©2013 **MEDIAPRINT** S.r.l. a socio unico
Direttore Editoriale: Antonio Guastella
Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma
tel. 06.8845351-2 - fax 06.8845354
mediaprint@mediaprint.it • www.mediaprint.it

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in
alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Condizioni di abbonamento anno 2013: € 22,00

Gli abbonamenti non disdetti entro il 31 dicembre di ogni anno si intendono tacitamente
rinnovati per l'anno successivo.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM)

Finito di stampare nel mese di maggio 2013

La malattia da reflusso non erosiva, nuove acquisizioni di patofisiologia e implicazioni terapeutiche

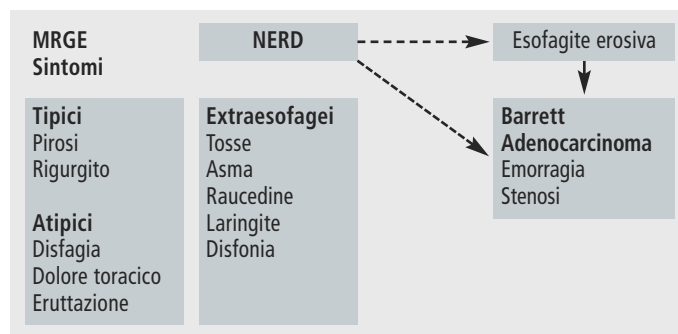
Definizione

Nel corso degli ultimi quindici anni la comunità scientifica ha profondamente rielaborato, in diversi consensi internazionali di esperti, i criteri per definire la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) in tutto il suo spettro (1-3). Avere criteri univoci di classificazione è, in effetti, cruciale per la ricerca come per la pratica clinica ed è stata proprio, fino all'ultimo decennio, la mancanza di criteri condivisi, per la diagnosi di MRGE, a limitare l'interesse dei clinici ai pazienti con esofagite erosiva, identificando questa come manifestazione classica di malattia e considerando le lesioni della mucosa, ben visibili alla gastroscopia, come unico *marker* oggettivo nonché unica misura di efficacia della terapia. Il consenso di Genval (1) stabilisce che si definisce affetto da MRGE un paziente che presenti "condizioni cliniche sintomatiche, con impatto sulla qualità di vita [QoL], o alterazioni istopatologiche risultanti da episodi di reflusso gastroesofageo". Rientrano quindi nella vasta popolazione della MRGE i pazienti con sintomi che incidono sulla QoL, anche se in assenza di alterazioni macroscopiche della mucosa esofagea all'indagine endoscopica - affetti dalla malattia da reflusso non erosiva (NERD) - oltre ai pazienti con esofagite erosiva e quelli con esofago di Barrett. I più recenti riscontri, sulla sintomatologia extraesofagea dovuta a reflusso gastroesofageo (sintomi otorinolaringoiatrici, respiratori e cardiologici) e sulla emergente rilevanza, e maggiore prevalenza, della forma non erosiva hanno poi portato alla definizione e classificazione, nei consensi di Montreal (2) e di Vevey (3), delle diverse forme esofagee ed extraesofagee e della NERD.

Presentazioni cliniche, i sintomi esofagei ed extraesofagei

I sintomi tipici, la piroisi e il regurgito, costituiscono oltre l'80% delle presentazioni cliniche della MRGE e altre manifestazioni del reflusso, associate o meno con la piroisi, comprendono sia sintomi esofagei (definiti atipici) come la disfagia e il dolore toracico, sia extraesofagei, che

Figura 1. Spettro clinico della MRGE.



coinvolgono l'apparato respiratorio e otorinolaringoiatrici quali la tosse cronica, la bronchite asmatica, la disfonia, la laringite posteriore (1,2). Il dolore toracico, una volta esclusa la causa cardiologica, è in oltre il 60% dei casi associato a patologia da reflusso gastroesofageo, costituisce una causa frequente di ricorso al pronto soccorso e, talvolta, di esami diagnostici strumentali (4). I sintomi extraesofagei possono talora costituire la sola manifestazione di MRGE e, quindi, porre problemi di diagnosi differenziale, l'asma è più spesso associata a reflusso in età pediatrica.

Recenti studi hanno rilevato che oltre il 40% dei pazienti con tosse cronica è affetto da MRGE, anche in assenza di sintomi tipici, e che i farmaci inibitori della pompa protonica (IPP) possono alleviare significativamente la tosse cronica (Fig. 1) (5,6).

Epidemiologia, storia naturale, impatto sulla qualità di vita, costi sociali

La MRGE è la più frequente patologia in ambito gastroenterologico e medico, con un'elevatissima prevalenza nella popolazione occidentale. I pazienti che si rivolgono ai medici nei centri di riferimento, spesso deputati a svolgere indagini epidemiologiche, sono solo la punta dell'iceberg (Fig. 2), mentre la grande maggioranza di essi ricorre al medico di medicina generale o, con sempre maggior frequenza, all'automedicazione. L'immagine di

Figura 2. *Iceberg di Castell.*

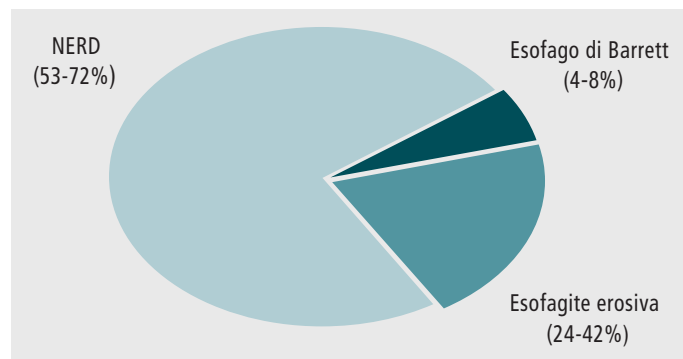


iceberg ben fotografa l'epidemiologia di questa malattia e rende anche ragione della difficoltà di stabilirne, se non con questionari in popolazioni, l'esatta prevalenza. Partendo da questi limiti e con la consapevolezza che i dati attualmente disponibili di prevalenza e di impatto socioeconomico di questa patologia sono sensibilmente sottostimati, i pochi studi di popolazione, eseguiti con l'uso di questionari standardizzati, confermano che la MRGE è un problema molto comune e in significativa crescita nella popolazione adulta. Lo studio della popolazione della contea di Olmsted, in Minnesota, USA, ha fornito dati di prevalenza della pirosi occasionale intorno al 40%, e il 20% degli intervistati riferiva almeno un sintomo/settimana (7); anche in una recentissima indagine, eseguita su una popolazione norvegese adulta, i sintomi da reflusso, ricorrenti e severi, erano riferiti da circa il 18% degli intervistati con *un trend* in costante aumento negli ultimi 10 anni (8), mentre nella popolazione asiatica i sintomi sembrano essere meno frequenti (7-11%). Gli studi di popolazione sintomatica sottoposta a esofago-gastro-duodenoscopia hanno recentemente potuto chiarire che solo una minoranza dei pazienti con sintomi tipici di MRGE, cronici e/o ricorrenti, presenta una malattia erosiva (24-42%) e una piccola percentuale una metaplasia di Barrett (4-8%), mentre la gran maggioranza (fino al 72% nell'ultimo studio pubblicato) di

essi non presenta alterazioni della mucosa esofagea all'indagine endoscopica, ed è quindi affetto da NERD (Fig. 3) (7). Nel descrivere le diverse forme - fenotipi - della MRGE, va ribadito che la sua storia naturale risulta ancora poco nota, in altre parole la malattia progredisce? E in quale misura? La battaglia tra chi vuole considerare la MRGE come uno spettro continuo, che prevede un'inevitabile progressione dalla forma non erosiva alle forme complicate, e chi difende la visione di una malattia con categorie fenotipicamente discrete, con una conversione tra una e l'altra categoria in una minoranza di pazienti, è ancora accesa. Volendo approssimare i dati dei numerosi studi a riguardo, la progressione da NERD, a esofagite erosiva, avviene nel 25% dei casi e negli studi che consentono di avere dati sulla progressione a Barrett, e adenocarcinoma, la probabilità (likelihood) di sviluppare un Barrett dopo la guarigione di un'esofagite C o D, è inferiore al 6% (9). Tra gli attuali limiti, che non consentono di ottenere evidenze definitive, c'è la mancanza di studi longitudinali su popolazioni: le osservazioni sono in maggior parte retrospettive, con diversi criteri di diagnosi, differente trattamento dei pazienti e, spesso, mancanza di un appropriato wash-out farmacologico al momento della classificazione iniziale.

Ci si chiede, da qualche anno, se le caratteristiche demografiche e di abitudini di vita siano differenti tra i pazien-

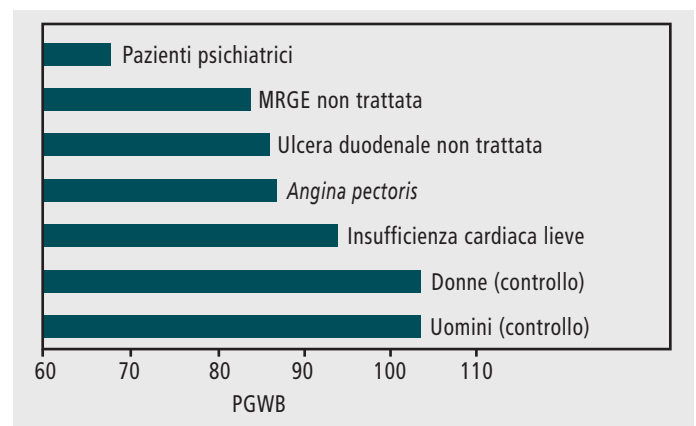
Figura 3. *Riscontri endoscopici nei pazienti con sintomi cronici e/o ricorrenti di MRGE (da: Locke G.R. 1997; mod.).*



ti affetti da NERD rispetto ai pazienti con esofagite. Il *setting* degli studi pubblicati è diverso, ma i risultati delle casistiche più numerose confermano, tra i pazienti NERD, una maggiore prevalenza di donne e una minore frequenza di ernia gastrica iatale, mentre non sembrano esserci differenze in termini di età, peso corporeo e body mass index (BMI) e abitudini di vita, tipo fumo e consumo di alcol; i pazienti non erosivi mostrano, dato questo interessante, una più forte associazione della patologia esofagea con disturbi funzionali gastrointestinali quali la dispepsia e l'intestino irritabile (10).

La rilevanza sociale della MRGE è soprattutto legata al suo rilevante impatto sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti: gli studi recenti, che hanno utilizzato questionari che valutano parametri di benessere fisico e mentale - psicologico, ci dicono che esiste una progressiva e significativa riduzione della QoL proporzionale alla severità dei sintomi. Uno studio eseguito, utilizzando una scala ampiamente validata di QoL, il PGWB (psychological general well-being index), dimostra che la malattia da reflusso non trattata, rispetto ad altre patologie comuni, si colloca ai primi posti, in quanto a impatto negativo, precisamente tra le malattie psichiatriche e l'ulcera duodenale, e ha un impatto maggiore rispetto a patologie a prima vista più importanti quali l'*angina pectoris* e l'insufficienza cardiaca lieve (Fig. 4) (11). Un altro validato questionario, l'SF-36, ci mostra che, in quanto a impatto negativo su QoL, la malattia da reflusso e la sindrome dell'intestino irritabile hanno pochi rivali perché riducono, in maniera più o meno severa, tutti gli otto domini di salute, da quelli fisici a quelli psichici (12). Posto, quindi, che la NERD comprende la gran parte dei malati con patologia da reflusso è, almeno, questa, come ritenuto in passato, una forma più lieve rispetto alla forma erosiva? Ragionando sul peso dei sintomi, dobbiamo decisamente rivedere il concetto di forma "lieve", dal momento che gli studi su grandi numeri di pazienti ci dicono che esiste una progressiva riduzione della QoL proporzionale alla severità dei sintomi ma del tutto indipendente dalla presenza o assenza di esofagite: in altre parole i pazienti con NERD hanno sintomi sovrapponibili per tipologia, frequenza e

Figura 4. PGWB nei pazienti affetti da malattia da reflusso in confronto a pazienti affetti da altre patologie (da: Dimenäs E. 1993; mod.).



severità, rispetto ai pazienti con esofagite erosiva (13). Questo dato, più volte ribadito in letteratura, conferma un comune riscontro dei medici, che non hanno la possibilità di prevedere, sulla base anche della più attenta anamnesi ed esame obiettivo, la presenza di complicanze esofagee nel singolo paziente.

Oltre a ridurre la QoL dei pazienti, la MRGE ha un notevole impatto sulla società in genere, attraverso una ridotta produttività lavorativa, assenteismo e costi sanitari. È anche noto che la NERD colpisce gli individui nei loro anni di maggiore produttività (dai 30 ai 50) e anche l'impatto economico è proporzionale alla severità dei sintomi.

Studi eseguiti in USA, sulla popolazione affetta, dimostrano una riduzione della produttività durante le ore di lavoro, in media del 25%, e una ridotta efficienza nello svolgimento delle altre attività quotidiane di circa il 30%, con punte al 50%. Sia per la malattia da reflusso erosiva che non erosiva, l'impatto sulla produttività lavorativa, paragonato con altre patologie molto comuni (mal di schiena, cefalea) è elevato anche a causa dei disturbi del sonno, frequenti in oltre il 50% dei pazienti, per i quali, più che l'assenteismo, il risultato è il cosiddetto "presenteismo", ossia una ridotta efficacia lavorativa per la mancanza di energia e di concentrazione (14). La spesa sanita-

ria, elevatissima nei Paesi occidentali (in USA è la patologia più costosa a carico dell'apparato gastroenterico, con costi diretti di oltre 10 miliardi di dollari nel 2006), è dovuta, oltre che alle frequenti visite e alle ospedalizzazioni (ricoveri in pronto soccorso per dolore toracico che richiede di escludere cause cardiache), alle procedure diagnostiche, in particolare alla invasiva e costosa gastroscopia. Queste ultime sono solo parzialmente arginabili con il ricorso alle Linee Guida e alle raccomandazioni dei consensi internazionali: anche in assenza di sintomi d'allarme, i sintomi caratteristici della MRGE possono mascherare patologie a evoluzione maligna e, ancor più che in altri ambiti della medicina, la gestione diagnostica e clinica di questi pazienti rimane un difficile equilibrio di scienza e arte.

Risposta sintomatica agli IPP

Relativamente pochi studi hanno valutato la risposta sintomatica dei pazienti affetti da NERD alle diverse classi di IPP. In tutti questi studi un limite è costituito dall'aver verosimilmente arruolato, nella popolazione NERD, o, meglio, non aver escluso, pazienti affetti da piroisi funzionale, ossia sintomatici ma negativi secondo un criterio sia endoscopico che pH-metrico e che, non a caso, non sono buoni candidati al trattamento con gli IPP (criteri di Roma III). L'inclusione nei trial di questo sottogruppo, in cui i sintomi sono, per definizione, non correlati al reflusso, porta inevitabilmente a una sottostima, nel "gruppo NERD", della risposta ai farmaci che sopprimono l'acidità. Un altro possibile bias, presente nella maggioranza degli studi che hanno valutato comparativamente la risposta sintomatica agli IPP nei NERD, rispetto ai pazienti con esofagite erosiva, è la possibile misclassificazione di pazienti che, non avendo eseguito un lungo e appropriato washout farmacologico al momento della esofago-gastro-duodenoscopia, possono essere in una fase di guarigione delle lesioni erosive esofagee piuttosto che "veri" NERD. Partendo da questi limiti, il sospetto clinico che il successo degli IPP fosse inferiore nei pazienti con NERD,

rispetto a quelli con esofagite (del 20-30%) è stato confermato, da oltre 10 anni, da diversi studi clinici (15-17) da cui, tra l'altro, emerge un dato interessante e cioè che, nell'intera popolazione di pazienti, l'analisi di intention-to-treat dimostra un trend di progressivo miglioramento dei sintomi durante le 4 settimane di trattamento, a conferma della necessità, per il controllo dei sintomi, di una più prolungata soppressione acida nei pazienti affetti da NERD. Questo concetto è stato ulteriormente confermato da una recentissima metanalisi di tutti gli studi che hanno confrontato la risposta al sintomo piroisi nei NERD e nei pazienti con esofagite, nella quale sono stati analizzati separatamente i pochi studi nei quali la classificazione di NERD si fondava, con appropriatezza, su gastroscopia negativa ma test pH-metrico positivo, in termini di esposizione acida in esofago e/o di positiva associazione sintomo-reflusso (18). La prova definitiva di questa "ipersensibilità", più che refrattarietà al trattamento acido-soppressivo, dei NERD richiederà in futuro una più precisa classificazione dei pazienti, maggiori misure di outcome del trattamento (questionari con score dei sintomi, impatto dei sintomi su QoL), disegni degli studi che utilizzano dosi maggiori o, quantomeno, piene dosi, e maggior durata di soppressione acida. Per quanto riguarda il fenomeno della resistenza dei sintomi tipici al trattamento con IPP, infine, è utile accennare, tra i possibili meccanismi, alla compliance dei pazienti, intesa come aderenza al trattamento, al timing di somministrazione degli IPP, all'ipersensibilità esofagea e alla concomitante iperalgesia viscerale. Diversi studi hanno difatti mostrato che l'aderenza giornaliera, alla terapia con IPP, è in media molto bassa se paragonata a quella del trattamento antipertensivo, non superando il 55% a un mese e il 30% a sei mesi, e i valori più bassi di aderenza si osservano proprio nel gruppo di pazienti NERD, probabilmente a causa di una scarsa comprensione e/o sottovalutazione della malattia (19). Altre osservazioni, condotte nei pazienti con scarsa risposta al trattamento, hanno evidenziato che solo il 46% di essi assumeva il farmaco 15-30 minuti prima della colazione, così come previsto dagli studi farmacologici (20).

