



**Newsletter numero 53 del 01.03.2010**

---

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

---

Sommario

- Inibitori selettivi del reuptake della serotonina e mortalità per cancro al seno in donne in trattamento con tamoxifene: uno studio di coorte basato sulla popolazione
- Venlafaxina rispetto ad altri antidepressivi e rischio di decesso cardiaco improvviso e “near death”: uno studio caso-controllo di tipo nested
- Associazione tra infarto miocardico e stroke e regimi antipertensivi a base di diuretici: uno studio caso-controllo di popolazione
- Statine e rischio di diabete incidente: una metanalisi collaborativa di trial randomizzati
- Percezione del rischio relativo all’uso di medicinali e ad altre fonti di esposizione durante la gravidanza
- Fingolimod nella sclerosi multipla recidivante
- Fingolimod orale nella sclerosi multipla recidivante: un trial controllato vs placebo, lo studio FREEDOMS (*FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis*)
- Fingolimod orale o interferone intramuscolo per la sclerosi multipla recidivante: lo studio TRANSFORMS (*Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*)
- Ulipristal acetato versus levonorgestrel per la contraccezione d’emergenza: un trial randomizzato di non inferiorità e una metanalisi

**Dispositivi medici in evidenza**

- Le coppe protesiche in tantalio e in titanio mostrano risultati simili nella revisione dell’artroplastica dell’anca?
- Rigenerazione delle cellule endoteliali, trombogenicità acuta e adesione o attivazione monocitaria da stent rivestiti da copolimero flourinato o polimero di fosforilcolina

**Inibitori selettivi del reuptake della serotonina e mortalità per cancro al seno in donne in trattamento con tamoxifene: uno studio di coorte basato sulla popolazione**

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e dei Dott. Giulio Giustarini e Marco Tuccori

Tamoxifene, modulatore selettivo dei recettori estrogenici, è utilizzato da circa 30 anni nella terapia del cancro al seno. Il 25% delle pazienti con questa patologia presenta disturbi depressivi.

Il trattamento della depressione con gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) può determinare inibizione del CYP2D6, isoenzima che catalizza l'attivazione del tamoxifene. Non è chiaro se questa inibizione possa avere esiti negativi sulla terapia con tamoxifene.

In questo studio sono stati correlati dati prescrittivi e dati clinici dettagliati di pazienti selezionati da un ampio registro oncologico basato sulla popolazione e da altre banche dati sanitarie con l'obiettivo di valutare le conseguenze cliniche della potenziale interazione tra SSRI e tamoxifene.

Lo studio, retrospettivo di coorte basato sulla popolazione, è stato condotto in pazienti di sesso femminile residenti in Ontario (Canada), di età  $\geq 66$  anni che avevano iniziato il trattamento con tamoxifene tra il 1993 e il 2005. Sono stati valutati i dati di prescrizione informatizzati dell'Ontario Public Drug Benefit Program, che contiene tutte le prescrizioni mediche dispensate a tutti i residenti in Ontario con età  $\geq 65$ . Le donne con cancro al seno sono state identificate tramite l'Ontario Cancer Registry, un registro oncologico basato sulla popolazione, il quale contiene dati di malattia, informazioni sulle dimissioni ospedaliere e certificati di morte dei pazienti con diagnosi di cancro. Per identificare i ricoveri ospedalieri è stato utilizzato il registro del Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract, che contiene informazioni cliniche e demografiche sui ricoveri ospedalieri.

La coorte identificata era costituita dai "nuovi trattati" con tamoxifene (definiti dall'assenza di prescrizione di tamoxifene negli anni precedenti) per i quali è stata determinata la durata totale del trattamento aggregando i giorni di terapia coperti da tutte le prescrizioni di tamoxifene ricevute. L'analisi è stata ristretta alle donne per le quali le dispensazioni di tamoxifene coprivano almeno l'80% dei giorni compresi tra la prima e l'ultima prescrizione del farmaco e alle pazienti con una singola co-prescrizione di SSRI (paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina, venlafaxina). Per scopi analitici la data indice è stata definita come la data nella quale tamoxifene era stato dispensato per l'ultima volta più ulteriori 60 giorni.

Nell'analisi primaria, le pazienti sono state seguite dalla data indice fino al decesso per cancro al seno o fino alla fine del periodo di studio (Dicembre 2007). Un'analisi secondaria ha considerato il decesso per ogni causa. Poiché è stato previsto che le conseguenze dell'inibizione del CYP2D6 durante la terapia con tamoxifene avrebbero potuto essere ritardate, sono state escluse le pazienti che hanno modificato la terapia, passando da un SSRI ad un altro.

L'outcome primario era rappresentato dal decesso per cancro al seno. Per ciascun SSRI è stato stimato l'Hazard Ratio (HR) con il 95% CI associato all'aumento della proporzione di co-prescrizione dello SSRI con tamoxifene.

Il modello di regressione è stato aggiustato per età, anno in cui è stato iniziato il trattamento con tamoxifene, tempo di trattamento in relazione alla data di diagnosi di cancro, stato socioeconomico, comorbidità nell'anno precedente la fine del trattamento con tamoxifene e co-prescrizione di altri inibitori CYP2D6 (bupropione, chinidina, tioridazina, amiodarone, cimetidina o cloroquina).

Sono state identificate 24.430 pazienti con età  $\geq 66$  anni che hanno iniziato il trattamento con tamoxifene durante il periodo di studio di 13 anni. Di queste, 7489 (30.6%) hanno ricevuto almeno un farmaco antidepressivo durante il trattamento con tamoxifene.

L'analisi primaria ha incluso 2430 donne trattate con tamoxifene e un singolo SSRI. Durante il follow-up medio di 2.38 anni, il 44,2% delle pazienti sono decedute (n=1074) per un totale di 374 casi di cancro al seno (15.4%). Dopo aggiustamento per potenziali fattori di confondimento,

l'incremento assoluto del 25%, 50% e 75% della proporzione di tempo durante il quale i trattamenti con tamoxifene e con paroxetina si sovrapponevano sono stati associati rispettivamente ad un aumento del 24%, 54% e 91% della mortalità per cancro al seno e della mortalità da tutte le cause del 13%, 28% e 46%, rispettivamente ( $p < 0.05$  per ogni confronto).

Con gli altri antidepressivi, invece, non è stato osservato un aumento della mortalità per cancro al seno.

In termini assoluti, è stato stimato che l'uso concomitante di paroxetina per un periodo pari al 41% di quello del trattamento con tamoxifene potrebbe risultare in 1 decesso per cancro al seno in più entro 5 anni dalla sospensione di tamoxifene ogni 19.7 donne trattate (95% CI 12.5-46.3).

L'uso di paroxetina durante il trattamento con tamoxifene è stato associato ad un aumento della mortalità per cancro al seno proporzionale alla durata dell'uso combinato dei due farmaci.

I risultati ottenuti in questo studio suggeriscono che la scelta di un trattamento antidepressivo rispetto ad un altro può influire in maniera significativa sulla sopravvivenza di pazienti in trattamento con tamoxifene.

Questa osservazione è sostenuta dal ruolo chiave del CYP2D6 nell'attivazione metabolica di tamoxifene e sottolinea un'interazione che è estremamente comune, ampiamente sottostimata e assolutamente evitabile.

Quando si rende necessaria una co-prescrizione di tamoxifene con un antidepressivo, dovrebbero essere preferiti farmaci che non inibiscono o inibiscono in maniera trascurabile l'attività del CYP2D6.

I risultati ottenuti nello studio sono stati commentati in un editoriale. Le caratteristiche di inibitore potente del CYP2D6 di paroxetina rendono i risultati ottenuti in questo studio in qualche modo attesi ma confermati per la prima volta dal punto di vista clinico. Studi osservazionali precedenti che avevano valutato l'aumento di rischio di recidiva di cancro al seno in pazienti trattate con tamoxifene e inibitori del CYP2D6, non avevano prodotto risultati a sostegno di questa ipotesi probabilmente perché non dotati di potenza statistica sufficiente o avevano considerato deboli inibitori del CYP2D6.

Lo spostamento della terapia verso antidepressivi inibitori deboli del CYP2D6 dovrebbe essere considerato nelle pazienti in terapia con tamoxifene e paroxetina o fluoxetina. Nella remota eventualità di pazienti che non presentano una buona tollerabilità nei confronti di altri SSRI, potrebbe essere utile valutare la possibilità di passare da tamoxifene ad un inibitore dell'aromatasi. È importante sottolineare che i risultati dello studio non giustificano brusche interruzioni della terapia antidepressiva con paroxetina o fluoxetina. I potenziali benefici a lungo termine dell'interruzione del loro uso non sono ancora valutabili a fronte di possibili eventi avversi da una brusca sospensione del trattamento con SSRI (es. recidiva di depressione maggiore).

Dallo studio emerge che l'uso concomitante di fluoxetina, un potente inibitore del CYP2D6, non è associato ad un aumento della mortalità per cancro al seno. Secondo gli autori ciò potrebbe dipendere dal numero ridotto di pazienti trattate con fluoxetina suggerendo che gli effetti sull'uso concomitante di fluoxetina e tamoxifene necessitano di ulteriori studi.

È necessario, inoltre, che tali risultati vengano riprodotti su altre popolazioni perché questo studio non permette di escludere con sicurezza fattori di confondimento quali altri farmaci, gravità della malattia o comorbidità.

Attualmente le schede tecniche delle specialità medicinali contenenti tamoxifene e paroxetina, di più produttori e in Paesi diversi, non riportano questa interazione. È necessario quindi promuovere l'informazione sull'interazione paroxetina-tamoxifene presso medici e farmacisti e favorire l'armonizzazione delle schede tecniche dei prodotti.

**Parole chiave:** cancro al seno, tamoxifene/paroxetina, studio di coorte.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori hanno prestato consulenze per svariate aziende farmaceutiche. Uno degli autori dell'editoriale dichiara di aver ricevuto compensi per consulenze da Sanofi-Aventis.

