



Terapia immunitaria dell'infezione da *Clostridium difficile*

Nel corso degli ultimi anni si è verificato un notevole aumento della prevalenza dell'infezione da *Clostridium difficile* in Nordamerica e in Europa con la comparsa di epidemie associate alla diffusione della tossina ipervirulenta (B1/NAP1/027). Sono inoltre comparse molte forme cliniche non associate a precedente trattamento antibiotico e forme acquisite non in ospedale, ma nella comunità (Kelly CP, La Mont JT. *Clostridium difficile* - more difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359: 1932). La diffusione di questa tossina ha comportato un incremento degli insuccessi della terapia antibiotica e del numero delle ricorrenze.

Nell'intento di contrastare l'attività di questi nuovi ceppi di *C. difficile*, è stata studiata la possibilità di utilizzare un anticorpo monoclonale umano diretto contro la tossina A (CDA1) e un secondo anticorpo diretto contro la tossina B (CDB1); è noto che mentre la tossina B è essenziale per virulenza, la tossina A può non esserlo (Lyras D, O'Connors JR, Hawarth PM, et al. *Toxin B is essential for virulence of Clostridium difficile*. Nature 2009; 458: 1176).

Sono stati recentemente presentati i risultati di uno studio in fase 2, multicentrico, randomizzato, a doppio cieco sull'uso di questi due anticorpi nella prevenzione secondaria dell'infezione da *C. difficile* (Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. *Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxin*. N Engl J Med 2010; 362: 197). Gli anticorpi sono stati somministrati insieme in un'unica infusione venosa, ciascuno alla dose di 10 mg per kg di peso corporeo, a pazienti con infezione da *C. difficile* sintomatica, che erano in trattamento con metronidazolo o vancomicina, considerando come punto di riferimento primario una ricorrenza dell'infezione, confermata dal la-

boratorio, nel corso di 84 giorni dopo la somministrazione degli anticorpi o del placebo. Sono stati studiati 200 pazienti, 101 del gruppo anticorpi e 99 del gruppo placebo.

È stato osservato che la percentuale delle ricorrenze è stata inferiore nel gruppo anticorpi (7% vs 25%). Tra i pazienti nei quali è stato identificato il ceppo B1/NAP1/027 la percentuale delle ricorrenze è stata dell'8% nel gruppo anticorpi e del 32% nel gruppo placebo; le percentuali di ricorrenze nei pazienti che avevano avuto precedentemente più di una ricorrenza sono state rispettivamente 7% vs 38%. Non è stata notata una differenza significativa nella durata media del ricovero ospedaliero iniziale tra i due gruppi, mentre si è verificato un episodio grave in 18 pazienti del gruppo anticorpi contro 28 pazienti del gruppo placebo.

Gli autori ritengono che l'aggiunta di anticorpi monoclonali umani diretti contro le tossine A e B di *C. difficile* al trattamento con metronidazolo o vancomicina influenzi favorevolmente la storia naturale dell'infezione.

Viene sottolineato che un'unica infusione di anticorpi ha dato luogo a riduzione della percentuale di ricorrenze. È stato peraltro notato che nei confronti dei punti di riferimento secondari (tempo occorrente per la risoluzione della diarrea, numero dei giorni di ricovero per l'episodio iniziale, gravità della diarrea nell'episodio iniziale) i due gruppi di pazienti non hanno mostrato differenze significative.

Gli autori hanno rilevato che, al momento dell'arruolamento nello studio, i pazienti ricoverati erano significativamente più anziani e presentavano un indice di gravità significativamente più elevato rispetto ai pazienti esterni.

È stato segnalato che nei sette pazienti che hanno avuto un ricorrenza nonostante il trattamento con anticorpi, i livelli sierici di anticorpi anti-tossina non sono stati più bassi di quelli dei pazienti dello stesso gruppo che non hanno avuto ricorrenze. Secondo gli autori ciò può essere dovuto a deficit dei meccanismi immunitari locali o sistemici di que-

sti soggetti e anche al fatto che i livelli sierici di anticorpi neutralizzanti possono non sempre corrispondere ad adeguati livelli nella mucosa intestinale.