Evidenze sempre maggiori attestano che l'ipersensibilità esofagea, presente in circa un terzo dei pazienti NERD, è spesso parte di una generalizzata ipersensibilità viscerale e, non a caso, nei pazienti NERD si osserva la maggiore associazione con patologie funzionali gastrointestinali e, di conseguenza, un più difficile raggiungimento dello stato di benessere fisico nonché una maggiore insoddisfazione delle cure.

Quando, e come, indagare?

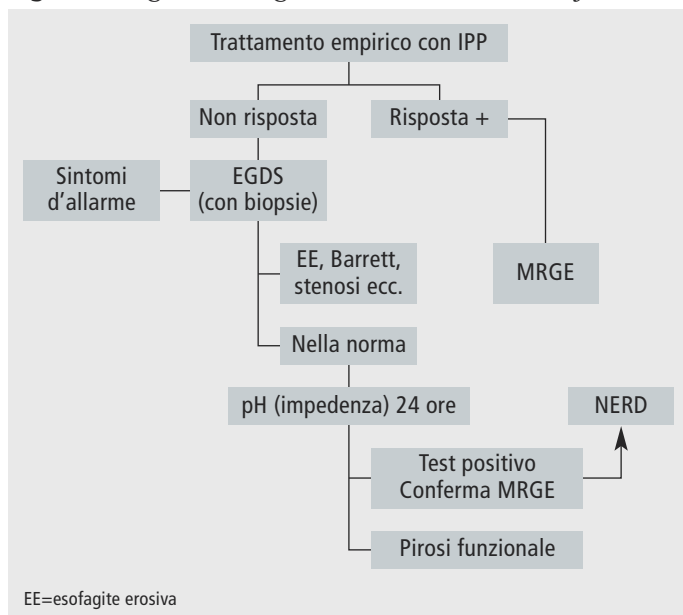
Il riconoscimento dell'elevata prevalenza e rilevanza clinica della NERD e delle manifestazioni extraesofagee, così come della loro ridotta risposta alla terapia medica, e i recenti avanzamenti tecnologici nelle tecniche diagnostiche per il reflusso gastroesofageo hanno portato a riconsiderare anche l'iter diagnostico della malattia da reflusso (Fig. 5).

È importante sottolineare l'importanza di un'anamnesi esaustiva e per quanto possibile chiara. Il ricorso a criteri

condivisi, e quindi a univoche misure di efficacia della terapia antisecretiva, è cruciale. Avremo il più delle volte di fronte un/una paziente sofferente e insoddisfatta della scarsa attenzione dei dottori al suo malessere, che spesso ha difficoltà a distinguere la piroisi e il rigurgito (ossia i sintomi tipici, molto sensibili e specifici di malattia così come stabilito dai consensi internazionali) dai sintomi dispeptici, spesso associati; può non essere facile, per il paziente, distinguere l'efficacia delle terapie, spesso già tentate, sui sintomi tipici e su quelli extraesofagei; non di rado, infine, il paziente sarà già stato classificato, e a volte irrimediabilmente, come affetto da malattia da reflusso dallo specialista otorino o pneumologo, che non trova altre spiegazioni a probabili, ma non ancora certi, sintomi extraesofagei di MRGE. Il rischio di mal classificare il paziente, dando uguale peso a sintomi specifici, atipici ed extraesofagei è sempre più segnalato in letteratura e porta spesso a problemi di gestione clinica.

Diversi trial prospettici e controllati confermano, nel sospetto di MRGE, l'utilità nella diagnosi di un trattamento empirico con IPP. Senza dubbio il test agli IPP è il primo step diagnostico perché, in assenza di sintomi d'allarme, nella maggioranza dei casi la malattia è definita dai sintomi (NERD) e l'obiettivo della terapia è la risoluzione dei sintomi. Stabilire precocemente la risposta del paziente alla terapia è utile nella successiva gestione clinica del paziente e il test farmacologico dimostra di possedere la miglior performance in termini di costo/beneficio: la sensibilità del test è riportata da studi su grande casistica (21) essere di circa il 75% (tra il 68 e l'80%) nei confronti dei risultati congiunti endoscopici e pH metrici (non poco, perché identifica un maggior numero di pazienti); va tuttavia considerato che il risultato positivo non consente una diagnosi di precisione, a volte utile per ottimizzare la terapia - stiamo curando una NERD o un paziente con esofagite o Barrett? - e che una risposta negativa non può escludere con certezza la diagnosi. È opportuno sottolineare l'importanza di eseguire il test correttamente, cercando di verificare anche l'aderenza del paziente alla terapia prima di etichettare, erroneamente, un paziente come non responder. Più della durata è l'entità della soppres-

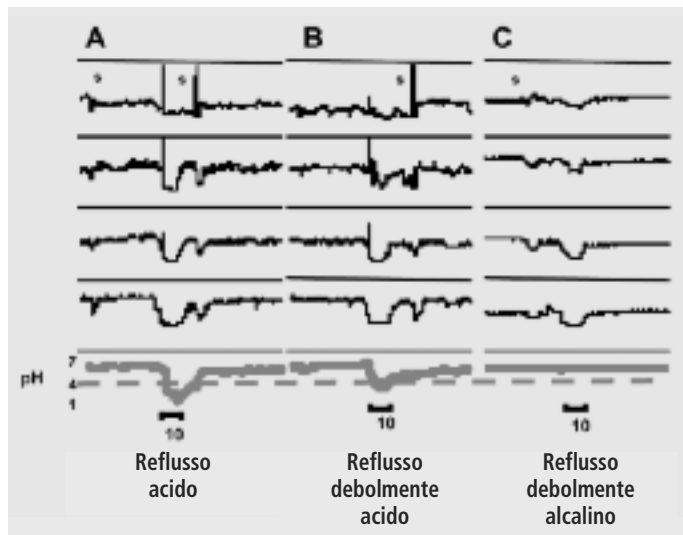
Figura 5. Algoritmo diagnostico della malattia da reflusso.



sione acida gastrica, e quindi esofagea, a essere direttamente correlata alla risoluzione dei sintomi, e maggiore è l'esposizione acida esofagea maggiore sarà la risposta. Infine, nei trial pubblicati, in due settimane i pazienti con NERD raggiungono i livelli di risposta degli erosivi solo con dosi maggiori (l'esofago acido-sensibile di Watson). Quando eseguire la gastroscopia? I dati di storia naturale, e la seppur modesta progressione dell'esofagite severa e del Barrett con displasia al temibile adenocarcinoma esofageo, supportano l'importanza di identificare le complicanze della malattia da reflusso per pianificare al meglio il trattamento e il successivo follow-up dei nostri pazienti: l'endoscopia è il gold standard a questo scopo. Siamo certamente consapevoli del fatto che avremo relativamente poche possibilità di trovarci di fronte alle complicanze erosive, soprattutto se il paziente ha da poco smesso un ciclo di terapia antisecretiva o con H₂-antagonisti e vanno tenuti presenti l'invasività e il costo dell'esame. Le più recenti Linee Guida ci ribadiscono che la esofago-gastro-duodenoscopia è appropriata in caso di scarsa/mancata risposta agli IPP sui sintomi tipici, se il paziente ha un'età superiore a 50 anni e con storia familiare di cancro gastrico, se il paziente riferisce sintomi cronici/ricorrenti da oltre 5 anni, perché sintomi cronici e di lunga durata si associano a un aumentato rischio di sviluppare l'esofago Barrett e l'adenocarcinoma esofageo. L'esofago-gastro-duodenoscopia è mandatoria, senza indugi, in presenza di concomitanti sintomi d'allarme: disfagia, calo ponderale non intenzionale, anoressia, vomito ricorrente, anemia, melena, ematemesi, massa epigastrica palpabile. Infine occorre considerare il ruolo e il timing della pH-metria ambulatoriale: è questa l'unica metodica in grado di misurare quantitativamente l'esposizione esofagea all'acido e, ancora più importante, di documentare, in maniera non empirica, la relazione temporale e il nesso di causalità tra reflusso e sintomo, misurabile con indici (*Symptom index*, *Symptom association probability index*). Documentare o escludere l'esistenza di un reflusso acido patologico può essere importante nella gestione dei pazienti con endoscopia negativa, candidati all'intervento chirurgico o a procedure endoscopiche, e nei casi di incomple-

ta o mancata risposta agli IPP, ma anche in presenza di sintomi atipici o extraesofagei. Anche in assenza di un profilo patologico di pH (50% dei casi nei NERD) potremmo riscontrare una significativa relazione acido-sintomo, nei cosiddetti casi di esofago ipersensibile. Dati di una recente metanalisi mostrano, difatti, che, rispetto alla malattia erosiva e ancora di più rispetto all'esofago di Barrett, i pazienti non erosivi presentano, in minor percentuale, un'esposizione patologica dell'esofago all'acido, ma hanno in maggiore percentuale una positiva associazione sintomo-reflusso (valutata in termini di *Symptom-index* e/o *Symptom association probability*), un diverso trend che li testimonia in genere più sensibili al reflusso acido (22). Il più recente uso della pH-metria, in corso di trattamento con IPP, è una scelta non facile: se, da un lato, vorremmo, nel paziente con NERD, oggettivare la presenza di un'eccessiva esposizione esofagea all'acido o valutare la relazione reflusso-sintomo, quindi eseguire l'esame senza trattamento, dall'altro lato, nel nostro sfortunato paziente resistente agli IPP, ci interesserà sapere se il farmaco ha funzionato in termini di soppressione dell'acidità e se i sintomi sono davvero dovuti a episodi di reflusso. La pH-metria in corso di terapia può, in effetti, guidarci nella scelta di trattamenti più aggressivi; un'unica avvertenza è che, in letteratura, mancano dati consistenti del profilo esofageo di pH durante la terapia in pazienti che hanno risposto alla terapia e ce ne sono ancora pochi nei pazienti *non responder*. C'è, da poco, la possibilità, attraente, di utilizzare un sistema telemetrico, *wireless* che offre diversi vantaggi (23). La mancanza di un sondino nel naso aumenta la soddisfazione e la compliance del paziente al test e, interferendo meno sulle attività quotidiane (l'esercizio fisico, è dimostrato, aumenta di tre volte l'esposizione acida esofagea), ci fornisce un'immagine più accurata e reale sul profilo di esposizione acida. La possibilità di registrazione, per 48-72 ore, della pH-metria *wireless* aumenta sensibilmente la percentuale di pazienti con esposizione patologica (12%), riducendo, inevitabilmente, la specificità del test, ma, soprattutto, offre maggiori opportunità di stabilire l'associazione sintomo-reflusso, come indicato da studi prolungati che identifica-

Figura 6. Tracciato pH-impedenzometrico.



no meglio l'associazione, anche con i sintomi atipici (dolore toracico).

Un recente e significativo avanzamento nella diagnostica strumentale della MRGE, particolarmente utile nei pazienti con NERD, è la metodica pH-impedenzometria, che associa alla rilevazione del pH esofageo la rilevazione delle variazioni di resistenza al passaggio di corrente elettrica attraverso coppie di elettrodi adiacenti, posizionate lungo un catetere.

Con un solo sondino nasogastrico la pH-impedenzometria consente una maggiore accuratezza nei confronti del solo test pH-metrico nell'identificare e quantificare gli episodi di reflusso, di distinguere il tipo (acido, debolmente acido, debolmente alcalino) di reflusso (Fig. 5), la sua composizione (liquido-gas), la propagazione in esofago prossimale e l'associazione dei diversi tipi di reflusso con i sintomi (24). Nei pazienti con NERD la pH-impedenzometria ambulatoriale ha dimostrato un indiscusso guadagno diagnostico rispetto alla sola pH-metria, soprattutto nel rilevare (o escludere) l'associazione dei sintomi tipici ed extraesofagei (tosse) con il reflusso debolmente acido e misto (liquido-gas), consente di distinguere l'esofago ipersensibile dalla piroisi funzionale e di diffe-

Figura 7. Indicazioni alla pH-impedenzometria.

Pazienti NERD con sintomi tipici e/o atipici resistenti, poco sensibili alla terapia con IPP o con ricaduta subitanea, da eseguire durante e fuori dalla terapia con IPP

Utile per distinguere l'esofago ipersensibile dalla piroisi funzionale

NERD candidati a procedure chirurgiche o aggressive

renziare l'eruttazione gastrica da quella esofagea (deglutizione di aria) (Fig. 6,7) (25).

Recenti acquisizioni di fisiopatologia della NERD, l'esofago ipersensibile

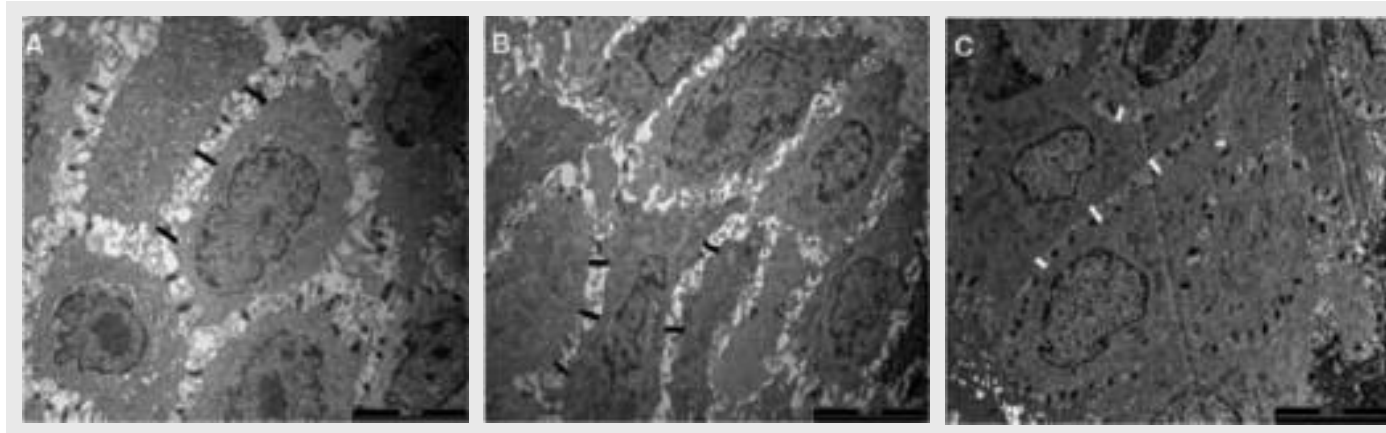
Uno dei dilemmi nella comprensione della MRGE è rappresentato dalla mancata corrispondenza tra sintomi, intesi come sensibilità-percezione degli episodi di reflusso, e lesioni della mucosa esofagea. Mentre una relazione diretta e lineare tra esposizione dell'esofago all'acidità gastrica e insorgenza di complicanze quali l'esofagite e l'esofago di Barrett è dimostrata, il paradosso è che pazienti con Barrett ed esofagite, anche di grado severo, possono presentare sintomi più lievi e meno frequenti dei pazienti con NERD. Per quanto riguarda la NERD, è ragionevole aspettarsi che una mucosa esofagea, che dà origine a sintomi così fastidiosi, abbia qualche alterazione strutturale, magari rilevabile con metodiche di indagine potenti. Questa logica aspettativa è probabilmente all'origine della ricerca e, anche, dell'ampia risonanza, in termini di pubblicazioni, dei cosiddetti *minimal change* della mucosa osservabili all'endoscopia. Solo pochi anni fa, in Giappone, è stata proposta una classificazione (modificata rispetto a quella di Los Angeles) di forme lievi di esofagite; pazienti non erosivi che presentano, alla gastroscopia convenzionale, un'irregolarità (discolorazione) della linea Z (grado M

grade, per esprimere minimal changes), erano distinti da quelli senza queste alterazioni. Questa classificazione non è sopravvissuta a successivi studi, che hanno mostrato una modesta concordanza dei riscontri endoscopici tra diversi osservatori - *inter-observer agreement* - nella classificazione di quadri M e N, troppo bassa per essere di aiuto nella clinica. Tecniche di immagine più raffinate dovrebbero però avere il potenziale di migliorare il riscontro di alterazioni sottili, e diverse nuove tecniche endoscopiche si stanno sviluppando, a cominciare dalla endoscopia a magnificazione e la endomicroscopia confocale, in grado di valutare meglio la microstruttura della superficie mucosa e la vascolarità; dilatazione e allungamento dei vasi capillari intrapapillari, eritema, edema, friabilità, sono state correlate, in limitate casistiche, con alterazioni infiammatorie e sembrano essere più frequenti nei pazienti con NERD rispetto a soggetti controllo. Sebbene molto promettenti, le nuove metodiche endoscopiche sono molto costose, ristrette a pochi centri e richiedono tempi ed esperienza notevoli. Soprattutto, nel campo della NERD, la riproducibilità e l'accuratezza sono ancora da dimostrare. Le conoscenze più rilevanti, nella patogenesi dei sintomi, arrivano dagli studi di ultrastruttura dell'epitelio multistratificato esofageo, e senza dubbio l'alterazione oggettiva più consistente, nei pa-

zienti con NERD, è la dilatazione degli spazi intercellulari (DIS) dello strato intermedio delle *prickle cells*, dovuta all'indebolimento e alla rottura dell'apparato giunzionale che tiene strette le membrane baso-laterali delle cellule epiteliali. Questa storia inizia nel 1979, i DIS si osservano alla microscopia elettronica a trasmissione nell'epitelio esofageo umano di pazienti con esofagite erosiva. Nel corso dei dieci anni successivi, in *strips* di mucosa esofagea di coniglio i DIS vengono indotti con la perfusione di acido e acido + pepsina; questo danno include la rottura delle membrane cellulari e la perdita di desmosomi e si correla fortemente con una ridotta resistenza elettrica, una ridotta resistenza transepiteliale e, infine, con un'aumentata permeabilità epiteliale a piccole molecole come il mannitolo (26-28). Ritornando agli studi umani, appena l'attenzione della comunità scientifica comincia a focalizzarsi sulla forma non erosiva della malattia da reflusso, la presenza dei DIS viene osservata nei pazienti NERD (Fig. 8), con valori simili a quelli osservati nei pazienti con esofagite erosiva (29).