#### Riferimenti bibliografici

Kelly CM et al. Selective serotonin reuptake inhibitor and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: c693.

Andersohn F, Willich SN. Interaction of serotonin reuptake inhibitors with tamoxifen. *BMJ* 2010; 340: c783.

### Venlafaxina rispetto ad altri antidepressivi e rischio di decesso cardiaco improvviso e "near death": uno studio caso-controllo di tipo nested

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

La sicurezza dell'utilizzo degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) così come della più recente venlafaxina (un inibitore della ricaptazione di serotonina e noradrenalina, SNRI), è stata oggetto di un ampio dibattito. Sebbene l'attenzione maggiore fosse focalizzata sulla valutazione dell'aumento del rischio di suicidio associato all'utilizzo di questi farmaci, tre studi osservazionali condotti nel Regno Unito hanno riportato un incremento dell'incidenza di overdose fatali da venlafaxina rispetto agli SSRI.

Il meccanismo secondo cui l'overdose di venlafaxina provoca il decesso non è stato ben stabilito. Una delle ipotesi è che questo farmaco promuova l'insorgenza di tachiaritmie ventricolari emodinamicamente significative attraverso un effetto sui canali ionici che promuovono il prolungamento dell'intervallo QT e/o del QRS. Un altro meccanismo mediante il quale la venlafaxina può promuovere aritmie è la precipitazione di un'ischemia cardiaca dal momento che il farmaco determina un incremento dei valori pressori e della frequenza cardiaca.

Questa presupposta cardiotossicità della venlafaxina ha fatto sì che nel 2004, in Gran Bretagna, venissero attuate delle misure restrittive limitandone la prescrizione solo ai medici specialisti e controindicandone l'impiego nei pazienti con cardiopatie, squilibrio elettrolitico o con ipertensione. Queste restrizioni sono state riviste nel 2006 limitando la controindicazione solo per i pazienti ad alto rischio di aritmia ventricolare o con ipertensione arteriosa non controllata; venlafaxina, tranne che ad alte dosi, poteva essere nuovamente prescritta dai non specialisti.

Obiettivo di questo studio caso-controllo era stabilire l'effettivo aumento del rischio di decesso cardiaco improvviso o di near death correlato all'utilizzo di venlafaxina rispetto all'impiego di fluoxetina, citalopram o dosulepina in pazienti in trattamento per depressione o ansia.

I casi ed i controlli sono stati selezionati in una coorte di pazienti ottenuta dall'United Kingdom General Practice Database (GPRD), un database contenente informazioni cliniche di più di 35 milioni di anni/persona raccolte a partire dal 1987.

I nuovi utilizzatori erano pazienti di età compresa tra i 19 e gli 89 anni che avevano assunto venlafaxina, fluoxetina, citalopram o dosulepina a partire dal 1 gennaio 1995 al febbraio 2005 e che avevano ricevuto una diagnosi di ansia o depressione. I soggetti non dovevano avere avuto prescrizioni di antidepressivi nell'anno precedente l'arruolamento.

Sono stati esclusi i pazienti con storia di tachiaritmie ventricolari pericolose per la vita, cardioversione, arresto cardiaco, impianto di un defibrillatore cardiaco, disturbi di conduzione congeniti, cardiomiopatia avanzata (ipertrofica o dilatativa).

L'end point composito di morte cardiaca improvvisa e di near death era definito dalla presenza di tachiaritmie ventricolari pericolose per la vita tipiche delle coronaropatie o di altre cardiopatie strutturali. L'outcome di near death consisteva in tachiaritmie ben documentate e supportate da sintomi di presincope o di sincope prima o durante l'evento e/o la necessità di cardioversione.

Ad ogni caso sono stati associati 30 controlli in funzione di data di ingresso nella coorte, età, sesso ed indicazione terapeutica. La coorte finale comprendeva 207.384 pazienti con un'età media di 46 anni, trattati per la prima volta con venlafaxina, citalopram, fluoxetina o dosulepina e che hanno proseguito il trattamento per un periodo di 7,8 anni in media e con un follow-up di 3,3 anni. La diagnosi associata alla prescrizione di antidepressivi era depressione nell'84% dei casi e disturbo d'ansia nel 16%.

Il tasso totale di morte cardiaca improvvisa o di pre-morte è risultato di 8.21/10.000 anni persona. Tra i casi vi era una prevalenza maggiore di fumatori, di abuso di alcol, di tentati suicidi nonostante non vi fossero differenze in termini di severità della depressione. L'impiego della venlafaxina non è stato associato ad un aumento dell'outcome rispetto a fluoxetina, citalopram e dosulepina.

I limiti di questo studio consistono nel non poter utilizzare una definizione standardizzata di morte improvvisa di origine cardiaca (sia per il mancato accesso a tutte le informazioni cliniche del paziente sia per la difficoltà nell'ottenere notizie cliniche precise dall'intervista dei parenti dei pazienti deceduti), la mancata certezza del verificarsi di una tachiaritmia ventricolare prima del decesso, il fatto che sebbene l'analisi sia stata aggiustata tenendo conto dei potenziali fattori di rischio per arresto cardiaco questo aggiustamento poteva essere incompleto (per esempio non considerando la gravità del fattore di rischio oltre che la sua presenza). Inoltre non si possono escludere errate valutazioni dovute all'esposizione al farmaco variabile in funzione della molecola presa in esame (es. maggiore incidenza di sospensione della terapia con venlafaxina rispetto ad altri SSRI a causa degli effetti collaterali).

Questo ampio studio in pazienti con diagnosi di disturbo d'ansia o di depressione ha dimostrato che l'utilizzo di venlafaxina non è associato ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari fatali o di arresto cardiaco rispetto a citalopram, fluoxetina o dosulepina.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla ditta produttrice di venlafaxina della quale uno degli autori è dipendente. Gli altri autori presentano diversi conflitti di interesse.

**Parole chiave:** venlafaxina, morte cardiaca improvvisa, studio caso-controllo.

#### Riferimento bibliografico

Martinez C et al. Use of venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c249.

### Associazione tra infarto miocardico e stroke e regimi antipertensivi a base di diuretici: uno studio caso-controllo di popolazione

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'ipertensione non trattata è fortemente associata ad infarto miocardico, stroke e scompenso cardiaco. Sulla base dei risultati di studi clinici e metanalisi, diverse linee guida raccomandano l'uso di basse dosi di diuretici sia come monoterapia che in associazione.

Tuttavia, non è noto quale sia il farmaco di seconda linea migliore nella prevenzione delle malattie cardiovascolari in pazienti trattati con basse dosi di diuretici e che hanno bisogno di un trattamento aggiuntivo per ottenere un adeguato controllo pressorio.

In mancanza di un trial clinico ad hoc, è stato condotto uno studio caso-controllo per valutare l'associazione con infarto miocardico e stroke di diversi regimi terapeutici di uso comune: diuretici+beta-bloccanti (BB), diuretici+ACE-inibitori (ACE-I) o antagonisti del recettore

dell'angiotensina II (angiotensin receptor blockers, ARB) e diuretici+calcio-antagonisti (calcium channel blockers, CCB).

I partecipanti sono stati identificati fra i pazienti arruolati nel Group Health Cooperative. I casi erano soggetti di 30-79 anni con ipertensione trattata farmacologicamente e diagnosi di infarto miocardico fatale o non fatale nel periodo gennaio 1989-dicembre 2005 o di stroke fatale o non fatale nel periodo luglio 1989-dicembre 2005. Sono stati esclusi i pazienti con infarto o stroke che erano complicazioni di condizioni mediche o chirurgiche. I controlli erano sempre ipertesi sottoposti a trattamento farmacologico e rispondevano agli stessi criteri dei casi, ma non avevano avuto infarto miocardico o stroke.

Sono stati esclusi anche i pazienti con scompenso cardiaco, coronaropatia manifesta, diabete o malattia renale cronica.

Sono stati identificati 1305 pazienti (211 avevano avuto un primo infarto, 142 un primo episodio di stroke e 952 controlli), di cui 629 trattati con diuretici+BB, 273 con diuretici +CCB e 403 con diuretici+ACE-I o ARB.

I criteri di esclusione volti a minimizzare la possibilità di confondimento per indicazione hanno portato a selezionare una popolazione a rischio relativamente basso di malattie cardiovascolari.

Rispetto al trattamento con diuretici+BB, quello con diuretici+CCB è stato associato ad un rischio maggiore di infarto miocardico (OR 1,93; 95% CI 1,34-2,77), anche dopo aggiustamento per età, sesso, data indice, abitudine al fumo e colesterolemia totale (OR 1,98; 1,37-2,87).

Il rischio di stroke era simile per entrambi i trattamenti (OR aggiustato 1,02; 0,63-1,64). Un aumento del rischio di infarto miocardico è stato osservato anche quando la terapia diuretica si limitava ai tiazidici (OR 2,08; 1,41-3,09) e quando venivano esclusi i pazienti con data indice anteriore al 1994 (OR 1,95; 1,24-3,08).

Il trattamento con diuretici+ACE-I o ARB avrebbe potuto essere stato associato ad un rischio più basso di infarto miocardico e stroke rispetto alla terapia con diuretici+BB (infarto: OR 0,76; 0,52-1,11; stroke: OR 0,71; 0,46-1,10); tuttavia, non è possibile escludere che tale associazione sia stata dovuta al caso. La differenza nel rischio di stroke tra i 2 regimi terapeutici era più marcata quando l'analisi veniva limitata allo stroke ischemico (OR 0,56; 0,33-0,96).

Tra i pazienti trattati con diuretici+CCB, il rischio stimato di infarto miocardico aumentava all'aumentare della dose di CCB (OR a dose bassa 1,53; 0,82-2,87; OR a dose alta 2,19; 1,12-4,27), mentre nei pazienti trattati con ACE-I o ARB il rischio stimato di infarto miocardico si riduceva all'aumentare della dose di ACE-I o ARB (OR a dose bassa 1,56; 0,77-3,16; OR a dose alta 0,61; 0,34-1,10).