Gli autori concludono ritenendo che la somministrazione associata di anticorpi monoclonali umani diretti contro CDA1 e CDB1, in aggiunta agli antibiotici, possa ridurre in maniera significativa le ricorrenze dell'infezione da *C. difficile*.

Apnea ostruttiva del sonno e controllo glicemico

Studi epidemiologici e clinici hanno dimostrato che i soggetti con apnea ostruttiva del sonno (OSA, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "Obstructive Sleep Apnea"), anche se non diabetici, presentano anomalie del metabolismo glicidico, comprese insulinoresistenza e ridotta tolleranza glicidica, indipendentemente dal sovrappeso. Inoltre l'OSA è una comorbilità altamente prevalente nei diabetici con diabete di tipo 2 (DM2), soprattutto nei diabetici obesi (Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. *Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2009; 32: 1017).

In un recente studio è stato valutato l'impatto di una OSA non trattata sul livello di emoglobina glicata (HbA1c), che è considerato il più valido indicatore del controllo glicemico, in pazienti con DM2 (Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, et al. *Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 507).

È stata eseguita polisonnografia e misura di HbA1c in 60 consecutivi pazienti ambulatoriali con DM2 dal febbraio 2007 all'agosto 2009.

È stato osservato che 46 su 60 (77%) pazienti avevano una OSA, che, nel 90% dei casi, non era stata precedentemente riconosciuta. A confronto con i pazienti senza OSA, la presenza di OSA, da lieve a moderata e a grave, accresceva il valore medio di HbA1c di 1,49%, 1,93% e 3,69%, rispettivamente.



Ciò indica, oltre alla elevata prevalenza di OSA nei pazienti con DM2, anche una correlazione inversa graduale, tenendo anche conto del sovrappeso e di altre associazioni morbose.

Secondo gli autori questi risultati consentono di ipotizzare che la riduzione della gravità dell'OSA può migliorare il controllo glicemico e che pertanto il trattamento dell'OSA può rappresentare un nuovo metodo non farmacologico di terapia di alcune forme di DM2.

Gli autori richiamano l'attenzione sul fatto che le apnee e le ipopnee ostruttive del sonno sono più frequenti nel corso della fase REM che durante le altre fasi; ciò indica che la prevalenza e la gravità dell'OSA nei pazienti con DM2 possono essere sottostimate quando i tempi di registrazione sono troppo brevi per consentire di registrare sufficiente quantità di sonno REM. Ne consegue la necessità di ottenere registrazioni polisomnografiche più prolungate delle 4 ore comunemente eseguite.

Nella casistica studiata è stata rilevata una netta prevalenza di apnee ostruttive piuttosto che centrali, in contrasto con altri recenti studi nei quali la presenza di DM2 era associata a un significativo incremento di anomalie del respiro in conseguenza di alterazione del controllo centrale del respiro ([Resnick HE, Redline S, Shahar E, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. Diabetes Care 2003; 26: 702](#)). Se verrà confermata la prevalenza delle forme ostruttive su quelle centrali di apnea del sonno nel DM2, ciò indicherà la possibilità di terapie per migliorare l'ostruzione respiratoria, come la pressione positiva e le varie applicazioni, che avranno un positivo effetto anche sul controllo glicemico.

Per quanto concerne i meccanismi con i quali l'OSA può influire sul controllo glicemico, gli autori ricordano l'ipotesi secondo la quale l'intermittente ipossia, l'aumentata attività simpatica, la frammentazione del sonno e la complessiva perdita di sonno possono esplicare

un effetto negativo sull'equilibrio glicemico.