Nel tentativo di comprendere meglio la relazione tra le alterazioni ultrastrutturali, i sintomi tipici e l'esposizione acida esofagea, lo studio di pazienti NERD, responsivi alla terapia con IPP, con e senza valori patologici di esposizione acida, ha mostrato, a prescindere dall'esposizione

Figura 8. Spazi intercellulari dell'epitelio esofageo alla microscopia a trasmissione: A e B, pazienti affetti da malattia da reflusso non erosiva; C, soggetto asintomatico.

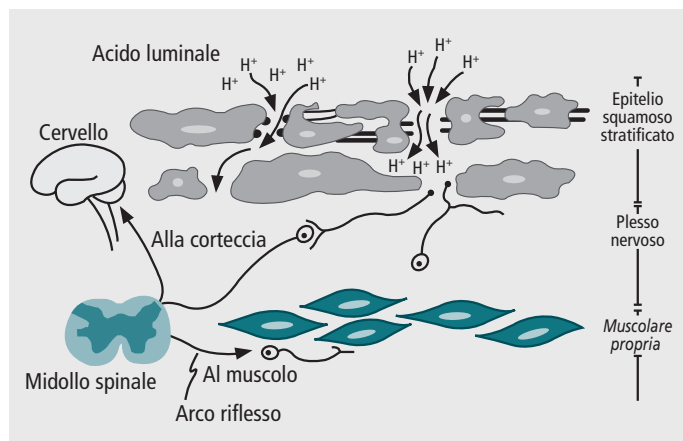


acida, valori dei DIS almeno doppi rispetto ai soggetti controllo (30). Inoltre i pazienti con NERD, dopo 3 mesi di terapia con omeprazolo, hanno mostrato, nella quasi totalità, una normalizzazione degli spazi, in parallelo con la risoluzione dei sintomi (31). La storia dell'ultrastruttura dell'epitelio esofageo è lungi dall'essere conclusa, negli ultimi 6 anni sono stati condotti altri studi nel tentativo di rispondere a nuove domande: sappiamo dai modelli animali che la DIS è indotta dall'esposizione della mucosa all'acido, che nei nostri pazienti NERD, la DIS può facilitare l'accesso di idrogenioni in prossimità dei chemorecettori intra-epiteliali e che lo spazio intercellulare si normalizza dopo un trattamento acido-soppressivo, suggerendo che l'aumentata permeabilità sia un fenomeno secondario.

L'acido sembra quindi cruciale in questo modello di generazione dei sintomi, ma possono altri componenti del succo gastrico o fattori extraluminari giocare un ruolo nella produzione del danno? È il danno limitato al solo esofago distale e quantificabile solo con la costosa TEM? Infine, è questa lesione presente nei pazienti con sintomi resistenti alla terapia e in quelli con piroso funzionale? Così come nella patogenesi dell'esofagite severa e del Barrett, gli acidi biliari potrebbero essere coinvolti in questa lesione e, in effetti, la loro aggiunta a soluzioni debolmente o francamente acide provoca un aumento dose-risposta della permeabilità epiteliale alla fluorescina e un aumento degli spazi intercellulari. Questi riscontri potrebbero spiegare il riscontro dei DIS nei pazienti NERD con non-patologica esposizione acida, oltre che la loro occasionale e relativa resistenza dei sintomi alla terapia acido-soppressiva. La microscopia elettronica a trasmissione, sebbene riconosciuta come *gold standard* per l'identificazione di alterazioni ultrastrutturali, è impegnativa in termini di tempo, molto costosa e difficilmente reperibile, in altre parole il suo impiego nella pratica è a dir poco limitato. Molti studi hanno impiegato la microscopia ottica nel tentativo di riscontrare i DIS nelle biopsie esofagee, in maniera qualitativa o semiquantitativa. Alterazioni indicative di DIS, tipo la distanza tra i nuclei cellulari, sono difatti state osservate nel 68-80% dei NERD ma anche nel 8-30% di sog-

getti sani (32,33). Purtroppo sia la sensibilità che la specificità dell'analisi morfometrica, su immagini ottenute con la metodica elettronica, rimangono significativamente superiori a quelle ottenute con la microscopia ottica. Un recentissimo lavoro che studia i pazienti difficili, quelli con piroso resistente agli IPP e con piroso funzionale, paragonandoli a soggetti sani, mostra una significativa dilatazione degli spazi intercellulari nei pazienti NERD resistenti ma non in quelli con piroso funzionale, ossia quelli completamente negativi all'associazione sintomo-reflusso al test pH-impedenzometrico (34). Oltre alle acquisizioni sulla ultrastruttura e sull'integrità della mucosa esofagea, un altro recente riscontro morfo-funzionale, che potrebbe avere implicazioni terapeutiche, è quello dei recettori della sensibilità localizzati negli strati superficiali della mucosa esofagea. Nei modelli animali sono stati descritti 3 tipi di recettori sulle terminazioni nervose acido-sensitive: ASIC, vanilloidi e purinergici. I recettori vanilloidi sono stati osservati sulle terminazioni nervose di biopsie esofagee umane, nei soggetti sani e, con maggiore densità, nei pazienti con esofagite erosiva e nei nostri pazienti non erosivi, con metodiche di immunistochimica (35). La possibilità di sintetizzare antagonisti recettoriali apre l'orizzonte a terapie modulatrici della sensibilità e dell'ipersensibilità dei pazienti con NERD. Molti problemi sono ancora aperti, e c'è ancora molto da comprendere ma numerose evidenze confermano l'ipotesi unificante che spiega la genesi dei sintomi nei NERD, fondata sulla penetrazione-diffusione degli idrogenioni attraverso una mucosa solo apparentemente sana, ma la cui permeabilità e resistenza è compromessa e, anche, sulla successiva attivazione dei chemocettori che si trovano negli strati superficiali della mucosa esofagea di questi pazienti (Fig. 9). Anche se lo studio ultrastrutturale è difficilmente proponibile nella pratica medica, è emersa la possibilità affascinante di avere un correlato morfologico e sensibile della NERD e si può sperare che le recenti conoscenze patobiologiche, in questo campo, possano presto trasformarsi in concreti miglioramenti nella cura di una malattia, non grave per mortalità ma comunque rilevante per i sistemi sanitari occidentali come il nostro.

Figura 9. L'ipotesi unificante nella patogenesi della NERD.



Altro punto, che merita di essere discusso, è quello dell'ipersensibilità esofagea e dei delicati confini con la piroisi funzionale. L'ipersensibilità esofagea, definita dall'assenza di alterazioni riscontrabili all'esame endoscopico, una non patologica esposizione dell'esofago all'aci-

dità gastrica, ma una positiva associazione tra sintomi ed episodi di reflusso è una caratteristica di circa un terzo della popolazione NERD, che percepisce quindi episodi di reflusso anche molto brevi e solo debolmente acidi. Per una corretta gestione clinica, oltre che per motivi di ricerca, questi pazienti "ipersensibili", che spesso mostrano anche una non completa risposta dei sintomi al trattamento medico, vanno distinti dai pazienti con piroisi funzionale, il cui test pH-metrico o pH-impedenzometrico è del tutto negativo, ossia i cui sintomi non sono associati a episodi di reflusso. Mentre nei pazienti NERD con ipersensibilità esofagea è giustificato il ricorso a misure terapeutiche più aggressive, in termini di dosaggio e durata di IPP o, in casi selezionati, il ricorso all'intervento chirurgico anti-reflusso, nei pazienti con piroisi funzionale, dopo aver escluso cause motorie (manometria esofagea), l'approccio empirico più comune è l'uso di farmaci in grado di alzare la soglia della sensibilità (antidepressivi a dosi basse), che si sono dimostrati mediamente efficaci.

Bibliografia

1. An evidence-based appraisal of reflux disease management: The Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44:S1-S16.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;100:1900-1920.
3. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P et al. Non-erosive reflux disease—defining the entity and delineating the management. *Digestion* 2008;78(Suppl 1):1-5.
4. Cherian P, Smith LF, Bardhan KD et al. Esophageal tests in the evaluation of non-cardiac chest pain. *Dis Esophagus* 1995;8:129.
5. Brightling CE, Pavord ID. Chronic cough. *Thorax* 1999;54(6):563.
6. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK et al. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000;16:633-638.
7. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-1456.
8. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J et al. Changes in prevalence, incidence and spontaneous loss of gastro-oesophageal reflux symptoms: a prospective population-based cohort study, the HUNT study. *Gut* 2012;61:1390-1397.
9. Labenz J, Nocon M, Lind T et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2457-2462.
10. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1515-1520.

- 11.** Dimenäs E, Glise H, Hallerbäck B et al. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms. An improved evaluation of treatment regimens? *Scand J Gastroenterol* 1993;28:681-687.
- 12.** Revicki DA, Wood M, Maton PN et al. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998;104:252-258.
- 13.** Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1023-1029.
- 14.** Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM et al. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1309-1317.
- 15.** Lind T, Havelund T, Carlsson R et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:974-979.
- 16.** Bate CM, Green JR, Axon AT et al. Omeprazole is more effective than cimetidine for the relief of all grades of gastro-oesophageal reflux disease-associated heartburn, irrespective of the presence or absence of endoscopic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:755-763.
- 17.** Armstrong D, Paré P, Pericak D et al. Symptom relief in gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2849-2857.
- 18.** Weijenberg PW, Cremonini F, Smout AJ et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:747-757.
- 19.** Hungin AP, Rubin G, O'Flanagan H. Factors influencing compliance in long-term proton pump inhibitor therapy in general practice. *Br J Gen Pract* 1999;49:463-464.
- 20.** Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J et al. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1473-1477.
- 21.** Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1997-2000.
- 22.** Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS et al. Non-erosive reflux disease (NERD)-acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:537-545.
- 23.** Prakash C, Clouse RE. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:329-334.
- 24.** Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-1031.
- 25.** Savarino E, Zentilin P, Tutuian R et al. The role of non-acid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2685-2693.
- 26.** Orlando RC, Powell DW, Carney CN. Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium. *J Clin Invest* 1981;68:286-293.
- 27.** Tobey NA, Koves G, Orlando RC. HCl-induced cell edema in primary cultured rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1997;112:847-854.
- 28.** Tobey NA, Hosseini SS, Caymaz-Bor C et al. The role of pepsin in acid injury to esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3062-3070.
- 29.** Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004;99:13-22.
- 30.** Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005;100:543-548.
- 31.** Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A et al. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005;100:537-542.
- 32.** Kiesslich R, Lammersdorf K, Goetz M et al. Microscopic changes in non erosive reflux disease (NERD) can be diagnosed during ongoing endoscopy by confocal laser endomicroscopy (CLE) [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB243.
- 33.** Vieth M, Peitz U, Labenz J et al. What parameters are relevant for the histological diagnosis of gastroesophageal reflux disease without Barrett's mucosa? *Dig Dis* 2004;22:196-201.
- 34.** Vela MF, Craft BM, Sharma N et al. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2011;106:844-850.
- 35.** Guarino MP, Cheng L, Ma J et al. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:746-751.

Uso di zonisamide in monoterapia* per il trattamento dell'epilessia parziale di nuova diagnosi

Introduzione

L'utilizzo di zonisamide nel trattamento dell'epilessia parziale nell'adulto, già ampiamente diffuso nella terapia di associazione, trova oggi sempre più conferme in letteratura come monoterapia. A sancire questa modalità di somministrazione è l'International League Against Epilepsy (ILAE) che, nell'ultimo aggiornamento delle sue linee guida, il Report ILAE 2013 di recente pubblicazione, riconosce a zonisamide il livello di evidenza A insieme solo ad altri 3 farmaci, tra cui carbamazepina, verso cui si conferma la non-inferiorità (1).

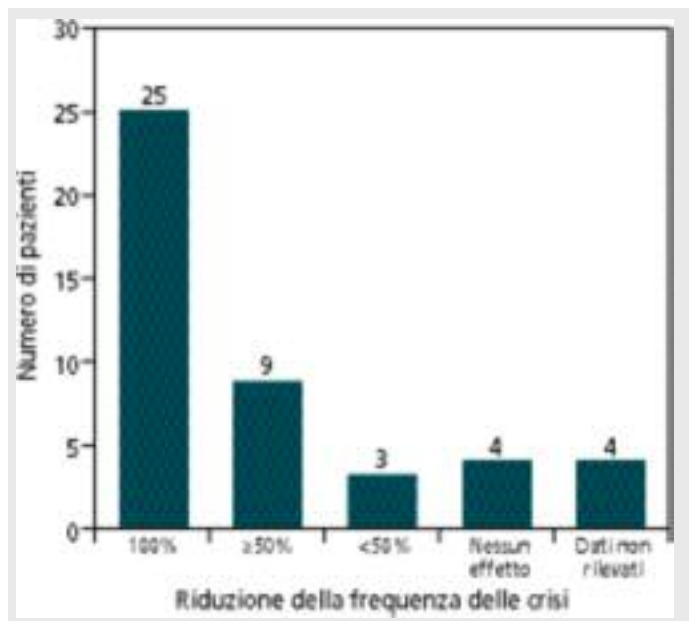
Studi di efficacia

Tra i risultati più interessanti, sull'efficacia a lungo termine di zonisamide in monoterapia, vi sono quelli di due studi retrospettivi, Tosches et al. e Fukushima et al. (2,3) entrambi del 2006, dove emerge l'efficacia della zonisamide somministrata al momento della diagnosi. Nel primo studio, in cui 45 pazienti avevano assunto il farmaco in monoterapia, tra i quali 18 come prima monoterapia, viene mostrata l'efficacia in più della metà dei soggetti (Fig. 1), affetti da diversi tipi di crisi focali. Nello studio di Fukushima il dato è anche maggiore: su 18 pazienti che avevano ricevuto zonisamide in monoterapia alla diagnosi e 59 pazienti convertiti a zonisamide in monoterapia, il 78% ha raggiunto una riduzione >50% della frequenza delle crisi, con efficacia mantenuta nei diversi tipi di epilessia focale.

Un'analisi post-marketing di zonisamide in monoterapia, eseguita in Giappone, dove l'indicazione alla monoterapia esiste da tempo, ha mostrato come in pazienti di nuova diagnosi affetti da crisi focali, il trattamento con zonisamide per 1-3 anni determinasse una riduzione della frequenza di crisi >50% nel 93% dei soggetti (4).

Lo studio più importante, condotto secondo le linee guida ILAE, allo scopo di dimostrare la non inferiorità di zonisamide a carbamazepina, è lo studio prospettico di Baulac del 2012, che ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di zonisamide, in monosomministrazione, verso carbamazepina a rilascio prolungato, somministrata due

Figura 1. Efficacia di zonisamide in monoterapia.



volte al giorno (5).

Si tratta di uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e a gruppi paralleli, che ha coinvolto 120 centri per la cura dell'epilessia in Europa, Asia e Australia, in cui pazienti di età compresa fra 18 e 75 anni con nuova diagnosi di epilessia focale sono stati randomizzati a ricevere zonisamide o carbamazepina in monoterapia.

I pazienti ricevevano una dose iniziale di 100 mg/die di zonisamide e 200 mg/die (in due volte) di carbamazepina e, dopo una fase di titolazione di 4 settimane fino alla dose target di 300 mg/die e 600 mg/die rispettivamente, entravano nella fase di flessibilità di dosaggio, della durata di 26-78 settimane, in cui le dosi potevano essere incrementate o ridotte in base alla risposta clinica e alla tollerabilità. Raggiunto un periodo minimo di 26 settimane di libertà da crisi, i pazienti entravano nella fase di mantenimento, della durata di 26 settimane. Sono stati arruolati 583 pazienti, randomizzati a ricevere

*La monoterapia con zonisamide non è ancora rimborsata dal SSN.

zonisamide (n=282) o carbamazepina (n=301); di questi 456 (223 zonisamide e 233 carbamazepina) sono stati valutati per l'endpoint primario.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla quota di pazienti che ottenevano un periodo libero da crisi di almeno 26 settimane con un dosaggio stabile di farmaco. Gli endpoint secondari erano il tempo mediano di raggiungimento della libertà da crisi e il tempo di ritenzione in trattamento.