Limitando l'analisi ai farmaci più utilizzati per ogni classe, è stato osservato che, rispetto all'associazione diuretici+atenololo, l'uso di diuretici più uno dei due CCB più prescritti si associava ad un aumento del rischio di infarto miocardico (verapamil: OR 2,24; 1,33-3,77; felodipina: OR 2,38; 1,16-4,89).

L'uso di diuretici+lisinopril avrebbe potuto essere associato ad un ridotto rischio di stroke (OR 0,64; 0,39-1,05) e di infarto miocardico (OR 0,81; 0,54-1,22), ma entrambe le stime non sono risultate significative.

Nei sottogruppi definiti per età, sesso, glicemia, pressione sistolica pretrattamento, pressione sistolica trattata e durata dell'ipertensione, il rischio relativo di infarto miocardico legato all'uso di diuretici+CCB rispetto a diuretici+BB era simile per tutti i parametri considerati ad eccezione della durata dell'ipertensione, in quanto l'associazione era limitata alla durata più breve rispetto a quella media ( $p=0,01$ ). Il rischio di stroke era simile in tutti i sottogruppi sia per i trattati con

diuretici+CCB che per i trattati con diuretici+BB. Simile tra i sottogruppi era anche il rischio di infarto miocardico e stroke nei trattati con diuretici+ACE-I o ARB.

I punti di forza di questo studio consistono in: popolazione studiata, completezza dell'identificazione dei casi, validazione della diagnosi, accertamento di diversi potenziali fattori di confondimento ed impiego del database del Group Health per ottenere dati confrontabili sulle terapie antipertensive sia per i casi che per i controlli.

Tuttavia, è importante sottolineare che si tratta di uno studio osservazionale, privo quindi della distribuzione random dei trattamenti, basato sulla misurazione di alcuni parametri (pressione arteriosa ed altre covariate), suscettibile di errori. È inoltre possibile un residuo fattore di confondimento per indicazione dato dalla presenza di comorbidità, come la broncopneumopatia cronica ostruttiva che limita la prescrizione di BB. Infine, quasi il 90% dei pazienti era caucasica, limitando di conseguenza l'applicazione dei risultati ad altre etnie.

Secondo questo studio caso-controllo condotto su pazienti a rischio relativamente basso, l'uso di diuretici+CCB si associa ad un rischio maggiore di infarto miocardico rispetto alle associazioni diuretici+BB o diuretici +ACE-I o ARB.

Questi risultati supportano le linee guida del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), che non raccomandano l'associazione diuretici+CCB.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato in parte finanziato da grant ricevuti dal National Heart, Lung, and Blood Institute.

**Parole chiave:** diuretici, infarto miocardico, stroke, studio caso-controllo.

#### Riferimento bibliografico

Bogel-Megiddo I et al. Myocardial infarction and stroke associated with diuretic based two drug antihypertensive regimens: population based case-control study. *BMJ* 2010; 340: c103; doi:10.1136/bmj.c103.

### Statine e rischio di diabete incidente: una metanalisi collaborativa di trial randomizzati

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

La terapia con statine è efficace nella riduzione degli eventi cardiovascolari ed è in genere considerata sicura e ben tollerata. Sulla base dei risultati di alcuni trial clinici randomizzati controllati verso placebo, tuttavia, sono emerse preoccupazioni sul rischio di insorgenza di diabete mellito in pazienti trattati con statine. Per risolvere questa incertezza, è stata effettuata una metanalisi (cui ha partecipato anche un gruppo italiano, Consorzio Mario Negri Sud) di tutti i dati disponibili, pubblicati e non, provenienti da trial randomizzati controllati verso placebo o terapia standard.

In seguito ad una ricerca sulle banche dati Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials degli RCT pubblicati tra il 1994 ed il 2009, sono stati selezionati gli studi disegnati con l'obiettivo di determinare l'effetto delle statine su misure di esito cardiovascolare in individui stabili.

Sono stati esclusi i trial che confrontavano diverse statine o differenti dosaggi della stessa statina, quelli condotti in pazienti diabetici o che avessero subito trapianti d'organo, gli studi che utilizzavano end point surrogati per patologie cardiovascolari o quelli che avevano reclutato  $\leq 1000$  pazienti. Inoltre, non sono stati considerati gli studi con follow-up medio  $\leq 1$  anno. Sono stati contattati gli autori di 9 trial relativamente a dati non pubblicati su casi di diabete incidente. Sono stati ottenuti ed inclusi i dati relativi a 6 di questi studi.

Sono stati identificati 13 trial clinici sulle statine che includevano un campione di 91.140 pazienti non diabetici, di cui 4278 avevano sviluppato diabete di nuova insorgenza.(2226 randomizzati a statine e 2052 al controllo) in un periodo medio di follow-up di 4 anni.

La frequenza dell'evento variava in maniera sostanziale nei diversi trial. Dei 13 studi, due mostravano un'associazione positiva tra la terapia con statine e l'incidenza di diabete.

Dall'analisi combinata sono stati identificati 174 casi in più di diabete incidente nei gruppi trattati con statine rispetto a quelli individuati nei gruppi randomizzati a placebo o a terapie standard, che si traducevano in un incremento del 9% dello sviluppo del diabete durante il periodo di follow-up (OR 1,09; 95% CI 1,02-1,17), con una bassa eterogeneità tra i trial.

In termini assoluti, si otteneva 1 caso addizionale di diabete ogni 255 pazienti (150-852) in terapia con statine per 4 anni (12-23 casi per 1000 anni-persona nei trattati con statine e 11-25 casi per 1000 anni-persona nel gruppo controllo).

Analogamente all'analisi principale, considerando esclusivamente i trial controllati verso placebo il rischio di diabete incidente rimaneva più alto nei trattati con statine rispetto ai controlli (OR 1,10; 1,01-1,20, n=75.507). L'associazione si indeboliva lievemente quando si analizzavano solo i trial che utilizzavano misurazioni rapide del glucosio (OR 1,07; 0,97-1,17), probabilmente a causa della perdita di potere statistico. Non sono state evidenziate differenze tra le varie statine in termini di rischio di diabete. Le statine lipofile (OR 1,10; 0,99-1,22) e quelle idrofile (OR 1,08; 0,98-1,20) sono state associate a rischi sovrapponibili.

L'analisi di meta-regressione ha mostrato che il rischio di comparsa del diabete con le statine era più alto negli studi che includevano i pazienti più anziani, ma l'indice di massa corporea e le percentuali di variazione dei livelli di colesterolo-LDL non risultavano fattori incidenti sulla variazione residua del rischio.

Gli autori riconoscono alcuni limiti della metanalisi. È possibile che l'evidenza di un aumento di rischio di diabete incidente con le statine sia casuale ed attribuibile a fattori di confondimento residui non ancora individuati. Inoltre, la metanalisi è stata effettuata su dati riassuntivi che richiederebbero un ulteriore approfondimento. Il metodo di diagnosi del diabete variava tra i diversi trial, dando origine ad una variazione dei tassi di incidenza corrispondenti. Infine, alcuni fattori basali dei pazienti sono stati estrapolati dalle intere coorti, quando i dati specifici dei pazienti non diabetici non erano disponibili. Gli autori raccomandano di introdurre l'incidenza di diabete tra gli end point secondari dei futuri trial clinici delle statine e nei follow-up a lungo termine di trial già avviati.

In conclusione, la terapia con statine è stata associata ad un lieve aumento del rischio di insorgenza di diabete rispetto ad altre terapie standard o al non trattamento.

Il rischio è comunque basso sia in termini assoluti che quando confrontato alla riduzione negli eventi coronarici.

L'uso di statine nella pratica clinica non dovrebbe quindi subire variazioni nei pazienti con rischio cardiovascolare moderato-alto o preesistente patologia cardiovascolare.

Nell'editoriale di accompagnamento alla metanalisi, viene affrontato il tema del bilanciamento tra i benefici delle statine e l'emergente rischio di diabete. Il potenziale effetto diabetogeno delle statine sembra paradossale, alla luce dell'evidenza di riduzione degli eventi cardiovascolari da parte di questi farmaci nei pazienti diabetici.

Bisognerebbe inoltre considerare che svariati farmaci ad uso cardiovascolare (es. diuretici tiazidici, beta-bloccanti, niacina) sono stati associati ad un aumento del rischio di comparsa del diabete. Infine, il vantaggio nella prevenzione degli eventi vascolari totali rispetto al rischio di diabete è stato valutato in un rapporto di 9:1 a favore del beneficio cardiovascolare. Nonostante ciò, il nuovo



rischio identificato necessita di un monitoraggio e, di conseguenza, in aggiunta al monitoraggio periodico dei parametri di funzionalità epatica e della creatina chinasi, sembrerebbe ragionevole introdurre il glucosio nei test da effettuare nei pazienti anziani.

In conclusione, sebbene sia stato individuato un nuovo rischio con le statine, questo rischio sembra basso ed è ampiamente superato dai benefici correlati a questa classe di farmaci.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti per la ricerca da alcune ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** statine, diabete, metanalisi.

#### Riferimenti bibliografici

Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010; doi:10.1016/S0140-6736(09)61965-6.

Cannon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk-diabetes. Lancet. 2010; doi:10.1016/S0140-6736(10)60234-6.

### Percezione del rischio relativo all'uso di medicinali e ad altre fonti di esposizione durante la gravidanza

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

La percezione del rischio durante la gravidanza e l'allattamento può influenzare la decisione di assumere o meno un farmaco, soprattutto nel caso dei medicinali da banco (OTC, over-the-counter).

L'obiettivo principale di questo studio è stato valutare la percezione del rischio di farmaci molto noti e di altre fonti di esposizione da parte delle donne in gravidanza o in corso di allattamento, e verificare se la percezione del rischio era associata a caratteristiche socio-demografiche e se era influenzata dal consumo individuale durante la gravidanza.

L'obiettivo secondario era capire quali fonti di informazione sulla sicurezza venivano comunemente utilizzate dalle donne in gravidanza.