Nel concludere, gli autori ritengono che i risultati ottenuti indichino un ruolo importante dell'identificazione dell'OSA subclinica nei pazienti con DM2 e del suo trattamento, per ottenere un miglioramento del controllo glicemico.

Uso della pentossifillina nella cirrosi epatica avanzata

Nei pazienti con cirrosi, epatite cronica, epatite alcolica acuta e relative complicanze come peritonite batterica spontanea e sindrome epatorenale e nei pazienti con emorragia da varici, la mortalità è associata ad aumentata produzione di citochine proinfiammatorie, che è più intensa nelle forme più gravi. Le citochine causano attivazione dei neutrofili promuovendo danno epatocellulare, insufficienza epatica e *obitus*. Inoltre è stato dimostrato che nella cirrosi è aumentata la produzione di fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) in risposta alla stimolazione da parte dell'endotossina lipopolisaccaride. La pentossifillina, un inibitore della sintesi di TNF α , riduce l'ipertensione portale, attenua il danno epatocellulare da lipopolisaccaride e migliora la steatoepatite non alcolica, prevenendo la sindrome epato-renale e la sindrome epato-polmonare.

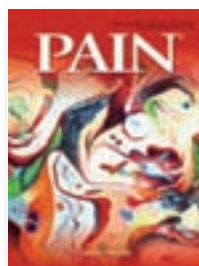
Gli effetti della pentossifillina sulla sopravvivenza di pazienti con cirrosi avanzata e sulla frequenza e gravità delle complicazioni sono stati recentemente studiati in 335 pazienti con cirrosi in fase C secondo Child e Pugh ([Lebrec D, Thabut D, Oberti F, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology 2010; 138: 1755](#)).

È stato osservato che la percentuale di pazienti sopravvissuti 2 e 6 anni non è stata differente tra il gruppo trattato con pentossifillina e quello trattato con placebo. Viene sottolineato che il numero dei soggetti con un carcinoma epatocellulare è stato più alto nel gruppo pla-

cebo e che la differenza nella mortalità è rimasta invariata tra i due gruppi anche dopo esclusione di questi pazienti; ciò indurrebbe a ritenere che la presenza del carcinoma non abbia influito sulla mancanza di effetto della pentossifillina sulla mortalità. Per contro, la percentuale di pazienti senza complicanze (infezioni batteriche, insufficienza renale, encefalopatia epatica, emorragia digestiva) è risultata più alta nel gruppo pentossifillina (a 2 mesi 78,6% vs 63,4%; a 6 mesi 66,8% vs 49,7%). Gli autori ritengono pertanto che la ridotta frequenza di complicanze nei primi 2 mesi dimostri l'efficacia della pentossifillina nel prevenirle.

Nei pazienti con epatite alcolica non è stata osservata una significativa differenza nella mortalità tra il gruppo trattato con pentossifillina e il gruppo placebo. Questi risultati contrastano con quelli di un recente studio che ha indicato una significativa riduzione di mortalità nei pazienti trattati con pentossifillina ([Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000; 119: 1637](#)). Gli autori ritengono che queste differenze possano spiegarsi con la presenza nella loro casistica di soggetti con epatite alcolica che sono stati trattati con corticosteroidi; inoltre, questi differenti risultati inducono a ritenere che la gravità delle condizioni cliniche, come anche il trattamento, possano essere stati differenti e che pertanto siano necessari ulteriori approfondimenti.

Gli autori riconoscono la difficoltà nel fornire spiegazione della mancanza di effetto della pentossifillina sulla mortalità dei pazienti con cirrosi e insufficienza epatica. Al riguardo rimarcano che molti loro pazienti sono deceduti dopo 2 mesi dal ricovero per insufficienza multi-organo o complicazioni epatiche. È pertanto possibile che il trattamento con pentossifillina sia stato troppo breve per esplicare effetto sulle gravi condizioni dei pazienti.