I risultati dello studio hanno mostrato che l'efficacia di zonisamide risulta comparabile alla carbamazepina per la durata di osservazione di un anno; se si guardano, infatti, i dati relativi all'endpoint primario si nota che la proporzione di pazienti per-protocol liberi da crisi per 26 settimane era del 79,4% nel gruppo zonisamide *versus* 83,7% nel gruppo carbamazepina. A 52 settimane tale proporzione era 67,6% nel gruppo zonisamide e 74,7% nel gruppo carbamazepina. In entrambi i gruppi, inoltre, il periodo di libertà dalle crisi di 26 settimane è stato raggiunto utilizzando il minor dosaggio di farmaco: l'87% dei pa-

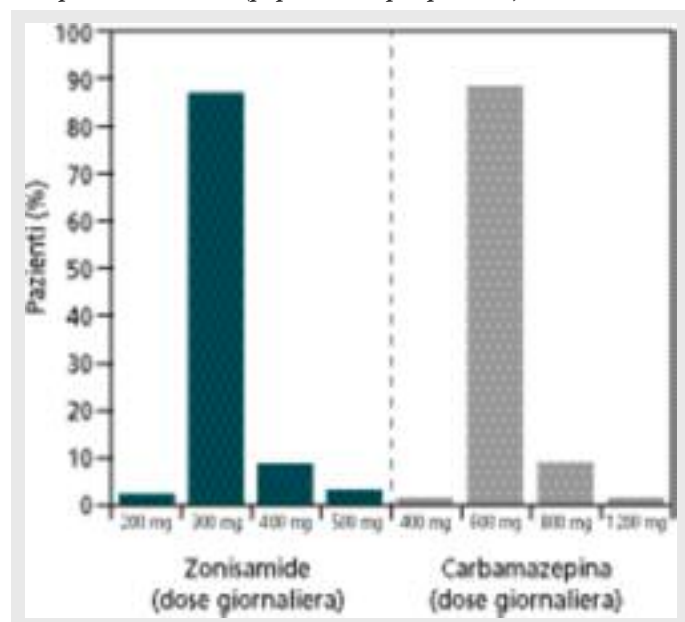
zienti del gruppo zonisamide lo ha ottenuto con il dosaggio di 300 mg e l'88,7% dei pazienti del gruppo carbamazepina con il dosaggio di 600 mg (Fig. 2).

Anche in relazione agli endpoint secondari le due molecole sono risultate paragonabili, dimostrando la non inferiorità di zonisamide rispetto a carbamazepina: il tempo mediano alla libertà da crisi per 26 settimane era di 205 giorni per il gruppo zonisamide e 204 per il gruppo carbamazepina e il tempo mediano alla libertà da crisi per 52 settimane era di 382 giorni *versus* 381; tali differenze non differivano statisticamente.

L'incidenza globale di eventi avversi correlati o meno alla terapia è risultata simile in entrambi i gruppi di trattamento (Tab. I); tale dato è stato ulteriormente confermato dalla frequenza di interruzione del trattamento, risultata sostanzialmente equiparabile per entrambe le molecole, e dalla quota di pazienti che ha abbandonato lo studio per effetti collaterali o che ha necessitato di una riduzione di dose, molto bassa in entrambi i gruppi.

I principali eventi avversi, emersi in corso di trattamento ($\geq 5\%$ dei pazienti nell'uno o nell'altro gruppo), sono stati cefalea, riduzione dell'appetito, sonnolenza, vertigini e calo ponderale; riduzione dell'appetito e calo ponderale sono stati segnalati più frequentemente nel gruppo zonisamide, mentre le vertigini sono state riportate più spesso nel gruppo carbamazepina.

Figura 2. Dose necessaria al raggiungimento della libertà dalle crisi per 26 settimane (popolazione per-protocol).



Sicurezza di zonisamide

Le evidenze, in letteratura, di sicurezza e tollerabilità clinica e biologica di zonisamide in monoterapia in pazienti con epilessia focale di nuova diagnosi, confermano i dati di sicurezza accumulati dall'utilizzo del farmaco nei rapporti di farmacovigilanza (6). Nella già citata analisi post-marketing di zonisamide in monoterapia, eseguita in Giappone, viene evidenziata una frequenza di interruzioni del trattamento dopo un anno del 16%, con una riduzione rispettivamente al 7% e 2% al 2° e 3° anno (4). Anche nello studio di non inferiorità zonisamide ha mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità, sovrapponibile a quello della carbamazepina (5).

L'incidenza di effetti collaterali associati a zonisamide ri-

Tabella I. *Eventi avversi nei due gruppi in studio.*

	Gruppo zonisamide (n=281)	Gruppo carbamazepina (n=300)
Pazienti con eventi avversi in corso di trattamento	170 (60%)	185 (62%)
Eventi avversi in corso di trattamento riportati da $\geq 5\%$ dei pazienti nell'uno o nell'altro gruppo:		
- cefalea	29 (10%)	37 (12%)
- riduzione dell'appetito	22 (8%)	5 (2%)
- sonnolenza	17 (6%)	23 (8%)
- vertigini	11 (4%)	23 (8%)
- calo ponderale	19 (7%)	0
Pazienti con eventi avversi durante il trattamento e correlabili al trattamento	102 (36%)	115 (38%)
Gravità degli eventi avversi in corso di trattamento, correlabili al trattamento		
- lievi	61 (22%)	61 (20%)
- moderati	31 (11%)	43 (14%)
- gravi	10 (4%)	11 (4%)
Pazienti con eventi avversi gravi in corso di trattamento	15 (5%)	17 (6%)
Pazienti con eventi avversi gravi in corso di trattamento, correlabili al trattamento	3 (1%)	7 (2%)
Pazienti con eventi avversi in corso di trattamento che hanno determinato la sospensione del trattamento	31 (11%)	35 (12%)
Eventi avversi in corso di trattamento che hanno determinato la sospensione del trattamento in ≥ 3 pazienti in ciascun gruppo:		
- rash	3 (1%)	8 (3%)
- vertigini	3 (1%)	4 (1%)
- astenia	5 (2%)	0
- disturbi della memoria	3 (1%)	2 (1%)
Pazienti con eventi avversi in corso di trattamento che hanno richiesto una riduzione di dose	4 (1%)	3 (1%)

I dati si riferiscono al campione per la sicurezza.

sulta inferiore con l'utilizzo in monoterapia rispetto all'impiego del farmaco in politerapia (7), probabilmente per l'assenza di interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche con altre molecole; in ogni caso, la migliore tollerabilità in monoterapia rende più sicura la prosecuzione del trattamento a lungo termine, con un aumento della compliance alla cura e pertanto della risposta terapeutica globale.

Conclusioni

In questa breve revisione della letteratura è stata mostrata l'efficacia di zonisamide come monoterapia antiepilettica iniziale in pazienti adulti con crisi focali di nuova diagnosi, la sua non inferiorità rispetto a carbamazepina e il suo profilo di sicurezza e tollerabilità. Viene dunque confermato quale farmaco utile nella monoterapia iniziale per questo gruppo di pazienti.

Bibliografia

1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al.; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551-563.
2. Tosches WA, Tisdell J. Long-term efficacy and safety of monotherapy and adjunctive therapy with zonisamide. *Epilepsy Behav* 2006; 8(3):522-526.
3. Fukushima K, Seino M. A long-term follow-up of zonisamide monotherapy. *Epilepsia* 2006;47(11):1860-1864.
4. Yamauchi T, Aikawa H. Efficacy of zonisamide: our experience. *Seizure* 2004;13(Suppl 1):S41-S48.
5. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;11(7):579-588.
6. Wroe SJ, Yeates AB, Marshall A. Long-term safety and efficacy of zonisamide in patients with refractory partial-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2008;118(2):87-93.
7. Ohtahara S. Zonisamide in the management of epilepsy—Japanese experience. *Epilepsy Res* 2006;68(Suppl.2):S25-S33.



E. Röggl

Medico Chirurgo, Specialista in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Libero-professionista

L'impiego degli integratori alimentari in odontoiatria: le basi razionali, i dati sperimentali e le prospettive cliniche

Introduzione

Gli integratori alimentari (articolo 2 del Decreto Legislativo n° 169 del 21 Maggio 2004) sono definiti come prodotti alimentari destinati a integrare la comune dieta e costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali gli aminoacidi, gli acidi grassi essenziali, i carboidrati (macronutrienti), ma includono anche le vitamine e i minerali (micronutrienti) e altre sostanze aventi un effetto fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, fibre ed estratti di origine vegetale.

Sia i macronutrienti che i micronutrienti (così definiti in quanto assunti in quantità giornaliere inferiori al grammo) per quanto presenti nei normali alimenti, possono essere assunti in difetto in diverse diete e determinare stati carenziali tali da interferire con importanti funzioni biologiche (ormonali, immunologiche, riproduttive, rigenerative tissutali).

Da diversi anni sono reperibili, in commercio, integratori alimentari, multicomponenti, atti, se assunti insieme a una dieta equilibrata, a potenziare alcune funzioni fisiologiche dell'organismo, quali l'attività antiossidante, che contrasta i danni cellulari e tissutali indotti da un eccesso di radicali liberi e che si verifica in genere nei fumatori (anche quelli passivi), per assunzione eccessiva di bevande alcoliche, eccessiva esposizione solare e artificiale (radiazioni ionizzanti), uso di farmaci ed eccessi alimentari in genere, soprattutto se ad alto contenuto lipidico. Questa trattazione ha lo scopo di analizzare i dati più recenti della letteratura scientifica internazionale riguardanti l'impiego e i potenziali vantaggi delle principali categorie di integratori alimentari in campo odontoiatrico.

Radicali liberi, antiossidanti e periodontopatie

Si definisce radicale (o radicale libero) un'entità molecolare capace di esistere indipendentemente, seppure per periodi di tempo molto brevi, e costituita da un atomo o una molecola formata da più atomi che presenta un elet-

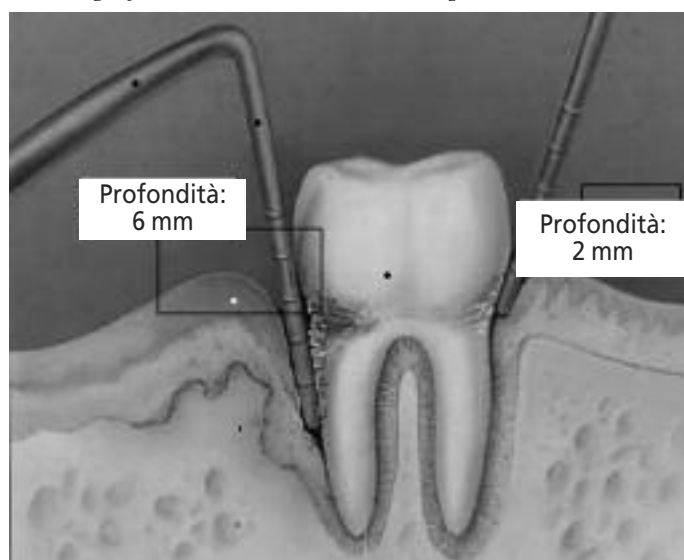
trone spaiato: tale elettrone rende il radicale estremamente reattivo, in grado di legarsi ad altri radicali o di sottrarre un elettrone ad altre molecole vicine provocandone l'ossidazione.

In biologia animale i radicali liberi reagiscono facilmente con i carboidrati, i lipidi, le proteine e gli acidi nucleici di cui sono costituiti i tessuti e le cellule e, se presenti in eccesso, li danneggiano, ne compromettono la funzione e ne provocano la morte (per necrosi e/o per accelerata apoptosi). L'attuale trattazione si occupa principalmente del ruolo specifico dei radicali liberi derivanti dal metabolismo cellulare dell'ossigeno (ROS – Reactive Oxygen Species) e dell'azione di alcune sostanze genericamente definite antiossidanti che, presenti naturalmente in basse concentrazioni rispetto ai substrati ossidabili, sono in grado di rallentarne o inibirne l'ossidazione.

Sia per un'aumentata produzione di ROS, sia per una ridotta attività di difesa degli antiossidanti cellulari, si configura la condizione definita di stress ossidativo, il cui ruolo è stato profondamente analizzato in relazione alla patogenesi delle periodontopatie sia croniche che aggressive (1). Tale termine è utilizzato per definire un processo infiammatorio che prende origine dalla formazione di un biofilm, detto comunemente "placca", che preclude l'accollamento del tessuto periodontale alla superficie della radice dentale e all'adiacente legamento alveolare e che, nei casi più gravi, esita nella perdita dell'elemento interessato (Fig. 1). Gli studi epidemiologici supportano il concetto che la parodontite a insorgenza precoce sembra essere piuttosto infrequente, mentre la parodontite in età adulta e avanzata, con gravi e irreversibili lesioni dei tessuti di sostegno e la perdita dei denti, si attesta intorno al 10-15% nella maggior parte delle popolazioni. L'infiammazione e la risposta immunitaria alle colonie di batteri che colonizzano lo spazio sub-gengivale creano una serie di reazioni complesse bi-direzionali tra ospite e agenti batterici, che implicano il rilascio di numerose sostanze quali le chemochine, le citochine (TNF- α , IL-8, IL-1, IL-6) e il fattore di aggregazione piastrinica, tutti ugualmente in grado di stimolare il "burst" ossidativo da parte dei

L'impiego degli integratori alimentari in odontoiatria: le basi razionali, i dati sperimentali e le prospettive cliniche

Figura 1. La formazione della “placca” preclude il normale accollamento del tessuto di sostegno del dente al dente stesso, con fenomeni di infiammazione gengivale cronica, facile sanguinamento e profondità variabile della “tasca paradontale”.



neutrofili umani. Gli stessi fagociti e le cellule connettivali producono superossidi (O_2^-), soprattutto gli osteoclasti e i fibroblasti. In particolare questi ultimi, essendo i più numerosi nel legamento alveolare, sembrano essere attivati dall'eccesso di produzione di ROS. Infine le stesse cellule epiteliali gengivali partecipano a questa complessa reazione infiammatoria/immunitaria con l'elaborazione di citochine e una sovra-produzione di superossidi. Se quindi l'eziologia della periodontite è identificabile in batteri Gram-negativi che colonizzano lo spazio sub-gengivale (*Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*), la cronicizzazione della malattia e il progressivo danno tissutale potrebbero, invece, essere causati da una risposta inappropriata dell'ospite all'agente infettante e alle sue esotossine (2). Più in particolare viene ipotizzato uno sbilanciamento omeostatico tra gli enzimi proteolitici come l'elastasi (che danneggia il collagene) prodotta dai neutrofili e il suo antagonista α_1 -antitripsina. Inoltre, essendo i neutrofili le cellule infiam-

matorie più abbondanti nel tessuto connettivo gengivale e nella tasca paradontale, liberano un'esuberante quantità di ROS che non può essere neutralizzata dal sistema antiossidativo salivare e gengivale (acido urico, lattoferrina, glutazione-perossidasi, desmutasi del superossido, catalasi) e danneggiano direttamente il tessuto gengivale tramite un'azione litica dei proteoglicani e di degradazione dell'acido ialuronico (3). I ROS in eccesso sono inoltre capaci di danneggiare, con diverse modalità, il collagene di tipo 1, esponendolo a facili processi di frammentazione diretta e di depolimerizzazione (4). Lo stesso collagene di tipo 1 risulta particolarmente danneggiato dall'eccesso di glicazione che, a sua volta, è stimolata da un eccesso dei ROS come accade nei fumatori e nei diabetici, entrambe queste popolazioni più esposte al rischio di periodontopatie avanzate (5). Il collagene, danneggiato inoltre da un'eccessiva perossidazione dei lipidi ad opera dei ROS, interferisce con alcune caratteristiche fisiologiche dei fibroblasti quali l'adesività, la proliferazione e la longevità, fornendo quindi un ulteriore elemento di miopragia funzionale al tessuto di sostegno del dente (6). Lo squilibrio tra produzione in eccesso di ROS e ridotta attività antiossidante locale (7), secondo le teorie più recenti, è quindi in parte imputabile a fattori genetici predisponenti (8) e in parte a fattori ambientali e/o ad abitudini voluttuarie come il tabagismo.