Lo studio si è basato sulla compilazione anonima di un questionario elaborato e fruibile mediante il sito internet dell'Università di Oslo e attraverso altri 4 siti utilizzati dalle donne in gravidanza e dalle madri. Il questionario era disponibile per un periodo di 5 settimane (16 settembre-25 ottobre 2008).

Sono state incluse le donne in stato di gravidanza e le madri di un bambino di età inferiore ai 5 anni.

Per stimare la percezione del rischio al basale è stato posto il seguente quesito a risposta aperta "in una popolazione sana di donne in gravidanza che vivono in un ambiente sano quanti bambini nascono con una malformazione congenita?". Il rischio basale era definito come un rischio di malformazioni  $\leq 5\%$ . La scala numerica di valutazione della percezione del rischio teratogeno variava da 0 (nessun rischio per il feto) a 10 (malformazione del feto dopo ogni esposizione). Sono stati inclusi 17 farmaci, alimenti, prodotti chimici e radiazioni.

I farmaci e le classi terapeutiche considerate sono state: paracetamolo, penicilline, antiacidi, antiemetici in gravidanza, antidepressivi, sedativi/ansiolitici e talidomide. Per ogni farmaco è stato utilizzato il nome della specialità medicinale, perché maggiormente noto rispetto alla denominazione comune internazionale.

Le altre fonti di esposizione includevano erbe medicinali, alimenti, stili di vita (fumo di sigaretta, uso di alcol prima e durante il primo trimestre), esposizione ai raggi X dal dentista, prodotti chimici per la pulizia domestica e tinture per capelli.

È stato definito che tutte le esposizioni, tranne la talidomide (rischio di malformazioni congenite 10-40%), presentavano un rischio di malformazioni  $\leq 5\%$ . Altre sostanze considerate rischiose in gravidanza erano: nicotina (rischio di riduzione della crescita del feto), alcol (rischio di difetti del feto), formaggio con venature blu e pesce fermentato (in genere non raccomandati a causa del piccolo rischio per il feto di contrarre la listeriosi).

Un totale di 1.793 donne (98,2% delle donne che hanno completato il questionario) sono state considerate eleggibili; di queste, 1.548 (87,5%) hanno stimato correttamente il rischio generale di malformazione  $\leq 5\%$ . Solo 54 donne (3,1%) ritenevano che il rischio fosse superiore al 10%.

Il rischio più alto è stato attribuito al fumo di sigaretta, al consumo di alcol durante il primo trimestre, ai sedativi/ansiolitici, agli antidepressivi e alla talidomide.

La percezione del rischio era simile tra le donne in gravidanza e le madri. I fattori associati in modo significativo ad una maggiore percezione del rischio dei farmaci erano la prima gravidanza, l'età più adulta, un maggiore livello di istruzione e la scelta di non utilizzare farmaci durante la gravidanza. Per quanto riguarda le altre fonti di esposizione significativamente associate ad una maggiore percezione del rischio, vi erano l'uso di alcol dopo avere saputo di essere in gravidanza, il fumo di sigaretta durante la gravidanza, scegliere di non utilizzare un farmaco durante la gravidanza e essere primipare.

Sotto-analisi hanno rivelato un'associazione tra gli stili di vita e la percezione del rischio: donne che avevano assunto alcool dopo aver saputo di essere in stato di gravidanza avevano un punteggio significativamente più basso della percezione del rischio per il consumo di alcol al momento del concepimento, durante il primo trimestre e per il fumo di sigaretta in gravidanza rispetto alle donne che non avevano assunto alcool dopo una gravidanza confermata. Inoltre, le donne che avevano fumato durante la gravidanza presentavano punteggi significativamente più bassi.

La maggior parte delle donne (83,9%) ha riferito di aver assunto farmaci durante la gravidanza. I farmaci più comuni erano paracetamolo, penicilline e antiacidi. Tuttavia, molte donne (69,4%) avevano anche riferito di aver scelto di non assumere farmaci perché erano in stato di gravidanza: la motivazione più comune era il timore di danneggiare il feto.

In totale, 1.373 donne (76,6%) hanno dichiarato di aver bisogno di informazioni sulla sicurezza dei farmaci durante la gravidanza. Tra queste donne, le fonti di informazione più comunemente usate erano il medico, i foglietti illustrativi e la farmacia. Nel 24,8% dei casi, quando si utilizzavano più fonti di informazione, è stato riportato che le informazioni erano conflittuali. La conseguenza era, nella maggior parte delle donne, la decisione di non utilizzare il farmaco, seguita dalla scelta di usare un'unica fonte di informazione o di selezionarne una nuova.

I risultati di questo studio rilevano che le donne sovrastimano i rischi dei farmaci e di altre fonti di esposizione durante la gravidanza e che vi è la necessità di promuovere un'informazione basata sulle evidenze in questa popolazione. Ciò determinerebbe la riduzione dell'ansia e la promozione di un uso sicuro e più razionale dei farmaci durante la gravidanza.

**Parole chiave:** gravidanza, rischio teratogeno, questionario.

#### Riferimento bibliografico

Nordeng H et al. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66: 207-14.

**Fingolimod nella sclerosi multipla recidivante**

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Fingolimod (FTY720) è un derivato sintetico della miriocina, un metabolita del fungo *Isaria sinclairii*. Sebbene i suoi effetti immunosoppressivi siano noti da più di un decennio, il suo meccanismo molecolare è stato chiarito solo recentemente. In vivo, fingolimod viene rapidamente fosforilato da una sfingosina kinasi-2 e così trasformato nel suo metabolita attivo: [S] FTY720-P, analogo strutturale della sfingosina 1 fosfato (S1P), un lisofosfolipide che regola numerose attività fisiologiche come la neurogenesi, lo sviluppo cardiovascolare e la migrazione leucocitaria, attraverso il legame con 5 recettori S1P (S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub>, S1P<sub>5</sub>) accoppiati a proteine G.

Il recettore S1P<sub>1</sub>, è quello principalmente espresso sui linfociti ed è uno dei maggiori regolatori della migrazione linfocitaria poiché il segnale da esso mediato è richiesto per la migrazione dai tessuti dei linfociti extravascolari. Il fatto che un deficit genetico dell'espressione di S1P<sub>1</sub> sui linfociti T ne blocchi la fuoriuscita dal timo e che il trattamento con fingolimod determini un effetto del tutto simile suggerisce che l'azione a lungo termine del farmaco sia riconducibile a quella di un antagonista funzionale. È ragionevole supporre però che il meccanismo d'azione sia più complesso: probabilmente il farmaco agisce inizialmente da agonista S1P<sub>1</sub> ma, determinando una rapida internalizzazione del recettore, induce una down-regulation recettoriale. Dal 2002 numerosi studi clinici hanno valutato l'efficacia del fingolimod in vari modelli di malattie autoimmuni, ma particolarmente interessante è risultato l'utilizzo del farmaco nella sclerosi multipla recidivante-remittente (*Brinkmann V et al. JBC 2002; 277: 21453-57. Matloubian M et al. Nature 2004; 427: 355-60. Mandala S et al. Science 2002; 296: 346-49. Massberg S, von Andrian UH. N Engl J Med 2006; 355: 1088-91*).

Nel 2006 il New England Journal of Medicine ha pubblicato il primo studio clinico che ha valutato l'efficacia del fingolimod in questa patologia: Oral Fingolimod (FTY720) for Relapsing Multiple Sclerosis (Kappos L et al. 355: 1124-1140). In questo studio di fase II e placebo-controllato, i pazienti trattati con fingolimod (0,5 e 1,25 mg/die, p.o.), hanno avuto una rapida riduzione dell'attività della malattia e una riduzione significativa della frequenza di recidive e del numero di lesioni del Sistema Nervoso Centrale riscontrate mediante MRI. Lo studio ha avuto una durata di soli 6 mesi, ma un'estensione dello stesso ha dimostrato che i benefici clinici permanevano fino a 5 anni.

Qui di seguito sono riportati due studi di fase III che hanno l'efficacia del fingolimod orale in pazienti con sclerosi multipla recidivante, rispettivamente vs placebo (Kappos L et al. N Engl J Med 2010; 362: 387-401) e vs interferone beta-1a (Cohen JA et al. N Engl J Med 2010; 362: 402-415).

La ditta produttrice del farmaco dichiara che i risultati di questi due studi fanno parte del dossier sottoposto nel dicembre 2009 alla FDA e all'EMA per l'approvazione del fingolimod. In entrambi gli studi sono stati valutati due dosaggi di fingolimod (0,5 mg e 1,25 mg). L'approvazione è stata richiesta solo per il dosaggio di 0,5 mg che ha dimostrato un miglior profilo beneficio/rischio. L'FDA ha concesso a fingolimod la priority review, cioè un esame della domanda di approvazione con procedura d'urgenza.

**Fingolimod orale nella sclerosi multipla recidivante: un trial controllato vs placebo, lo studio FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis)**

Lo scopo di questo studio, di fase III, in doppio cieco e placebo-controllato è stato analizzare gli effetti di 24 mesi di trattamento giornaliero con fingolimod sulla frequenza delle recidive, sulla progressione della disabilità, sui parametri del processo infiammatorio valutato tramite MRI, sul

peso della patologia e sulla distruzione dei tessuti in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente.

I criteri di inclusione sono stati: età 18-55 anni, diagnosi di sclerosi multipla in accordo con i criteri McDonald rivisti; andamento recidivante-remittente,  $\geq 1$  recidiva documentata nell'anno precedente o  $\geq 2$  nei 2 anni precedenti, un punteggio tra 0-5,5 nell'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS, il cui *range* è compreso tra 0-10, con i valori più alti che indicavano maggior disabilità).