Ciò sarebbe confermato dall'elevato punteggio secondo il Model for End-Stage Liver Disease (**Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patient with end-stage liver disease. Hepatology 2001; 33: 464**).

Gli AA. concludono che la pentossifillina, pur non influenzando significativamente la mortalità dei pazienti con cirrosi, riduce la frequenza delle complicanze a confronto con il placebo. Per quanto riguarda la peritonite batterica ricordano che la pentossifillina previene la translocazione batterica, riducendo la frequenza di questa complicanza. Non sono chiariti i meccanismi con cui la pentossifillina riduce la frequenza dell'insufficienza renale nei cirrotici, ma si ipotizza un effetto sul TNF- α e sulla sua implicazione nella disfunzione renale. La pentossifillina riduce anche il rischio di encefalopatia epatica; la correlazione osservata tra concentrazione sierica di TNF- α e gravità di questa complicanza potrebbe spiegare il ruolo di tale citochina. Contrariamente alle altre complicanze, non è stata notata significativa riduzione delle emorragie gastrointestinali a seguito di terapia con pentossifillina, probabilmente a causa dello scarso numero di casi. La mancata efficacia di questo farmaco sulla sopravvivenza e l'effetto riduttivo sulle complicanze della cirrosi rendono necessari ulteriori studi clinici controllati. La pentossifillina è stata in genere ben tollerata. Soltanto in 7 pazienti il trattamento è stato interrotto per disordini gastrointestinali, già segnalati in letteratura, e in 4 pazienti la terapia è stata continuata a dosi minori, dimostrando probabilmente un effetto dose-dipendente.

Sindrome dolorosa regionale complessa: trattamento con immunoglobuline

La sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS, nell'acronimo d'uso internazionale: "Complex Regional Pain Syndrome") è una condizione dolorosa di solito postrau-

matica localizzata a un arto, precedentemente conosciuta con diversi nomi (distrofia simpatica riflessa, causalgia, atrofia di Sudeck, algodistrofia). Questa sindrome è classificata in tipo 1 e tipo 2 in base all'assenza o alla presenza di danno di nervi. La CRPS è caratterizzata da disfunzione simpatica, sensitiva e motoria e da anomalie cutanee nell'arto interessato e, soprattutto, da intenso dolore, che è il sintomo principale. Negli ultimi anni è stata attratta l'attenzione verso una condizione di attivazione immunologica nell'arto interessato e anche nel *liquor* e nel sangue periferico (**Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT, et al. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. Mediators Inflamm 2002; 11: 47. Uçeyler N, Eberle T, Rolke R, et al. Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. Pain 2007; 132: 195**).

Seguendo questi criteri, sono stati trattati con infusioni venose di immunoglobuline 13 pazienti con CRPS (**Goebel A, Baranowski A, Maurer K, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome. A randomized trial. Ann Intern Med 2010; 152: 152**). I pazienti studiati presentavano una CRPS stabile che durava da 6 a 30 mesi e che interessava un arto precedentemente non interessato dalla sindrome; inoltre i pazienti esaminati erano stati trattati con esito insufficiente: o per mancata riduzione del dolore o per effetti collaterali, con paracetamolo, farmaci antinfiammatori non steroidei, oppioidi, antidepressivi triciclici, gabapentin o pregabalin e fisioterapia; la dose di immunoglobuline è stata di 0,25 g/kg due volte al giorno.

È stato osservato che i pazienti con CRPS refrattaria di lunga durata hanno riferito che la terapia con immunoglobuline endovena ha "notevolmente" ridotto il dolore nei primi 14 giorni di trattamento, migliorando la sintomatologia autonoma nell'arto interessato, a confronto con il trattamento placebo.