Il primo studio su eventuali fattori genetici predisponenti venne condotto su 110 gemelli adulti con un'età media di 40 anni (variabile da 16 a 70 anni), affetti da periodontopatia cronica, dei quali vennero valutate le condizioni parodontali (perdita di attacco, profondità della tasca, indice gengivale e indice di placca). I risultati indicarono che tra il 38% e l'82% della varianza di queste misure può essere attribuita a fattori genetici. In uno studio successivo, condotto su 117 coppie di gemelli adulti, l'analisi ha incluso la valutazione dei fattori ambientali come il fumo e l'utilizzo di servizi odontoiatrici (9). I risultati dimostrarono che la periodontopatia cronica dell'adulto poteva avere circa il 50% di ereditabilità, e che tale percentuale rimaneva perlopiù

inalterata dopo avere controllato statisticamente i dati per le variabili comportamentali tra cui il fumo. Al contrario non vi era alcuna evidenza di ereditarietà per la gengivite, dopo avere inserito, nell'analisi, altre variabili comportamentali come la cura dei denti e il fumo.

Gli studi invece più recenti, condotti in particolare mediante tecniche di sequenziamento del DNA, hanno evidenziato alcuni polimorfismi presenti nei siti genici IL-1, IL-6, IL-10, nel recettore della vitamina D e nel CD14 e che possono essere associati con una maggiore incidenza di gengiviti e parodontiti in alcune popolazioni. Tali polimorfismi genetici possono, in alcuni casi, tradursi in un cambiamento delle proteine con possibili alterazioni dei sistemi immunitari e possono quindi essere determinanti nell'aggravare il decorso della malattia. Allo stesso modo il ruolo di suddetti polimorfismi genetici può anche tradursi in un'azione protettiva dell'ospite mediante un'aumentata resistenza. Anche per le periodontopatie quindi, come per altre malattie complesse, la presenza di polimorfismi, soprattutto se multipli, può esercitare un ruolo nel rischio di suscettibilità alla malattia e nella sua gravità e agire in comorbidità con altre patologie anche sistemiche come il diabete con i fattori ambientali già citati (10).

Da queste premesse, la letteratura scientifica più recente ha analizzato il ruolo dei micronutrienti a spiccata attività antiossidante nel trattamento delle periodontopatie, ma gli studi spesso hanno dato risultati non suggestivi di un'azione specifica, diretta, soprattutto delle vitamine C ed E, e del coenzima Q10 sulla malattia nell'uomo.

Uno studio recente ha avuto, come obiettivo, la determinazione dell'effetto della supplementazione di vitamina C (500 mg/die per 14 giorni) sulle concentrazioni plasmatiche di ICAM-1 solubile (un marker di attivazione endoteliale), di neopterina (un marker di attivazione dei monociti), e dell'elastasi neutrofila (un marker di attivazione dei neutrofili) implicata, come si è visto nella patogenesi della periodontopatia, nei fumatori e non in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, sotto stretta sorveglianza medica (11).

Allo scopo sono stati reclutati venti fumatori (cotinina sierica ≥ 20 ng ml⁻¹) e 20 soggetti di età e sesso sovrapponibile ai primi, non fumatori (cotinina sierica $\leq 13,7$ ng ml⁻¹). I risultati hanno evidenziato, al test basale d'ingresso, un aumento significativo della concentrazione di sICAM-1 nei fumatori (media: 247, IQR 199-357 ng ml⁻¹) rispetto ai non fumatori (media: 207, IQR 189-227 ng ml⁻¹; $p=0,014$). Dopo somministrazione di vitamina C le concentrazioni circolanti di ICAM-1, di neopterina e l'attività dell'elastasi leucocitaria non sono risultati differenti tra fumatori e non: ovvero gli indicatori dell'attivazione enzimatica (soprattutto l'elastasi) dei monociti e dei neutrofili non sembra influenzata dall'abitudine al fumo. Tuttavia le concentrazioni di sICAM-1 erano significativamente più alte nei fumatori di tabacco, riflettendo un'attivazione tabacco-correlata a livello vascolare, non influenzata dalla supplementazione di vitamina C. In particolare non si è potuto constatare come un'iperattivazione dell'elastasi leucocitaria, quale agente promotore della periodontopatia, fosse più o meno influenzata dal tabagismo e/o dalla supplementazione di vitamina C, sottraendo in tal modo evidenza scientifica a un suo ruolo benefico nel trattamento delle periodontopatie con micronutrienti antiossidanti quantomeno nei soggetti fumatori, potenzialmente più esposti al rischio.

Una prima osservazione alle suddette conclusioni è relativa alla scelta del campione all'interno del quale la presenza o meno di segni clinici di periodontopatia non era stata rilevata sia nei fumatori che nei soggetti senza tale abitudine voluttuaria. All'opposto uno studio interventistico, sull'impiego del succo di pompelmo, quale supplementazione di micronutrienti contenenti acido ascorbico, nei pazienti affetti da periodontopatia ha conseguito risultati incoraggianti (12). Sono stati esaminati infatti i livelli plasmatici di vitamina C e alcuni indici di flogosi in pazienti con parodontite prima e dopo il consumo di pompelmo. Cinquantotto pazienti con parodontite cronica sono stati assegnati al gruppo di prova (38 soggetti, di cui non fumatori $n=21$, fumatori $n=17$) e un gruppo di controllo malato

(20 soggetti, di cui non fumatori $n=11$, $n=9$ fumatori); inoltre, sono stati reclutati 22 soggetti sani per confrontare i livelli plasmatici di vitamina C tra soggetti affetti e non. Sono state effettuate diverse valutazioni cliniche: l'indice di placca, indice di sanguinamento del solco, profondità delle tasche (al sondaggio) e sono stati determinati, nel plasma, i livelli di vitamina C all'ingresso e dopo due settimane di assunzione di spremuta concentrata di succo di pompelmo. Al basale sono stati rilevati livelli plasmatici significativamente ridotti di vitamina C nel gruppo dei pazienti affetti rispetto ai controlli sani. Generalmente, inoltre, i fumatori hanno livelli più bassi di vitamina C (media $0,39 \pm 0,17$ mg dl-1) rispetto ai non fumatori (media $0,56 \pm 0,29$ mg dl-1). Dopo il consumo di pompelmo i valori medi plasmatici di vitamina C sono aumentati significativamente nel gruppo di controllo rispetto ai controlli malati (non fumatori: $0,87 \pm 0,39$ mg dl-1, fumatori: $0,74 \pm 0,30$ mg dl-1); inoltre l'indice di sanguinamento del solco è stato ridotto nel gruppo di controllo (non fumatori: da $1,68 \pm 0,6$ a $1,05 \pm 0,6$, $p < 0,001$); non si sono invece riscontrate variazioni significative nell'indice di placca e nella profondità delle tasche.

Lo studio conferma che i pazienti con parodontite sono affetti da livelli di vitamina C nel plasma al di sotto dei valori medi di normalità, soprattutto nei fumatori. L'assunzione di pompelmo porta a un aumento dei livelli di vitamina C nel plasma e migliora il sanguinamento, ma non gli altri indici clinici. In definitiva attualmente non ci sono prove definitive che avvalorino o escludano l'impiego isolato della vitamina C come micronutriente antiossidante nei soggetti affetti da periodontopatia.

Anche nel caso dell'impiego della vitamina E, impiegata come supplemento alimentare nella dieta delle cavie di laboratorio, hanno dato inizialmente risultati parzialmente discordanti. Nonostante sia stato dimostrato, infatti, che nel ratto la combinazione di vitamina E e selenio è in grado di ridurre la degradazione del collagene indotta dai ROS (13), studi più mirati al trattamento di sofferenze periodontali artificialmente indotte nella cavia hanno dato indicazioni meno rilevanti (14).

Anche nell'uomo sono stati testati i risultati dell'uso di un gel gengivale con vitamina E al 5%, un gel placebo e un gel placebo contenente comune clorexidina sulla placca sia consolidata che in via di sviluppo in 48 soggetti adulti (15). Dopo due settimane i dati clinici sono stati di nuovo raccolti e i risultati non hanno indicato alcun effetto significativo sulla placca né nei soggetti trattati con gel contenente vitamina E né con placebo; tuttavia l'uso di clorexidina allo 0,12% aveva ridotto la placca in modo significativo. Questi risultati non hanno quindi supportato l'uso della vitamina E come agente topico chemioterapico per il controllo delle malattie del periodonto.

Per quanto riguarda un altro micronutriente ad attività antiossidante, il Co-enzima Q10, i risultati sono più definiti: un primo studio, basato su biopsie multiple gengivali di pazienti con infiammazione dei tessuti periodontali, mostrava una carenza di CoQ10, a differenza di pazienti con tessuti periodontali normali (16).

Sono seguiti, nel tempo, altri studi clinici basati sulla somministrazione orale di CoQ10 a pazienti con malattia periodontale. I risultati hanno dimostrato che la somministrazione orale di CoQ10 aumenta la concentrazione di CoQ10 nella gengiva malata e sopprime efficacemente la periodontopatia avanzata (17-19). Anche la sua applicazione topica, nelle tasche periodontali, sembra avere un effetto aggiuntivo rispetto al loro semplice trattamento meccanico (curettaggio) (20).

Un recentissimo studio sulla cavia ha focalizzato infine il ruolo dell'associazione di due micronutrienti ad attività antiossidante, la vitamina C e l'acido alfa-lipoico (ALA) sulla periodontite artificialmente indotta con la tecnica della legatura del collo del dente per 5 settimane (21). Trentasei ratti albini Wistar maschi sono stati divisi casualmente in gruppi come segue: un gruppo di controllo (C), un gruppo con parodontite sperimentale (PED), dei quali una parte trattati con ALA e un'altra con ALA + vitamina C. Nei casi trattati con ALA e ALA più vitamina C il riassorbimento osseo-alveolare e la distruzione del periodonto erano nettamente più ridotti che nei controlli. Ciò sembrerebbe aprire un'ulteriore

campo di applicazione dell'ALA in qualità di micronutriente presente in natura nella sua forma destrogira e già di uso consolidato in altre patologie come le neuropatie periferiche e il diabete di II tipo.

In considerazione di quanto riportato in letteratura e in previsione di ulteriori sviluppi applicativi dei numerosi antiossidanti, che rientrano in diversi integratori alimentari, la terapia della periodontopatia è ancora suscettibile di notevoli progressi basati sull'impiego dei micronutrienti in diversa associazione tra loro.

I disordini dell'articolazione temporo-mandibolare e i micronutrienti

L'articolazione temporo-mandibolare (ATM) è un'articolazione sinoviale che contiene un disco articolare che permette movimenti a cerniera e di scorrimento.

Le superfici articolari sono coperte da fibrocartilagine avascolare e non innervata, che possiede un'elevata capacità rigenerativa, superiore a quella della cartilagine ialina di altre articolazioni (22); la capsula sinoviale e la muscolatura annessa sono invece innervate e, in particolare, l'innervazione sensitiva della capsula è fornita principalmente dal nervo auricolo-temporale, derivante dal ramo mandibolare del nervo trigemino e, in misura minore, dai nervi masseterini e temporale profondo. Tale innervazione capsulare è ritenuta responsabile di un'intensa attività nocicettiva, ovvero sia dolorosa, che caratterizza molte disfunzioni a carico dell'ATM. Come in altri distretti muscolo-scheletrici, anche l'ATM può essere interessata da processi patologici a eziologia differente che ne compromettono l'integrità anatomico-funzionale. Tali alterazioni, definite genericamente disordini temporo-mandibolari (DTM), compromettono principalmente la biomeccanica articolare e/o la muscolatura masticatoria (23).

Più specificatamente possono essere classificati nel modo di seguito indicato (24).

- Gruppo I (disturbi muscolari): (Ia) dolore miofasciale, (Ib) dolore miofasciale con apertura limitata.

- Gruppo II (dislocazione del disco): (IIa) spostamento del disco con riduzione possibile; (IIb) spostamento del disco senza riduzione con apertura limitata; (IIc) spostamento del disco senza riduzione e senza apertura limitata.

- Gruppo III (artralgia, artrite, artrosi): (IIIa) artralgia; (IIIb) osteoartrite (OA); (IIIc) osteoartrosi.

Tuttavia il paziente affetto da DTM presenta una complessità di sintomi che esula dai confini dell'ambito classificativo, spesso confusi e mal distinguibili tra loro e che lo portano a rivolgersi a diversi specialisti quali otorinolaringoiatri, ortopedici, fisiatri, sovente senza trovare provvedimenti terapeutici soddisfacenti. La sintomatologia dei DTM può includere infatti:

- limitazione nei movimenti della mandibola (apertura, chiusura, protrusione, retrusione e di lateralità) variamente combinate tra loro;
- scrosci articolari e dolore non solo in corrispondenza dell'ATM ma anche in sede sotto- e retroauricolare, con irradiazioni multiple all'emicranio corrispondente;
- cefalee temporo-occipitali;
- sintomi auricolari (tinnito, "ovattamento", ipoacusia soggettiva);
- disequilibrio e vertigine.

Qualora presente, la sintomatologia dolorosa causa impotenza funzionale con riduzione della masticazione, della fonazione e si ripercuotono negativamente sulla complessità delle attività quotidiane, determinando spesso un alto grado di disabilità. I DTM sono spesso associati a cefalea omolaterale di tipo muscolotensivo e a disturbi otologici. Sintomi quali gli acufeni, l'otalgia, l'ipoacusia, la sensazione di pienezza dell'orecchio ("orecchio ovattato") e la vertigine si associano ai DTM e la loro incidenza raggiunge l'85% dei casi (25); inoltre la comorbidità tra DTM e lesioni vestibolari periferiche, sulle strategie posturali, è stata dimostrata da tempo (26): vivere quindi con i disturbi dell'ATM è una sfida permanente per molti individui che ne sono affetti; per molti di essi, soprattutto le donne (il sesso femminile ne è infatti maggiormente colpito), l'interruzione ripetuta delle attività lavorative

e l'impatto negativo sulle relazioni familiari è causa di un deterioramento della qualità di vita (27). Uno studio epidemiologico del 1995 ha evidenziato che il 5% dei maschi e il 9% delle femmine riferiva di provare spesso, o molto spesso, tale dolore e il 30% della popolazione riferiva di aver provato tale sintomatologia almeno una volta nella vita. Il dolore a carico dell'ATM è riportato con maggiore prevalenza nella fascia di età 35-54 anni, nel 6,8% degli uomini e nel 10,4% delle donne (28); inoltre nel corso degli ultimi 20 anni (1998-2012) è stato registrato un incremento nella prevalenza dei sintomi relativi ai DTM (29). Più in particolare la prevalenza dei processi artritici dell'ATM aumenta con l'età, ma i DTM non sono affatto una malattia dell'invecchiamento: è stato infatti osservato che, nelle persone anziane, le alterazioni artritiche sono spesso presenti ma in forma asintomatica e/o con sintomatologia dolorosa lieve e la scarsa correlazione tra l'intensità dei sintomi e i reperti radiologici è una delle caratteristiche principali dei DTM (30).

All'interno dei DTM l'OA primaria o idiopatica dell'ATM è tra le forme più comuni. La sua sintomatologia è caratterizzata principalmente dal dolore e, nel tempo, dal progressivo deteriorarsi della biomeccanica mandibolare. Altre cause meno frequenti sono l'OA reumatoide, l'infettiva (batterica, fungina, tubercolare), la psoriasica, la metabolica (gottosa e diabetica). La malattia non riguarda solo la cartilagine articolare, ma coinvolge tutta l'articolazione nel suo complesso, compresi l'osso subcondrale, i legamenti, la capsula, la membrana sinoviale e il menisco.

I fattori causali ipotizzati sono molteplici, ma un'esatta eziopatogenesi è ancora da definirsi. Mentre in passato è stato più volte ipotizzato un ruolo patogenetico delle anomalie occlusali (precontatti, mancanza di elementi dentari, protesi incongrue) quali causa di interferenza abnorme sulla biomeccanica e sovraccarico dell'ATM, con conseguente degenerazione delle sue strutture anatomiche, oggi tale associazione è controversa (31,32). All'opposto le parafunzioni dentarie (bruxismo e serramento) sono da tempo considerati

fattori correlati all'OA-ATM. Molto interessante, a questo proposito, è uno studio archeopatologico condotto su di un'antica popolazione britannica (33). I resti scheletrici umani di individui adulti, ambolessi, provenienti da cinque siti archeologici in Inghilterra (n=369) vennero studiati per valutare le associazioni tra la presenza di artrosi dell'ATM e alcune possibili variabili patogenetiche tra le quali il sesso, la perdita dei denti *ante mortem* e l'attrito dentale. La perdita dei denti e il sesso non risultarono significativamente associati con l'OA dell'ATM. Al contrario venne evidenziato che l'incidenza dei segni di attrito/logoramento dentario (indicativi di parafunzione dentale) era particolarmente elevata indipendentemente dall'invecchiamento. Una delle questioni più interessanti è la scarsa correlazione spesso presente tra la severità dei DTM e il riscontro di una patologia tissutale evidente. Questa osservazione ha fatto ipotizzare che il dolore, in alcuni pazienti con osteoartrosi dell'ATM, potrebbe derivare da un'alterata percezione del dolore da parte del sistema nervoso centrale e che tale alterazione della percezione possa essere attribuita a specifici geni ereditabili. Si pensa che anche lo stress e un'alterata occlusione dentale possano contribuire allo sviluppo di un dolore a sede temporo-mandibolare, soprattutto il dolore dei relativi muscoli masticatori. Infine le donne soffrono di DTM più frequentemente rispetto agli uomini. Sebbene ci siano probabilmente molte ragioni per spiegare le differenze tra i due sessi nella prevalenza dei DTM, gli estrogeni sembrerebbero essere implicati nell'aumento di questi disturbi nel sesso femminile.