I criteri di esclusione sono stati: recidive o trattamento con corticosteroidi nei 30 giorni precedenti la randomizzazione, infezione attiva, edema maculare, diabete mellito, immunosoppressione (indotta da farmaci o da malattia) o malattie sistemiche clinicamente rilevanti. La terapia con interferone beta o glatiramer doveva essere sospesa almeno 3 mesi prima della randomizzazione.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere capsule di fingolimod di 0,5 mg, 1,25 mg o placebo, una volta al giorno per 24 mesi. Le valutazioni cliniche sono state effettuate allo *screening* e alla randomizzazione e le visite, inclusa la valutazione sulla sicurezza, sono state pianificate a 2 settimane e a 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 e 24 mesi dopo la randomizzazione.

Il punteggio EDSS è stato determinato ogni 3 mesi, il punteggio MSFC z (*Multiple Sclerosis Functional Composite*) ogni 6 mesi e gli esami MRI sono stati effettuati alla visita di *screening* e a 6, 12 e 24 mesi e poi analizzati centralmente al *Multiple Sclerosis-MRI Evaluation Center* dell'Università di Basilea, Svizzera.

L'end point primario è stata la frequenza di recidive per anno, definita come il numero di recidive confermate per anno. Le recidive sono state accertate tramite indagine neurologica entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi.

L'end point secondario principale è stato il tempo alla progressione di disabilità, definita come un incremento di un punto del punteggio EDSS, confermata dopo 3 mesi.

Altri end point secondari erano il tempo alla prima recidiva, il tempo alla progressione della disabilità (confermata dopo 6 mesi), le variazioni nei punteggi EDSS e MSFC z tra i valori basali e a 24 mesi, il numero delle lesioni captanti gadolinio, la proporzione di pazienti liberi da lesioni captanti gadolinio, il numero di lesioni nuove o ingrandite osservate mediante MRI T2-weighted, la proporzione di pazienti liberi da lesioni nuove o ingrandite osservate mediante MRI T2-weighted, le dimensioni delle lesioni che apparivano iperintense nella MRI T2-weighted ed ipointense nella MRI T1-weighted, le variazioni nel volume cerebrale tra il basale e i dati a 24 mesi e i parametri di sicurezza e tollerabilità del farmaco.

Tra gennaio 2006 agosto 2007 sono stati arruolati e randomizzati nei tre gruppi di studio 1272 pazienti; l'81,2% ha completato lo studio e di questi il 74,3% ha ricevuto il farmaco.

Gli abbandoni dello studio sono stati minori nel gruppo trattato con fingolimod 0,5 mg (18,8%) rispetto agli altri due (30,5% nel gruppo fingolimod 1,25 mg e 27,5% nel gruppo placebo).

La frequenza annuale di recidive è stata più bassa nei gruppi randomizzati con il farmaco rispetto al placebo (0,18 con fingolimod 0,5 mg e 0,16 con fingolimod 1,25 mg rispetto a 0,4 con placebo,  $p < 0,001$  per ogni confronto). Nei gruppi trattati con il farmaco, il tempo trascorso fino alla comparsa della prima recidiva è stato maggiore, mentre il rischio di recidive è stato ridotto. Inoltre, un maggior numero di pazienti non ha avuto recidive durante i 24 mesi di trattamento.

Il farmaco, ad entrambe le dosi testate, ha anche ridotto significativamente il rischio di progressione della disabilità nei 24 mesi (HR 0,7 e 0,8 rispettivamente per 0,5 mg e 1,25 mg,  $p = 0,02$  vs placebo, per entrambi i confronti).

La probabilità cumulativa di progressione confermata dopo 3 mesi è stata 17,7% per fingolimod 0,5 mg, 16,6% per 1,25 mg e 24,1% con il placebo. Entrambe le dosi di fingolimod si sono dimostrate superiori al placebo relativamente ai parametri MRI (numero di lesioni nuove o ingrandite osservate mediante MRI T2-weighted, lesioni captanti gadolinio e diminuzione di volume cerebrale;  $p < 0,001$  per ogni confronto a 24 mesi).

Gli eventi avversi relativi a fingolimod hanno incluso bradicardia (in 9 pazienti con fingolimod 0,5 mg e 14 con fingolimod 1,25 mg vs 3 con placebo), blocco della conduzione atrio-ventricolare all'inizio del trattamento (blocco di primo grado in 20 pazienti con fingolimod 0,5 mg e 37 con fingolimod 1,25 mg vs 6 con placebo), edema maculare (in 7 pazienti con fingolimod 1,25 mg), aumento dei livelli di enzimi epatici e ipertensione lieve.

L'incidenza totale di infezioni è stata simile tra i gruppi fingolimod e placebo, infezioni serie si sono verificate nell'1,6-2,6% di pazienti. Le infezioni del tratto urinario sono state il solo tipo di infezioni gravi riportato in più di un paziente (in 2 pazienti nel gruppo fingolimod 0,5 mg).

Le infezioni da herpes virus hanno riguardato un numero di pazienti simile tra i tre gruppi, due casi sono stati classificati come eventi avversi gravi: 1 di herpes genitale (1 paziente con fingolimod 1,25 mg) e 1 caso di herpes simplex labiale (1 paziente con fingolimod 0,5 mg). Le infezioni delle basse vie respiratorie sono state più comuni con fingolimod che con placebo (41 pazienti con fingolimod 0,5 mg e 49 con fingolimod 1,25 mg vs 25 con placebo).

Sono state riscontrate neoplasie maligne in 4 pazienti con fingolimod 0,5 mg, in 4 con fingolimod 1,25 mg e in 10 con placebo.

Il numero di pazienti che ha riportato eventi avversi è stato simile tra i vari gruppi, quelli gravi hanno riguardato il 10,1% di pazienti con fingolimod 0,5 mg, l'11,9% di quelli con fingolimod 1,25 mg e il 13,4% di quelli con placebo. Gli effetti avversi gravi più comuni sono stati bradicardia, recidive di sclerosi multipla e carcinoma a cellule basali. L'abbandono dello studio a causa degli eventi avversi è stato più comune con fingolimod 1,25 mg (14,2%) rispetto a fingolimod 0,5 mg (7,5%) e a placebo (7,7%). Durante lo studio si sono verificate 3 morti, due nel gruppo placebo (embolia polmonare e incidente stradale) e una nel gruppo fingolimod 1,25 mg (suicidio).

Questo studio ha dimostrato che, rispetto al placebo, entrambe le dosi di fingolimod hanno ridotto la frequenza annuale di recidive. La diminuzione del 30% dell'entità della riduzione del volume cerebrale (rilevata dopo i primi 6 mesi) è un dato molto interessante, rimane da stabilire se questo effetto sia dovuto ad una ridotta attività infiammatoria o rifletta interazioni dirette tra il farmaco e i recettori neuronali della sfingosina-1 fosfato, come suggerito da studi animali e da osservazioni in vitro.

Lo studio ha anche fornito importanti informazioni sulla sicurezza del fingolimod a 24 mesi, possibili preoccupazioni riguardano le infezioni, gli effetti cardiovascolari, l'edema maculare e l'innalzamento dei livelli degli enzimi epatici. Il profilo di sicurezza del farmaco necessita di ulteriori valutazioni a lungo termine.

I risultati di questo studio di 24 mesi effettuato in pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente hanno dimostrato una maggior efficacia del fingolimod orale rispetto al placebo.

Il farmaco ha significativamente ridotto la frequenza delle recidive, la progressione della disabilità clinica, l'attività infiammatoria valutata tramite MRI e la lesione tissutale.

Le due dosi di farmaco hanno dimostrato un'efficacia simile, ma gli eventi avversi sono stati minori per fingolimod 0,5 mg.

Per una migliore valutazione dei rischi/benefici di questa nuova opzione di trattamento per la sclerosi multipla recidivante sono necessarie osservazioni più approfondite ed un follow-up a più lungo termine.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Novartis Pharma, produttrice del farmaco. Gli autori hanno inoltre dichiarato di aver ricevuto compensi da altre ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** fingolimod, sclerosi multipla recidivante-remittente, RCT.

#### Riferimento bibliografico

Kappos L et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New Engl J Med* 2010; 362: 387-401.

**Fingolimod orale o interferone intramuscolo per la sclerosi multipla recidivante: lo studio TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)**

In questo studio di fase III, multicentrico (3 centri italiani), randomizzato, in doppio cieco, double-dummy e a gruppi paralleli, della durata di 12 mesi, sono state comparate l'efficacia e la sicurezza di fingolimod orale rispetto all'interferone beta-1a per via intramuscolare, una terapia consolidata per la sclerosi multipla.

I criteri di inclusione sono stati: età 18-55 anni, diagnosi di sclerosi multipla secondo i criteri McDonald, andamento recidivante-remittente,  $\geq 1$  recidiva documentata durante l'anno precedente o  $\geq 2$  nei 2 anni precedenti e un punteggio da 0 a 5,5 sulla Expanded Disability Status Scale (EDSS). Criteri di esclusione sono stati: recidiva documentata o trattamento con corticosteroidi nei 30 giorni precedenti la randomizzazione, infezione attiva, edema maculare, immunosoppressione (da farmaci o da patologia) e una patologia sistemica clinicamente rilevante coesistente. Precedenti recenti terapie con altri tipi di interferone beta o con glatiramer acetato non hanno costituito criteri di esclusione.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fingolimod orale alla dose di 1,25 mg/die o 0,5 mg/die o interferone beta-1a alla dose settimanale di 30 mcg per 12 mesi.

Le valutazioni sulla sicurezza sono state effettuate al basale e ai mesi 1, 2, 3, 6, 9 e 12, i punteggi EDSS sono stati determinati ogni 3 mesi e quelli MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) ogni 6 mesi. Gli esami MRI sono stati effettuati allo screening e a 12 mesi e sono stati analizzati centralmente dall'Image Analysis Center di Amsterdam. Le recidive sono state definite come sintomi neurologici nuovi, peggiori o ricorrenti comparsi almeno 30 giorni dopo l'inizio della recidiva precedente, della durata di almeno 24 ore senza febbre o infezione e accompagnati da un incremento di almeno 1 punto sulla EDSS e sui due sistemi di punteggio funzionali (escludendo variazioni nella funzioni intestinale, urinaria e cognitiva). La progressione della malattia è stata definita come l'incremento di 1 punto nel punteggio EDSS (o mezzo punto per pazienti con un punteggio basale  $\geq 5.5$ ) confermato 3 mesi dopo in assenza di recidive.