Alcuni studi hanno indicato che la CRPS può essere principalmente dovuta a meccanismi di neuroplasticità che si verificano sia a livello spinale che a livello corticale e rappresentano un anomalo adattamento della memoria neuronale, anche senza stimolo doloroso periferico (**Maihöfner G, Handwerker HO, Neundörfer B, et al. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. Neurology 2003; 61: 1707**). Secondo gli autori, un meccanismo immunitario esplica un ruolo importante nel prolungare la sintomatologia dolorosa di questa sindrome, ma non è nota la natura del contributo dell'immunità alla probabile stimolazione centrale. Per quanto concerne il meccanismo autoimmunitario che opera nella patogenesi della CRPS, gli autori ricordano che sono stati segnalati alcuni casi mediati da autoanticorpi prodottisi a seguito di traumi, e ciò conferirebbe sostegno all'utilità delle immunoglobuline in queste condizioni.

Birklein e Sommer (**Birklein F, Sommer C. Intravenous immunoglobulin to fight complex regional pain syndromes: hopes and doubts. Ann Intern Med 2010; 152: 188**) rilevano che la risposta positiva alle immunoglobuline è stata del 20-30%, cioè nei limiti della risposta al placebo; infatti una risposta nettamente positiva è stata osservata soltanto in 3 su 13 pazienti; negli altri: o non vi è stata risposta o questa è stata transitoria. Gli autori ritengono che, al momento attuale, in attesa di ulteriori studi controllati, i dubbi prevalgano su questa terapia che, fra l'altro, comporta un notevole costo.

Prova di amplificazione dell'acido nucleico nello screening dell'infezione da HIV

Prima che gli anticorpi contro il virus dell'immunodeficienza acquisita dell'uomo (HIV) diventino misurabili nel siero, si verifica la replica del virus e la sua diffusione raggiunge il suo massimo nel siero e nelle secrezioni genitali.



In questo periodo i soggetti infettati sono altamente contagiosi e spesso, ciò che è più grave, non ne sono consapevoli. Studi recenti hanno indicato che molti soggetti infetti da HIV ricorrono a misure per ridurre il rischio di diffusione dell'infezione dopo averne preso conoscenza e ciò indica che l'identificazione dell'infezione in questa fase offre la possibilità di prevenirla. Finora sono usati due tipi di prove di screening convenzionali per l'identificazione degli anticorpi anti-HIV e cioè: 1) le prove immunoenzimatiche (EIA) anti-IgG di prima e seconda generazione che mettono in evidenza rispettivamente anticorpi contro un lisato virale e contro peptidi antigene ricombinato o sintetico, e 2) prove di terza generazione EIA anti-IgM e anti-IgG che si avvalgono di una tecnica "sandwich" per identificare isotipi degli anticorpi anti-HIV. Questo terzo tipo di esami consente una identificazione più precoce dell'infezione rispetto alle prove di prima e seconda generazione. L'identificazione dell'antigene p24, quale componente principale della proteina del core di HIV, ha consentito di preparare una prova immunologica di quarta generazione che rivela anticorpi IgM, IgG e antigene p24 anti-HIV e che consente di identificare l'infezione ancora più precocemente dei metodi di terza generazione; questo metodo non è ancora disponibile negli Stati Uniti. Tutte queste prove immunoenzimatiche lasciano ancora aperta una "finestra" – di circa 15-17 giorni – durante la quale si possono avere prove negative nonostante la presenza dell'infezione (Flebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. *Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS* 2003; 17: 1871).

È stato introdotto un nuovo metodo per l'identificazione precoce degli anticorpi anti-HIV basato sull'amplificazione dell'acido nucleico (NAAT: Nucleic Acid Amplification Test), che è in grado di rivelare la presenza dell'RNA di HIV durante la "finestra" immunologica lasciata

aperta dai su citati metodi EIA (Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, et al. *National Heart, Lung and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. N Engl J Med* 2004; 351: 760). Questo metodo rivela anticorpi anti-HIV circa 45 giorni prima del metodo EIA di prima generazione, 32 giorni prima del metodo EIA di seconda generazione, 11 giorni prima del metodo EIA di terza generazione e 6 giorni prima del metodo EIA di quarta generazione.