Uno studio recente ha analizzato i polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) del recettore degli estrogeni α (XbaI/PvuII) per valutare l'associazione con i disturbi dell'ATM nelle donne e sembra confermare tale ipotesi (34). I farmaci antidolorifici fanno parte della terapia di prima linea nel dolore dei DTM e le indicazioni terapeutiche suggeriscono l'utilizzo di tali farmaci in più del 90% dei casi. I composti farmacologici più comunemente utilizzati comprendono gli anti-infiammatori non steroidei (FANS), gli inibitori della ciclo-ossigena-

si-2 (COXIB), i corticosteroidi, i miorilassanti, gli ansiolitici, gli oppiacei e gli antidepressivi triciclici, anche se mancano evidenze scientifiche sulla loro efficacia. Ciò spiega perché ancora oggi non esistono farmaci specifici approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) o dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Inoltre la popolazione anziana con OA di solito si presenta con comorbidità diverse che aumentano il rischio di interazioni tra farmaci e il verificarsi di eventi avversi gravi e ciò è causa di tali ulteriori limitazioni all'impiego dei sopracitati principi attivi. Per tale motivo è dunque necessario continuare la ricerca sulla fisiopatologia dell'OA dei DTM, sul dolore associato e sull'efficacia del trattamento farmacologico. Di seguito verranno messi a fuoco il ruolo dei meccanismi biochimici, dello stress ossidativo e dell'infiammazione nella patogenesi del dolore e delle lesioni anatomico-patologiche dei DTM e si descriveranno i recenti sviluppi nell'uso dei micronutrienti antiossidanti, della glucosamina e del condroitin solfato (CS), in particolare nel trattamento dell'OA dell'ATM.

Meccanismi biochimici

È stato verificato che, nell'ATM, un sovraccarico di tipo meccanico dovuto, per esempio, a malocclusioni e parafunzioni quali il bruxismo e il serramento si associano, nel tempo, a lesioni degenerative a carico del tessuto articolare, in particolare a una frequente dislocazione con o senza recupero del disco interno e a processi degenerativi cronici della sinovia e del tessuto osseo condilare, quali la rarefazione e il riassorbimento. Analogamente è stato dimostrato che in tali condizioni si verifica un aumento della produzione di radicali liberi, dei ROS, della biosintesi dei cataboliti dell'acido arachidonico, il rilascio di citochine e di enzimi che degradano la matrice (collagene) di vari tessuti dell'ATM (35). Di fatto, all'interno delle articolazioni infiammate, è presente una pleora di cellule potenziali fonti di radicali liberi, compresi sinoviociti, condrociti e mastociti, così come neutrofili, e monociti

infiltranti. Alcuni di essi, in particolare i neutrofili, producono un eccesso di ossido nitrico (NO) il cui effetto è analgesico in basse concentrazioni o, all'opposto, generatore di iperalgesia ad alte dosi (36). Livelli aumentati di nitrati e nitriti, indice di formazione di NO, sono stati rilevati nell'essudato infiammatorio, nei dischi articolari, nei condrociti delle cartilagini articolari e nelle cellule sinoviali delle ATM, il cui stato infiammatorio era stato indotto dall'iniezione intra-articolare di zymosan, un polisaccaride tra i più usati per indurre modelli sperimentali di OA nella cavia. Un altro modello di artrite, sperimentalmente indotta nell'ATM, che indica il ruolo fondamentale dei ROS, prevede l'iniezione intra-articolare di interleuchina 1 α (IL-1 α), (37). In un primo test, mediante l'inoculazione di IL-1 α umana ricombinante nell'ATM è stata sperimentalmente indotta l'artrite dell'ATM in un gruppo di topi; nel gruppo di topi di controllo invece è stata iniettata esclusivamente soluzione fisiologica. È stato quindi osservato, grazie alla Risonanza Paramagnetica Elettronica (una tecnica spettroscopica impiegata per individuare e analizzare specie chimiche contenenti uno o più elettroni spaiati, come i radicali liberi) che i radicali rilevati nel liquido sinoviale avevano una forma a quartetto con struttura 1,2:2,1, caratteristica dei radicali idrossili. L'intensità di segnale all'RPE dei radicali idrossili nel liquido sinoviale dei topi trattati con IL-1 era significativamente più elevata rispetto a quella del gruppo di controllo ($p < 0,01$). Il risultato dello studio con RPE ha inoltre rilevato che il radicale idrossile aumentava in maniera tempo-dipendente in presenza della superossido-dismutasi (SOD), lo scavenger dell'anione superossido e che la formazione dei radicali idrossili risultava fortemente inibita dalla deferoxamina, agente chelante del ferro. Sono stati inoltre riscontrati livelli di ferro libero (Fe²⁺- e Fe³⁺-) più alti nel liquido sinoviale dei topi con artrite rispetto ai controlli ($p < 0,05$). L'analisi dei dati ha fatto ipotizzare che la presenza del radicale idrossile, rilevato nel liquido sinoviale dei topi con artrite dell'ATM indotta dalla IL-1, fosse dovuta a una reazione di Fenton, nella quale l'anione superossido viene tramutato in H₂O₂ dalla SOD. Pertanto gli idrossili potrebbero es-

sere generati dalla reazione di H_2O_2 con gli ioni ferro liberi. Questi risultati forniscono una dimostrazione definitiva del coinvolgimento dei ROS nell'artrite dell'ATM IL-1 indotta. Successivamente la RPE è stata utilizzata per studiare la composizione del fluido sinoviale di esseri umani affetti da OA dell'ATM, fornendo analoghi risultati riguardo alla presenza di radicali liberi, in particolare degli idrossili (38).

In base a quanto detto, una prima possibile proprietà positiva dell'enantiomero R-(+), l'unica forma naturale dell'ALA, è costituita dalla sua attività chelante il ferro, come nel caso della defexoramina (39). In tal modo la sua somministrazione può bloccare, o ridurre, la formazione dei radicali idrossili, che sono ora considerati di importanza cruciale per la progressione dell'OA dell'ATM. L'acido lipoico è una vitamina liposolubile molto piccola, che si compone solamente di otto atomi di carbonio e due di zolfo. In natura esiste sotto due forme, come disolfuro ciclico (forma ossidata) o come catena aperta con il nome di acido diidrolipoico, che mostra due gruppi sulfidrilici in posizione 6 e 8; le due forme sono però facilmente interconvertibili tramite reazioni redox. L'acido lipoico partecipa a diversi meccanismi antiossidativi, quali la rigenerazione del glutatione ridotto (GSH) e dell'acido ascorbico. Il suo impiego come micronutriente con capacità di contrastare le infiammazioni articolari, è stato verificato in cavia affette da artrite reumatoide (40). L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da infiammazione cronica e distruzione articolare che rappresenta una delle cause più frequenti di OA dell'ATM. In questo studio è stata valutata la possibilità di una supplementazione dietetica con ALA nel sopprimere la patologia indotta nei topi. I topi sono stati divisi casualmente in 3 gruppi:

- 1) un gruppo di controllo è stato alimentato con una dieta normale;
- 2) un secondo gruppo è stato alimentato con assunzione media di 160 mg/kg/die di ALA;
- 3) un ulteriore gruppo con un'assunzione media di 800 mg/kg/giorno di ALA.

I due gruppi alimentati con supplementazione di ALA hanno mostrato una minore incidenza e la gravità di artrite rispetto al gruppo con alimentazione normale. I risultati radiografici hanno evidenziato una diminuzione drastica e una distruzione ossea e tali risultati sono stati confermati dai dati istopatologici. Inoltre i topi nutriti con ALA hanno evidenziato una ridotta produzione di varie citochine proinfiammatorie, il cui ruolo, nella patogenesi dell'OA e dell'ATM è ormai accertato.

Recentemente numerosi lavori hanno studiato il ruolo potenziale degli agenti condroprotettivi nel ricostituire la cartilagine articolare e nel rallentare il processo degenerativo. La glucosamina orale è un supplemento dietetico e non farmacologico. Negli Stati Uniti è illegale vendere i supplementi dietetici come terapia per qualsiasi patologia o disturbo. Generalmente le forme commerciali della glucosamina sono la glucosamina solfato, la glucosamina idrocloridrato (GH) e la N-acetilglucosamina. La glucosamina è spesso venduta in associazione con altri supplementi come il CS o il metilsulfonilmetano. La glucosamina ($C_6H_{13}NO_5$) è un aminosaccharide ed è un importante precursore per la sintesi biochimica delle proteine glicosilate e dei lipidi. Fa parte della struttura polisaccaridica del chitosano e della chitina, che costituiscono l'esoscheletro dei crostacei e di altri artropodi, la parete cellulare dei funghi e di altri organismi superiori. La glucosamina costituisce uno dei monosaccaridi più numerosi: è prodotta commercialmente dall'idrolisi dell'esoscheletro dei crostacei o, meno comunemente, dalla fermentazione del grano come mais e frumento. In generale l'impiego della glucosamina e del CS, nelle patologie articolari, è ritenuto causa di una progressiva e graduale diminuzione del dolore e della dolorabilità, con un miglioramento della mobilità che persiste anche dopo la sospensione dei farmaci. Le principali critiche, rivolte alla maggior parte degli studi che ne hanno testato l'efficacia, riguardano le piccole dimensioni del campione selezionato e il follow-up a breve termine.

I risultati positivi, riportati in letteratura, mostrano che la glucosamina ha portato dei benefici (un miglioramento

complessivo >50% per quanto riguarda i punteggi relativi alla sintomatologia) nei pazienti con OA e che, in alcuni casi, la sua azione può essere equivalente o superiore a quella dell'ibuprofene (41).

In uno studio pilota è stata prescritta una dose giornaliera di 1500 mg di GH e di 1220 mg di CS, con una durata di trattamento di 12 settimane in soggetti con diagnosi di capsulite, dislocazione del disco, od OA dolorosa dell'ATM (42). Quarantacinque soggetti sono stati arruolati nello studio e sono stati randomizzati nel gruppo con il farmaco o in quello con il placebo. I pazienti che assumevano CS-GH hanno mostrato un miglioramento del dolore misurato mediante il questionario sul dolore di McGill, basato su dolorabilità, rumori prodotti dall'ATM, e numero di assunzioni giornaliere di farmaci in aggiunta alla quota prescritta. Risultati simili sono stati ottenuti in un campione di 50 pazienti affetti da OA dell'ATM, usando la stessa combinazione quantitativa di sostanze (43). Al contrario è emerso che la somministrazione isolata di glucosamina con un apporto giornaliero di 1200 mg, quindi inferiore a quella impiegata negli altri due

studi, non sembra essere superiore al placebo nel ridurre i segni e i sintomi dell'osteoartrite dell'ATM nei brevi tempi del trial (44).

Conclusioni

Oggi conosciamo sempre più dati riguardo al ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi sia delle periodontopatie che dei DTM, con particolare attenzione all'osteoartrite. Tuttavia l'approccio terapeutico tradizionale, in entrambi i casi, rimane spesso privo di un beneficio apprezzabile. Al contrario le nuove evidenze indicano chiaramente che l'impiego dei micronutrienti, siano essi tipicamente dotati di attività antiossidante o rappresentati dall'associazione della glucosamina con il CS ne suggeriscono un ulteriore campo di applicazione. Mancano, invece, studi clinici riguardo all'effetto dell'acido lipoico sull'OA dell'ATM, nonostante sia ben documentata la sua potente azione protettiva nei confronti dei ROS e i primi esperimenti sugli animali lasciano ipotizzare risultati più che incoraggianti.

Bibliografia

1. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidant. New York Academic Press, 1981.
2. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;3:31-60.
3. Bartold PM, Wiebkin OW, Thonard JC. The effect of oxygen-derived free radicals on gingival proteoglycans and hyaluronic acid. *J Periodontol* 1984;19:390-400.
4. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis* 2000;6:138-151.
5. Jain SK, Palmer M. The effect of oxygen radicals metabolites and vitamin E on glycosylation of proteins. *Free Radic Biol Med* 1997;22:593-596.
6. Rittié L, Monboisse JC, Gorisse MC, Gillery P. Malondialdehyde binding to proteins dramatically alters fibroblast functions. *J Cell Physiol* 2002;191(2):227-236.
7. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:167-172.
8. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG et al. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991;62:293-299.
9. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontology* 2000;71:1699-1707.

- 10.** Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: an update. *J Int Acad Periodontol* 1999;1:110-116.
- 11.** Scott DA, Poston RN, Wilson RF, Coward PY, Palmer RM. The influence of vitamin C on systemic markers of endothelial and inflammatory cell activation in smokers and non-smokers. *Inflamm Res* 2005;54:138-144.
- 12.** Staudte H, Sigusch BW, Glockmann E. Grapefruit consumption improves vitamin C status in periodontitis patients. *Br Dent J* 2005;27:213-217.
- 13.** Asman B, Wijkander P, Hjerpe A. Reduction of collagen degradation in experimental granulation tissue by vitamin E and selenium. *J Clin Periodontol* 1994;2:45-47.
- 14.** Cohen ME, Meyer DM. Effect of dietary vitamin E supplementation and rotational stress on alveolar bone loss in rice rats. *Arch Oral Biol* 1993;38:601-606.
- 15.** Cohen RE, Ciancio SG, Mather ML, Curro FA. Effect of vitamin E gel, placebo gel and chlorhexidine on periodontal disease. *Clin Prev Dent* 1991;13:20-24.
- 16.** Nakamura R, Littarru GP, Folkers K, Wilkinson EG. Deficiency of coenzyme Q in gingiva of patients with periodontal disease. *Int J Vitam Nutr Res* 1973;43:84-92.
- 17.** Wilkinson EG. Bioenergetics in clinical medicine.II. Adjunctive treatment with coenzyme Q in periodontal treatment. *Res Commun Chem Path Pharmac* 1975;12:111-124.
- 18.** Shizukuishi S, Hanioka T, Tsunemitsu A, Fukunaga Y, Kishi T, Sato N. Clinical effect of Coenzyme Q10 on periodontal disease; evaluation of oxygen utilisation in gingiva by tissue reflectance spectrophotometry. In: Shizukuishi S, Hanioka T, Tsunemitsu A, Eds. Biomedical and clinical aspects of Coenzyme Q. Vol. 5. Amsterdam: Elsevier; 1986;359-368.
- 19.** McRee JT, Hanioka T, Shizukuishi S, Folkers K. Therapy with Coenzyme Q10 for patients with periodontal disease. 1. Effect of Coenzyme Q10 on subgingival micro-organisms. *J Dent Health* 1993;43:659-666.
- 20.** Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Shizukuishi S, Folkers K. Effect of topical application of coenzyme Q10 on adult periodontitis. *Mol Aspects Med* 1994;15(Suppl:s)241-248.
- 21.** Akman S, Canakci V, Kara A, Tozoglu U, Arabaci T, Dagsuyu IM. Therapeutic effects of alpha-lipoic acid and vitamin C on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats. A biochemical, histochemical and stereologic study. *J Periodontol* 2013;84(5):666-674. [Epub ahead of print]
- 22.** Pertes SA, Gross SG. Functional anatomy and biomechanics of the temporomandibular joint. In: Pertes SA, Gross SG, Eds. Clinical Management of Temporomandibular Disorders and Orofacial Pain. Chicago III.; Quintessence Pub. 1995:1-12.
- 23.** Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 1992;6(4):301-355.
- 24.** Truelove E. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: validity of axis I. *Diagnoses J Orofac Pain* 2010;24:35-47.
- 25.** Kitsoulis P, Marini A, Iliou K et al. Signs and symptoms of temporomandibular joint disorders related to the mouth opening degree and hearing loss. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders* 2011;11:5.
- 26.** Monzani D, Guidetti G, Chiarini L, Setti G. Combined effect of vestibular and craniomandibular disorders on postural behaviour. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003;23:4-9.
- 27.** John MT, Reissmann DR, Schierz O, Wassell RW. Oral health-related quality of life in patients with temporomandibular disorders. *Journal of Orofacial Pain* 2007;21(1):46-54.
- 28.** Goulet JP, Lavigne GJ, Lund JP. Jaw pain prevalence among French-speaking Canadians in Québec and related symptoms of temporomandibular disorders. *J Dent Res* 1995;74(11):1738-1744.
- 29.** Anastassaki Köhler, Hugoson A, Magnusson T. Prevalence of symptoms indicative of temporomandibular disorders in adults: cross-sectional epidemiological investigations covering two decades. *Acta Odontol Scand* 2012;70:213-223.
- 30.** Zarb G, Carlsson G. TMD Disorders: osteoarthritis. *J Orofacial Pain* 1999;13:295-306.
- 31.** De Boever J A, Carlsson GE, Klineberg IJ. Need for occlusal therapy and prosthodontic treatment in the management of temporomandibular disorders. Part I. Occlusal interferences and occlusal adjustment. *J Oral Rehab* 2000;27:367-379.
- 32.** Zhang J, Jiao K, Zhang M et al. Occlusal effects on longitudinal bone alterations of the temporomandibular joint. *J Dent Res* 2013;92(3):253-259.
- 33.** Hodges DC. Temporomandibular joint osteoarthritis in a British skeletal population. *Am J Phys Anthropol* 1991;85:367-377.
- 34.** Ribeiro-Dasilva MC, Peres Line SR, Leme Godoy dos Santos MC et al. Estrogen receptor- α polymorphisms and predisposition to TMJ Disorder. *J Pain* 2009;10:527-533.
- 35.** Milam SB, Zardeneta G, Schmitz JP. Oxidative stress and degenerative temporomandibular joint disease: a proposed hypothesis. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:214-223.