L'end point primario di efficacia è stata la frequenza per anno di recidive, definita come il numero di recidive confermate durante il periodo di 12 mesi.

Gli end point secondari sono stati il numero di lesioni iperintense nuove o ingrandite osservate mediante MRI T2-weighted a 12 mesi e il tempo alla progressione della disabilità.

Tra maggio 2006 e settembre 2007 un totale di 1292 pazienti è stato randomizzato in 172 centri, in 18 nazioni. Le caratteristiche basali erano simili tra i gruppi e coerenti con una popolazione di pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente clinicamente attiva. 1153 pazienti (89%) hanno completato lo studio e 1123 (87%) hanno continuato a ricevere il farmaco in studio.

Riguardo alla frequenza per anno di recidive, i risultati hanno dimostrato una riduzione significativamente più alta nei gruppi trattati con fingolimod rispetto a quello con interferone (0,20, CI 95% 0,16-0,26 per fingolimod 1,25 mg/die; 0,16 CI 95% 0,12-0,21 per fingolimod 0,5 mg/die e 0,33, CI 95% 0,26-0,42 per interferone,  $p < 0,001$  per ogni confronto).

Sono risultati a favore del fingolimod anche i dati riguardanti la percentuale di pazienti senza recidive, quella con recidive multiple e il tempo alla prima recidiva, mentre non sono emerse

differenze tra i gruppi sulla progressione della disabilità, sia per quanto riguarda il tempo dopo cui essa si è verificata sia per la quantità di pazienti coinvolti.

Il numero di eventi avversi è stato simile tra i gruppi e la maggior parte era di grado lieve-moderato. Eventi avversi tra i pazienti trattati con fingolimod sono stati: infezioni non fatali da herpes virus, bradicardia (in 4 pazienti con fingolimod 1,25 mg e 3 con fingolimod 0,5 mg), blocco atrioventricolare (di secondo grado in 3 pazienti con fingolimod 1,25 mg e 1 con fingolimod 0,5 mg), ipertensione, edema maculare (4 casi con fingolimod 1,25 mg e 2 con fingolimod 0,5 mg), cancro della cute e aumento dei livelli degli enzimi epatici. L'incidenza totale di infezioni era simile tra i gruppi in studio. Le sole infezioni gravi riportate in più di un paziente sono state l'appendicite e le infezioni da herpes virus, queste ultime si sono verificate in 23 pazienti con fingolimod 1,25 mg, in 9 con fingolimod 0,5 mg e in 12 pazienti con interferone.

Per quanto riguarda le neoplasie sono stati diagnosticati 10 tumori della pelle, tutti successivamente asportati (due carcinomi a cellule basali con fingolimod 1,25 mg, 3 con fingolimod 0,5 mg, uno con interferone; tre melanomi con fingolimod 0,5 mg e un carcinoma a cellule squamose con interferone), è stato riscontrato un caso di cancro della mammella in ciascuno dei due gruppi con fingolimod.

Gli eventi avversi gravi, che hanno indotto all'abbandono dello studio, sono stati più frequenti nei pazienti trattati con fingolimod 1,25 mg, i più comuni sono stati bradicardia e blocco atrioventricolare. Durante il trial si sono verificate 2 morti, entrambe nel gruppo fingolimod 1,25 mg, una causata da infezione disseminata da varicella zoster e l'altra da herpes simplex encephalitis.

La selezione delle due dosi di fingolimod è stata effettuata in base alle considerazioni di farmacodinamica e farmacocinetica emerse nei primi studi, i quali hanno suggerito la dose di 1,25 mg come pienamente efficace. La dose più bassa, 0,5 mg, che si pensava avere un effetto subottimale, in realtà si è dimostrata egualmente efficace, anche se 12 mesi non è un periodo sufficiente per evidenziare le reali differenze esistenti tra i due dosaggi, in particolare per quel che riguarda gli outcome di disabilità. Le infezioni da herpes virus sono state più comuni nel gruppo trattato con fingolimod 1,25 mg e si sono rivelate fatali in due pazienti.

Il sostanziale decremento della conta linfocitaria associato alla terapia con fingolimod riflette una distribuzione dei linfociti, piuttosto che una loro distruzione. Quindi molti aspetti della funzione immunitaria, quali il numero totale dei linfociti, la capacità di attivazione linfocitaria nei linfonodi e nei tessuti, la capacità di generare anticorpi e la risposta immunitaria innata, risultano preservati con fingolimod. Nonostante ciò, questi risultati suggeriscono che il trattamento con fingolimod è associato ad un incremento del rischio di alcune infezioni virali, particolarmente quelle da herpes virus.

Sebbene ad oggi questo sia stato uno dei più ampi studi effettuati in pazienti con sclerosi multipla, esiste la possibilità che molti effetti avversi non si siano potuti rilevare a causa della loro bassa incidenza nel periodo di un anno. Le analisi integrate dei dati provenienti da altri studi di fase III e dall'estensione degli studi di fase II e III potranno essere utili per definire il profilo di sicurezza del fingolimod, compreso il possibile incremento di rischio di cancro.

L'opzione di un trattamento orale per la sclerosi multipla recidivante-remittente è altamente desiderabile per migliorare la qualità dell'approccio terapeutico, diminuire gli effetti collaterali e migliorare la compliance. I risultati di questo studio hanno dimostrato che fingolimod orale ha un'efficacia superiore all'interferone beta 1a per via intramuscolare nei pazienti con sclerosi multipla per quanto riguarda la frequenza di recidive e i parametri MRI. Studi a più lungo termine sono necessari al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento per un periodo superiore ad 1 anno.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla Novartis Pharma. Gli autori hanno inoltre dichiarato di aver ricevuto compensi da altre ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** fingolimod, sclerosi multipla recidivante, interferone beta-1°.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea come la scoperta di un farmaco attivo per via orale per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente sia un'importantissima novità per tutti i pazienti, stimati essere 2,5 milioni nel mondo.

Sebbene le terapie esistenti rimangano efficaci, in particolare se somministrate precocemente, e abbiano un profilo di tollerabilità ben definito, le terapie orali supportano ancora di più l'approccio terapeutico volto a prevenire il danno immuno-mediato.

Quali sono i possibili obiettivi a lungo termine di questo nuovo approccio terapeutico? La domanda non avrà una chiara risposta fino a quando non si arriverà ad una miglior conoscenza delle cause della sclerosi multipla. Questa situazione di incompleta conoscenza non consente di definire un end point che non sia controverso per i medici e tutto il personale sanitario.

Il tempo determinerà l'efficacia a lungo termine di questi trattamenti nel ritardare lo sviluppo di disabilità irreversibile; questi studi, che possono essere riguardati come esperimenti di vita reale, potranno contribuire ad una miglior comprensione di questa malattia.

#### Riferimenti bibliografici

Cohen JA et al. Oral Fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2010; 362: 402-15.

Carroll WM. Oral therapy for multiple sclerosis—sea change or incremental step? *New Engl J Med* 2010; 362: 456-58.

#### Ulipristal acetato versus levonorgestrel per la contraccezione d'emergenza: un trial randomizzato di non inferiorità e una metanalisi

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La contraccezione d'emergenza è disponibile in più di 140 paesi e in quasi 50 è disponibile senza prescrizione medica. L'efficacia della contraccezione d'emergenza è stimata calcolando il numero di gravidanze che si potrebbero verificare senza nessun intervento. Il contraccettivo d'emergenza più ampiamente usato è il levonorgestrel (1,5 mg per os entro 72 h dal rapporto sessuale).

Anche se l'uso della contraccezione d'emergenza risulta sempre essere limitato dalla capacità delle donne di riconoscere o meno di essere a rischio di concepimento, un maggior numero di gravidanze potrebbe essere evitato da un metodo attivo per via orale che funzioni a prescindere dal momento del rapporto sessuale durante il ciclo mestruale.

Ulipristal acetato (\*) è un modulatore selettivo del recettore del progesterone che sembra essere efficace quanto il levonorgestrel nella prevenzione delle gravidanze, quando assunto entro 72 h da un rapporto sessuale non protetto.

Questo studio multicentrico, in singolo cieco, di non inferiorità, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di ulipristal acetato versus il levonorgestrel per la contraccezione di emergenza assunto entro 120 h da un rapporto sessuale non protetto.

I criteri di inclusione comprendevano: donne  $\geq 16$  anni in UK e  $\geq 18$  anni con un ciclo mestruale regolare (24-35 giorni) che richiedevano una contraccezione d'emergenza entro 120 h dal rapporto sessuale non protetto. Sono state escluse le donne in gravidanza, in allattamento, sterilizzate, con un dispositivo intrauterino, in trattamento con contraccezione ormonale o il cui partner era sterilizzato. Tra il 2007 e il 2009, 2221 donne sono state randomizzate a ricevere una dose singola per via orale di ulipristal 30 mg o di levonorgestrel 1,5 mg. La randomizzazione è stata stratificata per centro e



per tempo intercorso dal rapporto sessuale non protetto al trattamento (entro 72 h e tra 72 e 120 h). Il follow-up è stato di 5-7 giorni dall'inizio del flusso mestruale.

L'end point primario era il tasso di gravidanze nelle donne che avevano ricevuto la contraccezione d'emergenza entro 72 h da un rapporto sessuale non protetto. L'end point secondario consisteva nel tasso di gravidanze dopo avere assunto la contraccezione d'emergenza entro 120 h dal rapporto. La non inferiorità era dimostrata in corrispondenza di un margine dell'1% come differenza tra i 2 gruppi.

Inoltre, è stata effettuata una metanalisi di questo trial con un altro, con un disegno simile ma su donne che erano trattate solo entro 72 h dal rapporto. Le dosi e il regime posologico utilizzati nel secondo studio erano differenti: ulipristal 50 mg vs levonorgestrel 0,75 mg 2 volte/die a 12 h di distanza.