In un recente studio condotto negli Stati Uniti dal 24 aprile 2006 al 28 marzo 2008 è stato valutato il rendimento del NAAT a confronto con precedenti metodi (Patel P, Mackellar D, Simmonds P, et al. *Detecting acute human immunodeficiency virus infection using 3 different screening immunoassays and nucleic acid amplification testing for human immunodeficiency virus RNA, 2006-2008. Arch Intern Med* 2010; 170:66).

È stato osservato che il metodo NAAT consente di accrescere l'identificazione dei casi di infezione da HIV soprattutto quando sono usati metodi di screening meno selettivi. Tuttavia, quando il confronto è fatto con metodi di terza generazione, l'aumento dei casi identificati è complessivamente del 2,2%. Gli autori ritengono peraltro che questa percentuale può essere più elevata quando lo screening è diretto all'identificazione di soggetti ad alto rischio. Portano ad esempio i risultati ottenuti in un'area a più elevato rischio, nella quale l'aumento dei casi identificati è stato dell'11,99%. I risultati ottenuti indicano che si debbano usare per lo screening i metodi di terza generazione, più sensibili, in mancanza del metodo NAAT: in proposito, a confronto con il metodo di quarta generazione, il metodo NAAT ha dato un aumento di casi di HIV identificati soltanto dello 0,7%, analogamente a quanto osservato in altri studi. Gli Autori ricordano, infine, che i casi non identificati con metodo di quarta generazione hanno una bassa carica

virale ed una fase acuta iniziale molto breve dell'infezione da HIV; pertanto il rendimento del metodo NAAT rispetto al metodo di quarta generazione può essere portato al massimo soltanto in popolazioni ad alta incidenza di infezione, in cui sono più probabili i casi con infezione iniziale. Saranno comunque necessari ulteriori studi su questi punti.

Peptidi natriuretici nella valutazione del rischio cardiovascolare dell'anziano

Negli ultimi anni, nella popolazione generale si è verificata una diminuzione dei decessi per malattie cardiovascolari; tuttavia, oltre l'80% degli eventi fatali si verifica nella popolazione anziana, per la quale sembrano avere minor valore predittivo i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. *Heart disease and stroke statistic – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. Circulation* 2007; 115: e69). Inoltre, nella popolazione anziana sono frequenti forme subcliniche di cardiopatia che comportano un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, compresa l'insufficienza cardiaca (IC).

Per l'identificazione di soggetti anziani a rischio cardiovascolare si ricorre alla misura di biomarcatori che sono utili in aggiunta ad altri indici clinici. Fra questi biomarcatori ha attratto interesse il livello sierico dei peptidi natriuretici (peptide natriuretico B e N-terminale del propeptide natriuretico B [NT-proBNP]) che è stato trovato associato al decorso a lungo termine delle condizioni cardiologiche nella popolazione generale. Sussistono tuttavia alcune controversie sull'addizionale valore prognostico dei peptidi natriuretici rispetto ai tradizionali valori di rischio (Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. *Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N Engl J Med* 2006; 355: 2631).



Recentemente, in una popolazione di anziani esenti da IC, è stato condotto uno studio a lungo termine per valutare l'associazione indipendente del livello sierico di NT-pro BNP con IC di nuova insorgenza e morte cardiovascolare, tenendo presenti le prevalenti comorbidità e i fattori di rischio cardiovascolare (De Filippi CR, Christenson RH, Gottdiener JS, et al. **Dynamic cardiovascular risk assessment in elderly people. The role of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 441**).

Lo studio ha riguardato 2975 soggetti anziani seguiti nell'ambito del Cardiovascular Health Study (CHS) per un periodo medio di 11,9 anni, durante il quale l'incidenza di IC e di morte cardiovascolare è stata del 2,6 per 100 persone/anno e 2,1 per 100 persone/anno, rispettivamente. Il livello sierico di NT-proBNP è stato misurato all'inizio dello studio e successivamente da 2 a 3 anni dopo.