- 36.** da S Rocha JC, Peixoto MEB, Jancar S. Dual effect of nitric oxide in articular inflammatory pain in zymosan-induced arthritis in rats. *Br J Pharmacol* 2002;136:588-596.
- 37.** Kawai Y, Kubota E, Okabe E. Reactive oxygen species participation in experimentally induced arthritis of the temporomandibular joint in rats. *J Dent Res* 2000;79:1489-1495.
- 38.** Lee MC, Kawai Y, Shoji H et al. Evidence of reactive oxygen species generation in synovial fluid from patients with temporomandibular disease by electron spin resonance spectroscopy. *Redox Rep* 2004;9:331-336.
- 39.** Kundiev IuI, Lubianova IP, Mikhaïlik OM, Dudchenko NO, Lampeka EG. Berlition R 300 oral -- alpha-lipoic acid preparation for the correction of body changes associated with high serum iron content. *Med Tr Prom Ekol* 2001;1:14-18.
- 40.** Hah YS, Sung MJ, Lim HS. Dietary alpha lipoic acid supplementation prevents synovial inflammation and bone destruction in collagen-induced arthritic mice. *Rheumatol Int* 2011;31:1583-1590.
- 41.** Thie NM, Prasad NG, Major PW. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *J Rheumatol* 2001;28:1347-1355.
- 42.** Nguyen P, Mohamed SE, Gardiner D, Salinas TA. Randomized double-blind clinical trial of the effect of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride on temporomandibular joint disorders: a pilot study. *Cranio* 2001;19:130-139.
- 43.** Shankland WE 2nd. The effects of glucosamine and chondroitin sulfate on osteoarthritis of the TMJ: a preliminary report of 50 patients. *Cranio* 1998;16:230-235.
- 44.** Cahlin BJ, Dahlström L. No effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis in the temporomandibular joints--a randomized, controlled, short-term study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:760-766.

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levact 2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 25 mg di bendamustina cloridrato.

Un flaconcino contiene 100 mg di bendamustina cloridrato.

1 ml di concentrato contiene 2,5 mg di bendamustina cloridrato quando ricostituito come indicato al paragrafo 6.6.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione. Polvere bianca, microcristallina.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica (stadio Binet B o C) in quei pazienti per i quali non è appropriata una chemioterapia contenente fludarabina. Linfoma non-Hodgkin indolente come monoterapia in pazienti che hanno avuto una progressione malattia durante o entro 6 mesi dal trattamento con rituximab o con un regime terapeutico contenente rituximab. Trattamento di prima linea del mieloma multiplo (stadio Durie – Salmon II con progressione o stadio III) in associazione con prednisone in pazienti oltre i 65 anni di età che non sono eleggibili a trapianto autologo di cellule staminali e che presentano neuropatia clinica al momento della diagnosi che precluda l'uso di un trattamento contenente talidomide o bortezomib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per infusione endovenosa della durata di 30 – 60 minuti (vedere paragrafo 6.6). L'infusione deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico qualificato ed esperto nell'uso di agenti chemioterapici. La riduzione della funzione midollare è correlata all'aumento della tossicità ematologica indotta dai chemioterapici. Il trattamento non deve essere iniziato se i valori dei leucociti e/o delle piastrine scendono rispettivamente a $< 3.000/\mu\text{l}$ o $< 75.000/\mu\text{l}$ (vedere paragrafo 4.3).

Monoterapia per leucemia linfatica cronica. 100 mg/m² di superficie corporea di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2; ogni 4 settimane **Monoterapia per Linfoma non-Hodgkin indolente refrattario al rituximab.** 120 mg/m² di superficie corporea di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2; ogni 3 settimane **Mieloma multiplo.** 120 - 150 mg/m² di superficie corporea di bendamustina cloridrato nei giorni 1 e 2 e 60 mg/m² per superficie corporea di prednisone i.v o per os nei giorni da 1 a 4; ogni 4 settimane. Il trattamento deve essere interrotto o ritardato se i valori dei leucociti e/o delle piastrine scendono rispettivamente a $< 3.000/\mu\text{l}$ o $< 75.000/\mu\text{l}$. Il trattamento può essere continuato dopo che i valori dei leucociti sono aumentati a $> 4.000/\mu\text{l}$ e quelli delle piastrine a $> 100.000/\mu\text{l}$. Il valore minimo (nadir) di leucociti e piastrine è raggiunto dopo 14-20 giorni, con rigenerazione dopo 3-5 settimane. Si raccomanda un rigoroso monitoraggio della conta ematica durante gli intervalli liberi dalla terapia (vedere paragrafo 4.4). In caso di tossicità non ematologica le riduzioni di dose devono essere basate sul grado peggiore secondo i Criteri Comuni di Tossicità (CTC) osservato nel ciclo precedente. Una riduzione del 50% della dose è raccomandata in caso di CTC di grado 3. Si raccomanda l'interruzione del trattamento in caso di CTC di grado 4. Se il paziente richiede una variazione della dose, la dose ridotta calcolata individualmente deve essere somministrata nei giorni 1 e 2 del rispettivo ciclo di trattamento. Per istruzioni di preparazione e somministrazione vedere il paragrafo 6.6. **Insufficienza epatica** Sulla base dei dati di farmacocinetica, non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve (bilirubina sierica $< 1,2$ mg/dl). Si raccomanda una riduzione della dose del 30% nei pazienti con insufficienza epatica moderata (bilirubina sierica 1,2 - 3,0 mg/dl). Non sono disponibili dati in pazienti con insufficienza epatica severa (bilirubina sierica $> 3,0$ mg/dl) (vedere paragrafo 4.3). **Insufficienza renale** Sulla base dei dati di farmacocinetica, non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina > 10 ml/min. L'esperienza relativa a pazienti con insufficienza renale severa è limitata. **Pazienti pediatrici** Non ci sono esperienze su bambini e adolescenti trattati con Levact. **Pazienti anziani** Non ci sono evidenze che aggiustamenti di dose siano necessari nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1). Durante l'allattamento al seno. Insufficienza epatica severa (bilirubina sierica $> 3,0$ mg/dl). Ittero. Severa soppressione midollare e severe alterazioni della conta ematica (valori di leucociti e piastrine scesi rispettivamente a $< 3.000/\mu\text{l}$ o $< 75.000/\mu\text{l}$). Interventi di chirurgia maggiore entro 30 giorni dall'inizio del trattamento. Infezioni, soprattutto quando comportano leucopenia. Vaccinazione contro la febbre gialla.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'uso.

Mielosoppressione I pazienti trattati con bendamustina cloridrato possono manifestare mielosoppressione. In caso di mielosoppressione dovuta al trattamento, leucociti, piastrine, emoglobina e neutrofilii devono essere controllati almeno settimanalmente. Prima di iniziare il ciclo di terapia, sono raccomandati i seguenti parametri: valori di leucociti e/o di piastrine rispettivamente $> 4.000/\mu\text{l}$ o $> 100.000/\mu\text{l}$. **Infezioni** Sono state segnalate infezioni, incluse polmoniti e sepsi. In rari casi l'infezione si è associata ad ospedalizzazione, shock settico e morte. Pazienti con neutropenia e/o linfopenia dopo trattamento con bendamustina cloridrato sono più suscettibili alle infezioni. I pazienti con mielosoppressione dopo trattamento con bendamustina cloridrato devono essere avvisati di contattare un medico in caso abbiano sintomi o segni di infezione, inclusi febbre o sintomi respiratori. **Reazioni cutanee** È stato riportato un certo numero di reazioni cutanee. Questi eventi hanno incluso rash, reazioni tossiche cutanee ed esantema bolloso. Alcuni eventi si sono manifestati quando bendamustina cloridrato è stata somministrata in associazione con altri agenti anticancerogeni, e per questo motivo è incerta la precisa correlazione. Quando insorgono reazioni cutanee, queste possono progredire e aumentare di gravità

con ulteriori trattamenti. Se le reazioni cutanee peggiorano, la somministrazione di Levact va interrotta o sospesa. Per reazioni cutanee gravi dove si sospetta una relazione con bendamustina cloridrato, il trattamento deve essere sospeso. *Pazienti con disturbi cardiaci* Durante il trattamento con Bendamustina cloridrato, deve essere strettamente monitorata la concentrazione di potassio nel sangue, devono essere somministrati supplementi di potassio in presenza di valori di $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$ ($\text{o} < 3,5 \text{ mmol/l}$), e vanno eseguite registrazioni ECG. *Nausea, vomito* Può essere somministrato un antiemetico per il trattamento sintomatico di nausea e vomito. *Sindrome da lisi tumorale* Nel corso delle sperimentazioni cliniche è stata riportata sindrome da lisi tumorale associata al trattamento con Levact. La sindrome da lisi tumorale insorge generalmente entro le 48 ore dalla prima dose di Levact e, senza interventi, può condurre ad insufficienza renale acuta e morte. Misure preventive includono un adeguato stato volêmico, lo stretto monitoraggio degli esami ematochimici, in particolare potassiemia ed uricemia. L'uso di allopurinolo durante le prime due settimane di trattamento con Levact può essere preso in considerazione, ma non è obbligatorio. Tuttavia, quando bendamustina e allopurinolo sono stati somministrati in concomitanza, sono stati segnalati sporadici casi di sindrome di Stevens – Johnson e di Necrolisi Edermica Tossica. *Anafilassi* Negli studi clinici si sono verificate comunemente reazioni infusionali alla bendamustina cloridrato. I sintomi sono generalmente lievi e includono febbre, brividi, prurito e rash. Severe reazioni anafilattiche e anafilattoidi si sono verificate in rari casi. I pazienti devono essere interrogati in merito a sintomi indicativi di reazioni infusionali dopo il primo ciclo di terapia. Si devono prendere in considerazione misure per prevenire reazioni severe, inclusi gli antistaminici, gli antipiretici e i corticosteroidi nei cicli successivi nei pazienti che hanno in precedenza manifestato reazioni infusionali. Pazienti che hanno manifestato reazioni di tipo allergico di grado 3 o maggiore, tipicamente non sono stati ritrattati. *Contraccezione* Bendamustina cloridrato è teratogena e mutagena. Durante il trattamento le donne non dovrebbero iniziare una gravidanza. I pazienti maschi non devono concepire un figlio durante e nei 6 mesi successivi al trattamento. Devono essere informati in merito alla conservazione dello sperma prima del trattamento con bendamustina cloridrato, a causa di possibile infertilità irreversibile. *Stravasamento* Una iniezione extravasale deve essere interrotta immediatamente. L'ago deve essere rimosso dopo una breve aspirazione. Dopo ciò, l'area tissutale coinvolta dallo stravasamento deve essere raffreddata e il braccio sollevato. Trattamenti supplementari, come l'uso di corticosteroidi, non sono di chiaro beneficio.

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi d'interazione in vivo. Quando Levact è somministrato in associazione con agenti mielosoppressivi, l'effetto sul midollo osseo di Levact e/o dei co-medicamenti può venire potenziato. Qualunque trattamento che riduca lo stato funzionale del paziente o che peggiori la funzione midollare può aumentare la tossicità di Levact. La associazione di Levact con ciclosporina o tacrolimus può produrre una eccessiva immunosoppressione, con rischio di linfoproliferazione. I citostatici possono ridurre la formazione di anticorpi dopo vaccinazione con virus vivo, ed aumentare il rischio di infezioni ad esito fatale. Il rischio è aumentato nei soggetti che sono già immunodepressi a causa della loro malattia di base. Il metabolismo di bendamustina coinvolge il citocromo P450(CYP) isoenzima 1A2 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto esiste la possibilità di interazione con gli inibitori CYP 1A2, quali fluvoxamina, ciprofloxacina, aciclovir, cimetidina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza I dati sull'uso di Levact nelle donne gravide sono insufficienti. In studi non clinici, bendamustina cloridrato è risultata embrio- e fetto-letale, teratogena e genotossica (vedere paragrafo 5.3). Durante la gravidanza Levact non deve essere usato, se non strettamente necessario. La madre deve essere informata sui rischi per il feto. Se il trattamento con Levact è assolutamente necessario durante la gravidanza o se la gravidanza si verifica durante il trattamento, la paziente deve essere informata sui rischi per il nascituro, e deve essere monitorata attentamente. Si deve considerare la possibilità di una consulenza genetica. *Donne potenzialmente fertili/contraccezione.* Donne in età potenzialmente fertile devono usare metodi di contraccezione, sia prima che durante la terapia con Levact. Agli uomini in trattamento con Levact si raccomanda di non concepire figli durante e sino a sei mesi dopo la cessazione del trattamento. Devono essere informati in merito alla conservazione dello sperma prima del trattamento, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con Levact. *Allattamento* Non è noto se bendamustina sia escreta nel latte materno, perciò Levact è controindicato durante il periodo di allattamento (vedere paragrafo 4.3). L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Levact.

4.7 Effetti sulle capacità di guida ed utilizzo di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e sull'uso dei macchinari. Tuttavia, sono state segnalate atassia, neuropatia periferica e sonnolenza durante il trattamento con Levact (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati che, nel caso in cui manifestino tali sintomi, devono evitare attività potenzialmente pericolose come guidare ed utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le più comuni reazioni avverse con bendamustina cloridrato sono reazioni avverse ematologiche (leucopenia, piastrinopenia), tossicità dermatologica (reazioni allergiche), sintomi costituzionali (febbre), sintomi gastrointestinali (nausea, vomito).

La tabella seguente riflette i dati ottenuti negli studi clinici con bendamustina cloridrato.

Sono stati osservati alcuni casi di sindrome di Stevens-Johnson e di Necrolisi Edermica Tossica in pazienti che hanno usato bendamustina in associazione con allopurinolo, o con allopurinolo e rituximab. Il rapporto CD4/CD8 può essere ridotto. È stata osservata una riduzione della conta dei linfociti. Nei pazienti immuno-soppressi potrebbe aumentare il rischio di infezione (es. herpes zoster). Ci sono stati casi isolati di necrosi in seguito a somministrazione accidentale extra – vascolare, necrosi epidermica tossica, sindrome da lisi tumorale, e anafilassi. Ci sono segnalazioni di tumori secondari, inclusi sindrome mielodisplastica, malattie mieloproliferative, leucemia mieloide acuta e carcinoma bronchiale. Non è stata accertata la correlazione con la terapia con Levact.