Nella popolazione valutabile per l'efficacia, 1.696 donne avevano ricevuto la contraccezione d'emergenza entro 72 h dal rapporto sessuale. Le gravidanze riportate sono state 15 nel gruppo trattato con ulipristal (1,8%) rispetto a 22 nel gruppo levonorgestrel (2,6%).

La frequenza di gravidanze in entrambi i gruppi è stata significativamente inferiore rispetto a quella attesa. In 203 donne che avevano ricevuto la contraccezione d'emergenza tra 72 e 120 h dopo il rapporto sessuale, si sono avute 3 gravidanze, tutte nel gruppo trattato con levonorgestrel. Nelle donne che avevano ricevuto la contraccezione d'emergenza tra le 72 e le 120 h dopo il rapporto sessuale, un numero significativamente maggiore di gravidanze evitate è stato riportato con ulipristal rispetto a levonorgestrel.

L'incidenza di eventi avversi, stimata sul totale della popolazione randomizzata (n=2221), è stata del 54% nel gruppo ulipristal rispetto al 56% nel gruppo levonorgestrel. Gli eventi avversi più frequenti sono stati mal di testa, nausea, fatigue, lombalgia, dismenorrea e dolore addominale. Due eventi avversi gravi sono stati giudicati possibilmente correlati alla contraccezione d'emergenza: 1 caso di vertigine nel gruppo ulipristal e 1 gravidanza molare nel gruppo levonorgestrel.

L'inizio del flusso mestruale successivo alla contraccezione d'emergenza si è verificato in media 2,1 giorni più tardi del previsto nel gruppo trattato con ulipristal e 1,2 giorni prima di quanto previsto nel gruppo levonorgestrel, ma senza influenzare la durata della mestruazione.

La metanalisi ha evidenziato un tasso inferiore di gravidanze indesiderate nel braccio trattato con ulipristal rispetto a quello che assumeva levonorgestrel, statisticamente significativo a 0-24 h, 0-72 h e 0-120 h.

Questo studio mostra che il modulatore selettivo del recettore del progesterone, ulipristal acetato, è non-inferiore al levonorgestrel per la contraccezione d'emergenza. Questi risultati si accordano con quelli di un precedente studio nel quale ulipristal acetato era almeno altrettanto efficace di levonorgestrel quando somministrato fino a 72 ore dopo il rapporto sessuale.

Secondo questo studio, ulipristal acetato rappresenta un'alternativa efficace per la contraccezione d'emergenza che può essere utilizzata fino a 5 giorni dopo un rapporto sessuale non protetto.

(\* ) Autorizzato dall'EMA nel maggio 2009, non ancora in commercio in Italia.

L'editoriale che accompagna lo studio evidenzia che sono state fornite ulteriori prove che i modulatori selettivi del recettore del progesterone sono leggermente più efficaci dei progestinici sintetici (levonorgestrel). Ulipristal produce effetti biologici simili al mifepristone, antiprogestinico utilizzato per l'interruzione di gravidanza nell'aborto medico e commercializzato come contraccettivo d'emergenza in Cina e Russia.

Pertanto, quali potrebbero essere i vantaggi di ulipristal rispetto a levonorgestrel o mifepristone? Secondo gli autori dello studio, sono duplici: migliore efficacia clinica sia totale che tra 73 e 120 h

dal rapporto sessuale non protetto. Nella metanalisi, il vantaggio in termini di efficacia clinica totale è stata solo lo 0,9% mentre l'efficacia tra 73 e 120 h si è basata solo sui dati di 203 donne.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla ditta HRA Pharma, produttrice di ulipristal, della quale tre degli autori sono dipendenti. Altri autori hanno ricevuto degli onorari dalla HRA Pharma.

**Parole chiave:** ulipristal acetato, levonogestrel, studio di non-inferiorità.

#### Riferimenti bibliografici

Glazier AF et al Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 555-62..

Benagiano G, von Hertzen H. Towards more effective emergency contraception? Lancet 2010; 375: 527-28.

---

### - Dispositivi medici in evidenza -

---

#### Le coppe protesiche in tantalio e in titanio mostrano risultati simili nella revisione dell'artroplastica dell'anca?

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Il numero crescente di interventi di artroplastica totale dell'anca (THA) ha inevitabilmente portato ad un aumento del numero di revisioni della procedura chirurgica. La selezione dei componenti continua ad evolversi, soprattutto nei casi di perdita ossea a livello acetabolare.

L'attuale tendenza ad utilizzare componenti senza cemento ha determinato un aumento del tasso di sopravvivenza. La fissazione biologica può essere effettuata tramite plasma-spray di titanio (con o senza idrossiapatite), biglie sintetizzate e mesh in fibre di titanio.

Ad oggi sono disponibili componenti acetabolari costituiti da pori in tantalio (metallo trabecolare), con una porosità del 75-85%, che sono associate ad una minore incidenza di fallimento.

L'analisi retrospettiva ha valutato se, in presenza di qualsiasi grado di perdita ossea, le coppe acetabolari in tantalio con capacità di crescita ossea hanno una minore probabilità di fallimento meccanico rispetto alle coppe in titanio, se le coppe in tantalio mostrano una migliore osteointegrazione con un minor numero di zone lucenti alla valutazione radiografica e se il tempo per il fallimento differiva tra i due gruppi.

Nell'analisi sono stati inclusi i dati di tutti i pazienti sottoposti a revisione non cementata della THA per fallimento asettico della coppa acetabolare tra gennaio 2000 e maggio 2006.

Un totale di 283 pazienti (295 protesi d'anca) ha avuto un follow-up di almeno 2 anni oppure un fallimento meccanico della componente acetabolare in un follow-up più breve.

Le indicazioni che hanno portato alla revisione della componente acetabolare nel gruppo esposto a titanio (214 protesi d'anca) includevano mobilizzazione in 163 protesi (76%), instabilità per malposizionamento della coppa in 21 (10%), instabilità con mobilizzazione in 22 (10%) ed osteolisi in 8 (4%). Nel gruppo esposto a tantalio (81 protesi d'anca), le indicazioni per la revisione della coppa acetabolare includevano la mobilizzazione in 69 protesi (85%), l'instabilità attribuibile al malposizionamento della coppa in 6 (7%), instabilità con mobilizzazione in 4 (5%) ed osteolisi in 2 (3%). Dallo studio sono stati esclusi 59 casi. Di questi, 11 sono stati persi durante il follow-up prima di 2 anni, 9 pazienti sono deceduti entro 2 anni dall'intervento chirurgico (senza fallimento meccanico), 7 protesi sono andate incontro a fallimento settico e nei restanti 32 era presente una storia di THA infetta con intervento di revisione in due fasi.

I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi in base al tipo di coppa non cementata inserita durante la revisione. Nel primo gruppo di pazienti (207 pazienti, 214 protesi) è stata inserita una coppa acetabolare emisferica in titanio (Stryker Orthopaedics, Mahwah, NJ), mentre nel secondo gruppo (79 pazienti, 81 protesi) è stata inserita una coppa acetabolare ellittica in tantalio (Trabecular Metal, TM; Zimmer, Warsaw, IN).

Su 283 pazienti inclusi nello studio, 155 erano di sesso maschile (55%) e 128 donne (45%). L'età media era di 72 anni (range 34–91 anni) e di 66 anni (range 26–88 anni), rispettivamente, nel gruppo esposto a titanio e in quello esposto a tantalio.

Il follow-up minimo era di 24 mesi (medio 51,8 mesi; range 24–98 mesi) nel gruppo esposto a titanio e di 24 mesi (medio 35,4 mesi; range 24–63 mesi) nel gruppo esposto a tantalio.

In 3 pazienti si è resa necessaria una revisione bilaterale con una coppa in titanio da un lato e una in tantalio dall'altro lato, per cui sono stati inclusi in entrambi i gruppi. Tra i due gruppi non sono state osservate differenze relativamente al genere, BMI, età e utilizzo di innesti ossei o viti.

Nella maggior parte dei casi (84%) era presente una perdita ossea minore e in 193 casi (78%) la coppa era in titanio e in 55 (22%) in tantalio, mentre, nel gruppo con perdita ossea maggiore, 21 casi (45%) avevano una coppa in titanio e 26 (55%) in tantalio.

A tutti i pazienti è stata effettuata una profilassi antibiotica. Tutte le operazioni sono state eseguite in posizione supina tramite un approccio laterale diretto. Se la coppa risultata mobilizzata o malposizionata, veniva attentamente rimossa. L'innesto osseo è stato effettuato nel 16% e nel 20% delle coppe, rispettivamente in titanio e in tantalio.

Il regime di tromboprofilassi includeva la somministrazione di warfarin il giorno dell'intervento e continuava per 6 settimane con l'obiettivo di raggiungere un international normalized ratio (INR) di 1,8-2. Inoltre, ai pazienti è stata somministrata per via endovenosa una cefalosporina di prima generazione (o vancomicina nei soggetti allergici) prima dell'incisione cutanea e per 24 ore dopo l'intervento. La mobilizzazione dei pazienti di solito avveniva entro 48 ore dall'intervento. Dopo l'intervento, 198 pazienti (67%) sono stati inviati in un centro di riabilitazione.

Il follow-up clinico e le proiezioni radiografiche antero-posteriori e laterali sono state ottenute a 6 settimane, 6 mesi, 2 anni e poi ogni 2 anni dall'intervento.

In base all'entità della perdita ossea, i tipi di anca sono stati suddivisi in 2 gruppi secondo la classificazione: minori che includevano 1, 2A e 2B e maggiori che comprendevano 2C, 3A e 3B.

La revisione chirurgica per mobilizzazione della coppa è stata considerata come fallimento clinico, mentre per fallimento meccanico si intendeva la combinazione di fallimento clinico e di quello radiografico.