Gli autori hanno osservato che, indipendentemente dall'età, dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare e dai dati elettrocardiografici ed ecocardiografici, il livello sierico di NT-proBNP ha valore predittivo a lungo termine di IC di nuova insorgenza e di morte cardiovascolare in soggetti di età superiore a 65 anni. Gli autori sottolineano che i livelli di NT-proBNP frequentemente si modificano nel tempo, determinando una modificazione del rischio di eventi cardiovascolari, che è concordante con la direzione della variazione del biomarcatore. Pertanto la misura dell'NT-proBNP è particolarmente adatta negli anziani con alta prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare e può riflettere il

contributo al rischio di varie condizioni patologiche, come ischemia, fibrosi, ipertrofia ventricolare e stress emodinamico.

Lo studio insiste particolarmente sul concetto della "dinamicità" del livello di NT-proBNP, le cui fluttuazioni sono in correlazione con le modificazioni del rischio di successivi eventi cardiovascolari, indipendentemente dai valori di partenza e dalle comorbidità. La progressione nel tempo del livello di NT-proBNP è in rapporto con l'evoluzione della cardiopatia subclinica; infatti è stato osservato che anche un aumento di NT-proBNP entro i limiti normali corrisponde a un aumento di rischio, mentre una riduzione di livello traduce una significativa diminuzione del rischio. Questo comportamento può essere dovuto alle differenti patologie che hanno causato l'iniziale aumento e può indicare la possibilità di specifici interventi per ritardare la progressione dalla cardiopatia subclinica all'IC conclamata e all'*obitus*. In conclusione, si ritiene che negli anziani esenti da IC la misura ripetuta del livello di NT-proBNP può consentire di stratificare questa popolazione più correttamente che non un'unica misura del biomarcatore.

Nel commentare questi risultati, Daly et al (Daly MG, Frampton CM, Troughton RW. **Improving risk stratification for heart failure. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 451**) ritengono che il merito di questo studio è quello di avere rimarcato l'importanza di ripetute misure del livello di NT-proBNP nella stratificazione del rischio, confermando il modesto valore prognostico di una singola misura di questo biomarcatore, anche se la misura in serie consenta

un modesto miglioramento nella valutazione del rischio. Secondo Daly et al (*loc cit*) ciò è probabilmente dovuto a vari fattori che influenzano il livello sierico dei peptidi natriuretici, come l'età e la disfunzione renale, e anche alla bassa accuratezza di questo livello nell'indicare una disfunzione sistolica e diastolica (Daniels LB, Maisel AS. **Natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2357**). In proposito, Daly et al (*loc cit*) citano American Heart Association che giudica necessari ulteriori studi per stabilire in maniera definitiva il valore prognostico della misura dei peptidi natriuretici (Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. **Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2009; 119: 2408**). Viene rilevato che il criterio di eseguire ripetute misure dei peptidi natriuretici per la guida della terapia dell'IC è stato oggetto di vari studi, nei quali è interessante notare che negli anziani il livello sierico di questi biomarcatori è influenzato dalle più frequenti comorbidità in queste età. Un altro rilievo concerne il problema su quale sia il più razionale intervallo tra le misure da peptidi natriuretici e quale sia l'intervallo che meglio valga a identificare il rischio di futuri eventi. Gli autori stimano utile l'intervallo di 3 anni, consigliato da De Filippi et al (*loc cit*), quando la frequenza degli eventi è bassa, ma può non identificare eventi quando il rischio è elevato. Si ricorda che la variabilità dei livelli di NT-proBNP è in gran parte attribuibile alla variabilità biologica dei fattori che influenzano la secrezione e la clearance di tali peptidi.