Classificazione sistemica organica MedDra	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni	Infezione NOS*			Sepsi	Pneumonia primaria atipica	
Tumori benigni, maligni		Sindrome da lisi tumorale				
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia NOS*, Piastrinopenia	Emorragia, anemia, neutropenia			Emolisi	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità NOS*		Reazione anafilattica, reazione anafilattoide	Shock anafilattico	
Patologie del sistema nervoso		Insonnia		Sonnoienza, Atonia	Disgeusia, parestesia, neuropatia sensoriale periferica, sindrome anticolinergica, patologie neurologiche, atassia, encefalite	
Patologie cardiache		Disfunzione cardiaca, come palpitazioni, angina pectoris, aritmia	Versamento pericardico		Tachicardia, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca	
Patologie vascolari		Ipotensione, ipertensione		Insufficienza circolatoria acuta	Flebite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Disfunzione polmonare			Fibrosi polmonare	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Diarrea, stipsi, stomatite			Esofagite emorragica, emorragia gastrointestinale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, patologie della cute NOS*		Eriema, dermatiti, prurito, rash maculo-papulare (pericrosi)		
Patologie dell'apparato riproduttivo o della mammella		Amenorrea			Infertilità	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazioni delle mucose, affaticamento, piresia	Dolore, brividi, disidratazione, anorexia			Insufficienza multi-organo	
Esami diagnostici	Calo di emoglobina, aumento di creatinina, aumento di urea	Aumento di AST, aumento di ALT, aumento di fosfatasi alcalina, aumento di bilirubina, ipokaliemia				

4.9 Sovradosaggio

Dopo una somministrazione di 30 minuti di infusione di Levact una volta ogni 3 settimane, la dose massima tollerata (MTD) è stata 280 mg/m². Sono insorti eventi cardiaci CTC grado 2 compatibili con modificazioni ischemiche dell'ECG, e che sono stati considerati "dose limitanti". In uno studio successivo con infusione di Levact di 30 minuti nei giorni 1 e 2 ogni 3 settimane, la MTD è stata 180 mg/m². La tossicità "dose limitante" è stata rappresentata da piastrinopenia di grado 4. Con questo schema, la tossicità cardiaca non è stata di tipo "dose-limitante". Contromisure Non esiste un antidoto specifico. Come contromisure efficaci nel controllo degli effetti collaterali ematologici, possono essere effettuati il trapianto di midollo osseo e trasfusioni (piastrine, eritrociti concentrati), oppure possono essere somministrati fattori di crescita ematologici. Bendamustina cloridrato e i suoi metaboliti sono dializzabili in misura ridotta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti Antineoplastici, agenti alchilanti, codice ATC: L01AA09. Bendamustina cloridrato è un agente alchilante antitumorale con peculiare attività. L'azione antineoplastica e citocida della bendamustina cloridrato si basa fundamentalmente sul cross-linking per alchilazione sul DNA a singola e doppia elica. Di conseguenza, le funzioni di matrice, sintesi e riparazione del DNA sono compromesse. L'azione anti-tumorale della bendamustina cloridrato è stata dimostrata in numerosi studi in vitro condotti su differenti linee cellulari di tumori umani (tumore della mammella, tumore polmonare a piccole cellule e non a piccole cellule, carcinoma dell'ovaio e differenti leucemie) e studi in vivo in differenti modelli sperimentali di tumore con tumori del topo, ratto e di origine umana (melanoma, tumore della mammella, sarcoma, linfoma, leucemia e tumore polmonare a piccole cellule). Bendamustina cloridrato ha mostrato un profilo d'attività in linee di cellule tumorali umane differente da quello di altri agenti alchilanti. Il principio attivo ha rivelato una bassa o nulla resistenza crociata nelle linee cellulari di tumori umani con differenti meccanismi di resistenza, almeno in parte legati ad una interazione comparativamente persistente sul DNA. È stato inoltre dimostrato in studi clinici che non sussiste una completa resistenza crociata della bendamustina con antracicline, agenti alchilanti o rituximab. Tuttavia il numero di pazienti valutati è esiguo. **Leucemia linfatica cronica** L'indicazione per l'impiego nella leucemia linfatica cronica è supportata da un solo studio in aperto, che ha confrontato bendamustina con clorambucil. In questo studio prospettico, multicentrico, randomizzato sono stati inclusi 319 pazienti non precedentemente trattati con leucemia linfatica cronica stadio Binet B o C Il trattamento di prima linea con bendamustina cloridrato 100 mg/m² i.v. nei giorni 1 e 2 (BEN) è stato confrontato con clorambucil 0,8 mg/kg nei giorni 1 e 15 (CLB), per 6 cicli in entrambi i gruppi di trattamento. Ai pazienti è stato somministrato allopurinolo al fine di prevenire la sindrome da lisi tumorale. I pazienti con BEN hanno mostrato una sopravvivenza mediana libera da progressione significativamente più lunga rispetto a pazienti trattati con CLB (21,5 mesi versus 8,3 mesi, $p < 0,0001$ nell'ultimo follow-up). La sopravvivenza complessiva non ha mostrato una differenza statisticamente significativa (mediana non raggiunta). La durata mediana della remissione è stata 19 mesi con BEN, e 6 mesi con CLB ($p < 0,0001$). La valutazione della sicurezza in entrambi i gruppi trattati non ha mostrato effetti indesiderati inaspettati per tipologia e frequenza. Il dosaggio di BEN è stato ridotto nel 34% dei pazienti. Il trattamento con BEN è stato interrotto nel 3,9% dei pazienti a seguito di reazioni allergiche. **Linfoma non-Hodgkin indolente** L'indicazione nel linfoma non-Hodgkin indolente si basa su due studi non controllati di fase II. Nel principale studio prospettico multicentrico in aperto, 100 pazienti con linfoma non-Hodgkin indolente a cellule B refrattario a rituximab in monoterapia o in associazione, sono stati trattati con BEN in monoterapia. I pazienti avevano ricevuto mediamente 3 cicli preliminari di chemioterapia o terapia biologica. Il numero mediano di cicli precedenti contenenti rituximab era 2. I pazienti non avevano mostrato risposta o erano progrediti entro 6 mesi dal trattamento con rituximab. Il dosaggio di BEN è stato 120 mg/m² i.v. nei giorni 1 e 2, pianificato per almeno 6 cicli. La durata del trattamento era legata alla risposta (6 cicli pianificati). Il tasso complessivo di risposta è stata del 75% e include il 17% di risposte complete (CR e CRu) ed il 58% di risposte parziali, come valutato da un comitato revisore indipendente. La durata mediana della remissione è stata 40 settimane. BEN è stata generalmente ben tollerata quando somministrata secondo questi dosaggi e schemi di terapia. L'indicazione è inoltre supportata da un altro studio prospettico multicentrico in aperto su 77 pazienti. La popolazione dei pazienti era più eterogenea e comprendeva linfomi non-Hodgkin indolenti o trasformati a cellule B refrattari a rituximab in monoterapia o in associazione. I pazienti non avevano risposta o erano progrediti entro i 6 mesi dal trattamento, o avevano avuto una reazione sfavorevole con il precedente trattamento con rituximab. I pazienti avevano ricevuto mediamente 3 precedenti cicli di chemioterapia o di terapia biologica. Il numero mediano dei precedenti cicli di terapia con rituximab era 2. Il tasso complessivo di risposta è stato del 76%, con una durata mediana di risposta di 5 mesi (29 settimane [95% CI 22,1- 43,1]). **Mieloma multiplo** In uno studio clinico prospettico multicentrico randomizzato in aperto, sono stati inclusi 131 pazienti con mieloma multiplo in fase avanzata (Durie-Salmon stadio II in progressione, o stadio III). La terapia di prima linea con bendamustina cloridrato associata a prednisone (BP) è stata confrontata ad un trattamento con melphalan e prednisone (MP). Né l'eleggibilità a trapianto, né la presenza di specifiche co-morbilità hanno influenzato l'inclusione dei pazienti nello studio. Il dosaggio usato è stato bendamustina cloridrato 150 mg/m² i.v. nei giorni 1 e 2, oppure melphalan 15 mg/m² i.v. nel giorno 1, ciascuno in associazione con prednisone. La durata del trattamento era dipendente dalla risposta, ed è stato mediamente di 6,8 cicli nel gruppo BP e 6,7 nel gruppo MP. I pazienti trattati con BP hanno avuto una sopravvivenza mediana libera da progressione più lunga rispetto ai pazienti trattati con MP (15 mesi [95% CI 12-21] versus 12 mesi [95% CI 10-14]) ($p = 0,0566$). Il tempo mediano al fallimento del trattamento è stato 14 mesi nel gruppo trattato con BP e 9 mesi con MP. La durata della remissione è stata 18 mesi con il trattamento BP e 12 mesi con MP. La sopravvivenza globale non è stata significativamente differente (35 mesi con BP versus 33 mesi con MP). La tollerabilità in entrambi i gruppi di trattamento è stata in linea con il profilo di sicurezza conosciuto dei rispettivi medicinali, con una riduzione della dose significativamente maggiore nel gruppo trattato con BP.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione L'emivita di eliminazione $t_{1/2\beta}$ dopo 30 minuti di infusione i.v. di 120 mg/m² per superficie corporea in 12 soggetti è stata pari a 28,2 minuti. Dopo 30 minuti di infusione i.v. il volume centrale di distribuzione è stato 19,3 l. In condizioni stabili a seguito di un'iniezione in bolo i.v., il volume di distribuzione è stato 15,8 – 20,5 l. Oltre il 95% della sostanza è legata alle proteine plasmatiche (principalmente albumina). **Metabolismo** La principale via d'eliminazione di bendamustina è l'idrolisi a monoidrossi- e diidrossi-bendamustina. La formazione di N-desmetil-bendamustina e gamma-idrossi-bendamustina da parte del metabolismo epatico è ad opera del citocromo P450 (CYP) isoenzima 1A2. Un'altra importante via metabolica della bendamustina è la coniugazione con il glutatione. Negli studi in vitro, bendamustina non inibisce CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP2E1 e CYP 3A4. **Eliminazione** La clearance media totale dopo 30 minuti di infusione di 120 mg/m² di superficie corporea in 12 soggetti è stata 639,4 ml/min. Circa il 20% della dose somministrata è stata ritrovata nelle urine entro le 24 ore. Le quantità escrete nelle urine sono state nell'ordine: monoidrossi-bendamustina > diidrossi-bendamustina > metabolita ossidato > N-desmetil-bendamustina. Nella bile sono primariamente eliminati i metaboliti polari. **Insufficienza epatica** In pazienti con il 30 – 70% di coinvolgimento tumorale del fegato ed insufficienza epatica lieve (bilirubina sierica < 1,2 mg/dl), il comportamento farmacocinetico non è cambiato. Non ci sono state significative differenze rispetto ai pazienti con normale funzione epatica e renale per quanto riguarda C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$ volume di distribuzione e clearance. AUC e clearance corporea totale di bendamustina correlano inversamente con la bilirubina sierica. **Insufficienza renale** Nei pazienti con clearance della creatinina > 10 ml/min, compresi i pazienti dipendenti da dialisi, non sono state osservate significative differenze rispetto a pazienti con normale funzione epatica e renale per quanto riguarda C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2\beta}$, volume di distribuzione e clearance. **Pazienti anziani** Soggetti di età fino a 84 anni sono stati inclusi negli studi di farmacocinetica. L'età più elevata non influenza la farmacocinetica di bendamustina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate durante gli studi clinici, ma osservate in studi animali per livelli di esposizione simili all'esposizione clinica e con possibile rilevanza per uso clinico, sono state le seguenti: Indagini istologiche nei cani hanno mostrato iperemia macroscopica della mucosa e emorragia nel tratto gastrointestinale. Indagini microscopiche hanno mostrato estese modifiche del tessuto linfatico, indicanti immuno-soppressione e modifiche tubulari dei reni e testicoli, così come modifiche atrofiche necrotiche dell'epitelio della prostata. Studi negli animali hanno mostrato che bendamustina è embriotossica e teratogena. Bendamustina induce aberrazione dei cromosomi ed è mutagena in vivo come in vitro. Bendamustina è risultata cancerogena in studi di lungo termine nei topi femmina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Mannitolo

6.2 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni. La polvere deve essere ricostituita immediatamente dopo l'apertura del flaconcino. Il concentrato ricostituito deve essere immediatamente diluito con soluzione di cloruro di sodio 0,9%. **Soluzione per infusione** Dopo la ricostituzione e la diluizione, la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 3,5 ore a 25°C / 60% RH e per 2 giorni da 2° a 8°C in sacche di polietilene. Da un punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere immediatamente usata. Se non usata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flaconcino nel cartone esterno al fine di proteggerla dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito o diluito, vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro marrone tipo I di 26 ml o 60 ml con tappo di gomma e cappuccio di protezione in alluminio. Il flaconcino da 26 ml contiene 25 mg di bendamustina cloridrato ed è disponibile in confezioni da 5, 10 e 20 flaconcini. Il flaconcino da 60 ml contiene 100 mg di bendamustina cloridrato ed è disponibile in confezioni da 5 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Quando si maneggia Levact deve essere evitata l'inalazione, il contatto con la pelle o il contatto con le mucose (indossare guanti ed abiti di protezione). Parti del corpo contaminate devono essere accuratamente risciacquate con acqua e sapone, gli occhi devono essere risciacquati con soluzione fisiologica salina. Se possibile, si raccomanda di lavorare su speciali banchi da lavoro di sicurezza (flusso laminare) utilizzando foglio assorbente usa-e-getta impermeabile a liquidi. Il personale in gravidanza deve essere escluso dal maneggiare citostatici. La polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituita con acqua per iniezione, diluita con soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e poi somministrata tramite infusione intravenosa. Deve essere usata una tecnica asettica. **1. Ricostituzione** Ricostituire ogni flaconcino di Levact contenente 25 mg di bendamustina cloridrato in 10 ml di acqua per iniezione

agitando la soluzione. Ricostituire ogni flaconcino di Levact contenente 100 mg di bendamustina cloridrato in 40 ml di acqua per iniezione agitando la soluzione. Il concentrato ricostituito contiene 2,5 mg di bendamustina cloridrato per ml ed appare come una soluzione chiara priva di colore. 2. *Diluzione* Appena si ottiene una soluzione chiara (in genere dopo 5-10 minuti) diluire immediatamente la dose totale raccomandata di Levact con soluzione di NaCl 0,9% per produrre un volume finale di circa 500 ml. Levact deve essere diluito con soluzione di NaCl 0,9% e con nessun'altra soluzione iniettabile. 3. *Somministrazione* La soluzione è somministrata tramite infusione intravenosa della durata di 30 - 60 min. I flaconcini sono solo per uso singolo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma GmbH, Postfach 50 01 66, D-80971 München.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040175010/M - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 5 flaconcini in vetro da 25 mg
AIC n. 040175022/M - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 10 flaconcini in vetro da 25 mg
AIC n. 040175034/M - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 20 flaconcini in vetro da 25 mg
AIC n. 040175046/M - "2,5 mg/ml polvere per concentrato per soluzione per infusione" 5 flaconcini in vetro da 100 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2011

Prezzi^{*}:

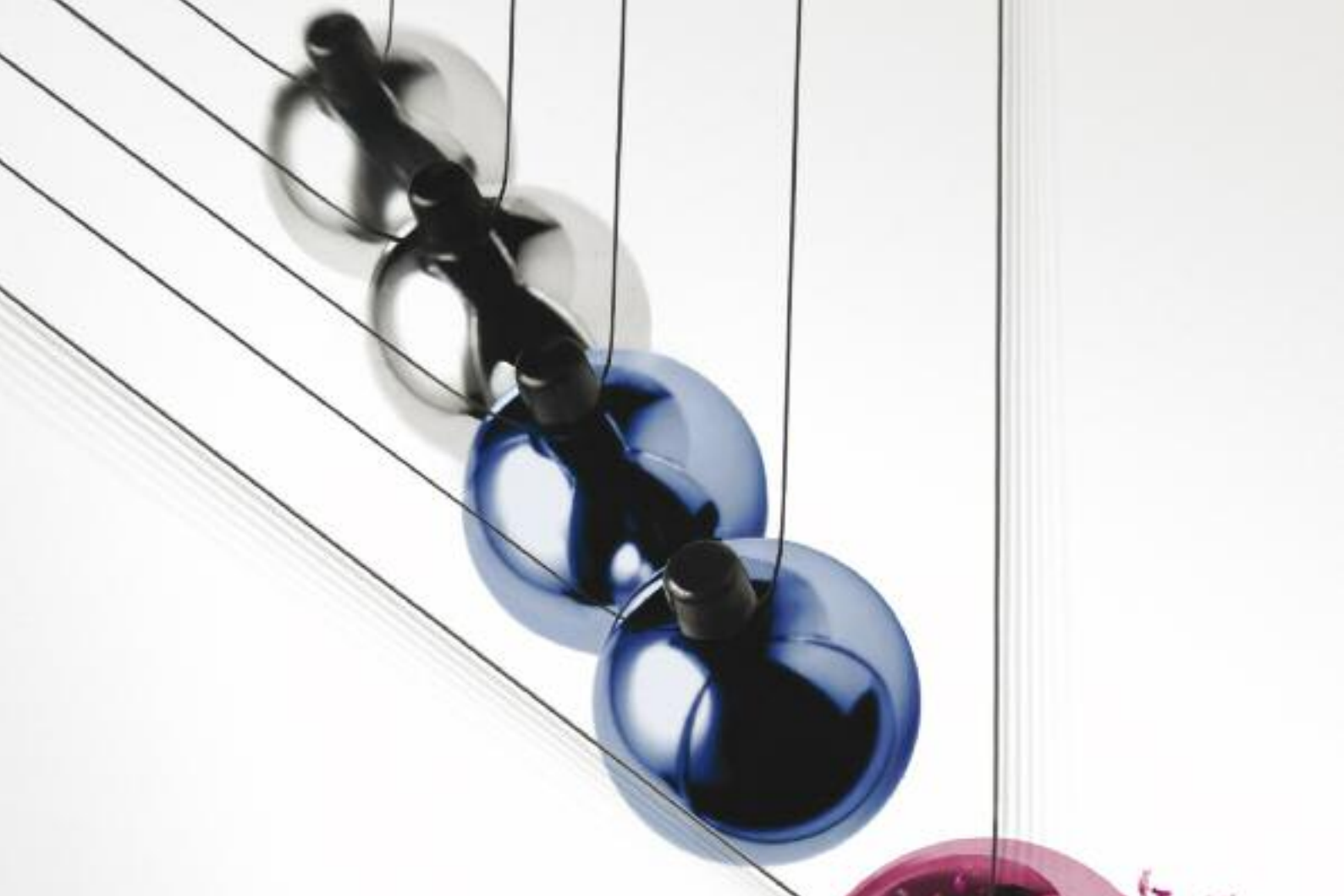
Levact 5 flaconcini da 25mg	Euro 292,42
Levact 20 flaconcini da 25mg	Euro 1.169,67
Levact 5 flaconcini da 100mg	Euro 1.169,67

* Prezzo netto di cessione alle strutture del SSN

Regime di rimborsabilità:

Classe H


bendamustina HCl



***Levact*[®] i.v.**
(bendamustina HCl)

RIASSUNTO
DELLE CARATTERISTICHE
DEL PRODOTTO

il paziente

il paziente

al centro

al centro

il paziente
al centro
del nostro mondo

del nostro mondo

del nostro mondo



www.mundipharma.it