Si considerava fallimento radiografico se si verificava la migrazione della coppa di  $>3$  mm in direzione orizzontale o verticale, rottura delle viti, variazione dell'angolo della coppa  $>5^\circ$  o la presenza di linee radiolucidi di  $\geq 2$  mm in tutte le zone di DeLee-Charnley. In entrambi i gruppi (perdita ossea minore e maggiore), è stato contato il numero di zone lucenti intorno alle coppe di larghezza  $\geq 2$  mm.

In base al periodo d'insorgenza, i fallimenti sono stati considerati precoci o tardivi, rispettivamente, se si sono verificati  $<6$  mesi o  $\geq 6$  mesi dall'intervento chirurgico. Il tempo per il fallimento è stato definito come il periodo intercorso tra la data della revisione e la data del fallimento meccanico.

Nei due gruppi, la sopravvivenza della coppa (intesa come probabilità di ritenzione della componente acetabolare in titanio e in tantalio dal momento della revisione alla data della revisione asettica della coppa o dalla mobilizzazione della componente acetabolare definita radiograficamente) è risultata simile. Nel gruppo esposto a titanio, 11 pazienti (vs 1 paziente nel gruppo esposto a tantalio) hanno subito una nuova revisione a causa della mobilizzazione dello stelo, pur essendo la coppa ben fissata. Di conseguenza, nell'analisi questi casi non sono stati considerati come un fallimento della coppa.

Complessivamente, nel gruppo esposto a titanio, è stata osservata un'incidenza di fallimento meccanico pari all'8% (4% di tipo clinico e 4% radiologico) vs il 6% nel gruppo esposto a coppe in tantalio (4% di tipo clinico e 2% radiologico).

Nel gruppo con perdita ossea minore, tra le coppe in titanio e quelle in tantalio, l'incidenza di fallimento era simile ( $p=0,85$ ); in particolare, l'incidenza di fallimento meccanico con le coppe in titanio era pari al 6% (4% di tipo clinico e 2% radiografico) vs il 4% con le coppe in tantalio (2% di tipo clinico e 2% radiografico). Nel gruppo con perdita ossea maggiore, è stato osservato un riscontro simile con entrambi i tipi di coppa ( $p=0,27$ ), anche se nel gruppo con coppe in titanio l'incidenza di fallimento meccanico era il doppio (24%, 10% di tipo clinico e 14% radiografico, vs 12%, 8% di tipo clinico e 4% radiografico).

Nel gruppo con perdita ossea maggiore, rispetto alle coppe in tantalio, quelle in titanio erano associate ad un numero superiore di zone lucenti ( $p=0,02$ ), mentre nel gruppo con perdita ossea minore i due tipi di coppe presentavano un numero simile di zone lucenti di larghezza  $\geq 2$  mm ( $p=0,67$ ).

Le coppe in titanio risultavano associate ad una tendenza al fallimento dopo 6 mesi dalla revisione ( $p=0,05$ ), mentre nel gruppo con coppe in tantalio la tendenza al fallimento è stata osservata prima dei 6 mesi. Nel gruppo con coppe in titanio, sono stati osservati 17 casi di fallimento asettico (14 dopo 6 mesi e 3 prima di 6 mesi) vs 5 casi nel gruppo con coppe in tantalio (1 dopo 6 mesi e 4 prima dei 6 mesi).

La perdita ossea a livello acetabolare può complicare la revisione dell'artroplastica totale dell'anca, compromettendo la fissazione biologica e spesso limitando le opzioni di impianto. Una perdita di grado lieve può essere sopperita con una coppa emisferica non cementata, mentre le perdite di grado severo richiedono tecniche o impianti più sofisticati.

Di recente è stato proposto l'utilizzo del tantalio che si presenta con maggiore porosità, notevoli proprietà di integrazione con l'osso e altri vantaggi. Tuttavia, non essendo disponibili informazioni sul follow-up a lungo termine e poichè i costi di questo materiale sono superiori, il suo utilizzo è ancora limitato.

Lo studio presenta alcuni limiti. In primo luogo, non aveva lo scopo di confrontare l'outcome a lungo termine. In secondo luogo, il periodo medio di follow-up delle coppe in tantalio era più breve rispetto a quelle in titanio. In terzo luogo, anche se l'incidenza di fallimento era inferiore con le coppe in tantalio, non sono state osservate differenze statisticamente significative.

In base ai risultati, le coppe in tantalio risultano associate ad una minore frequenza di zone lucenti intorno alla coppa a livello radiologico ed è stato evidenziato un certo grado di integrazione ossea. Le differenze nella performance tra le coppe in titanio e quelle in tantalio erano meno evidenti nei casi di minore perdita ossea, mentre nei casi più severi le coppe in tantalio mostravano una performance superiore. Inoltre, l'80% dei casi falliti è avvenuto nei primi 6 mesi, mentre l'82,3% delle coppe in titanio è stato associato a fallimento dopo 6 mesi dalla revisione.

In sintesi, dallo studio si evince che, in pazienti con perdita ossea, l'utilizzo di tantalio possa rappresentare una valida opzione nella ricostruzione dell'acetabolo. Sebbene nella maggior parte dei casi le componenti acetabolari convenzionali al titanio siano utili, le coppe acetabolari in tantalio possono essere prese in considerazione durante la revisione dell'artroplastica dell'anca quando è presente una perdita ossea di grado moderato-severo. Per confermare questi risultati preliminari sono necessari ulteriori studi con follow-up a lungo termine.

**Conflitto di interesse:** tutti gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse, anche se due autori sono consulenti della Stryker Orthopaedics.

**Parole chiave:** revisione dell'artroplastica dell'anca, coppe in titanio e in tantalio, analisi retrospettiva.

**Riferimento bibliografico**

Jafari SM et al. Do tantalum and titanium cups show similar results in revision hip arthroplasty? Clin Orthop Relat Res 2010; 468: 459-65.

**Rigenerazione delle cellule endoteliali, trombogenicità acuta e adesione o attivazione monocitaria da stent rivestiti da copolimero fluorinato o polimero di fosforilcolina**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

La maggior parte degli stent medicati e quelli attualmente approvati dall'FDA, utilizzano uno scheletro metallico rivestito da un polimero medicato con un farmaco antiproliferativo. Il rischio di una trombosi tardiva dello stent sembra essere principalmente legato ad un ritardo nella guarigione del vaso ed a una incompleta riendotelizzazione della superficie dello stent, eventi che potrebbero essere influenzati dalla natura del polimero di rivestimento.

Scopo di questo studio è stato paragonare due polimeri utilizzati nel programma di sviluppo degli stent medicati della Abbott: il copolimero PVDF-HFP fluorinato (FP) e il polimero di fosforilcolina (PC). La scelta è ricaduta su questi due in quanto presentano caratteristiche chimico-fisiche diverse e sono attualmente impiegati in stent medicati in commercio.

Il PVDF-HFP, un copolimero semicristallino di vinilidene fluoride e esafluoropropilene, ha un peso molecolare di 254-293 kDa. Lo scheletro del polimero è composto interamente da legami singoli carbonio-carbonio saturi che ne aumenta la stabilità ossidativa. Gli atomi di carbonio sono fluorinati per più del 50% e questo conferisce un alto grado di inerzia chimica e contribuisce alle proprietà idrofobiche del polimero. Il polimero è resistente al clivaggio idrolitico, ossidativo o enzimatico. La bassa temperatura di transizione vetrosa (-29°C) gli conferisce elasticità con un allungamento finale di oltre il 600%.

In conclusione, questo polimero risulta resistente alla frattura ed allo stress. Le proprietà del PVDF-HFP non variano in ambiente acquoso, essendo la percentuale di assorbimento dell'acqua <0,1%. I materiali fluorinati sono non-trombogenici e hanno dimostrato di inibire l'adesione e l'attivazione piastrinica. Inoltre, i fluoropolimeri riducono la risposta infiammatoria ed aumentano la riendotelizzazione. Sono utilizzati in diversi dispositivi medici a contatto con il sangue quali protesi arteriose, derivazioni eluenti il farmaco di cardioeversori/defibrillatori, suture vascolari.

Il PC è un polimero sintetico costituito da 4 monomeri, di cui il 23% è 2-metacriloilossietil fosforilcolina e il 77% tre differenti monomeri di metacrilato (laurilmetacrilato, 2-metossipropilmetacrilato, trimetossisililpropilmetacrilato), per un peso molecolare di 100-200 kDa. Il gruppo zwitterionico della fosforilcolina è idrofilico e biomimetico del gruppo fosfolipidico della membrana cellulare eritrocitaria. Questo polimero è termostabile ed igroscopico, resistente all'ossidazione ed all'idrolisi. Quando idratato diventa, da fragile, morbido e flessibile. Studi *in vitro* hanno dimostrato che il polimero resiste all'adsorbimento di fibrinogeno, all'attivazione piastrinica e all'adesione di piastrine ed eritrociti. I rivestimenti contenenti PC si possono ritrovare in diversi dispositivi quali lenti a contatto, cateteri di drenaggio toracico, graft vascolari, membrane per dialisi, ossigenatori.

Ai fini dello studio, *stent cobalt-chromium* ML VISION™ ricoperti con polimero FP o PC sono stati impiantati nell'arteria iliaca di 6 conigli maschi adulti e l'endotelizzazione è stata valutata al giorno 14 con microscopia confocale ed elettronica a scansione (SEM). La trombogenicità acuta indotta dai due stent è stata confrontata con il *Chandler loop model* utilizzando sangue porcino. Infine, l'attività delle cellule di adesione è stata caratterizzata *in vitro*, nelle cellule endoteliali isolate dalla vena del cordone ombelicale umano (HUVEC), nelle cellule endoteliali dell'arteria coronarica umana (HCAEC) e nei monociti THP-1, utilizzando vetri rivestiti di FP o PC.

L'endotelizzazione è stata equivalente e quasi completa per gli stent rivestiti di FP o PC (>80%). L'aderenza del trombo, valutata come peso del coagulo, complesso trombina-antitrombina III, ed espressione della lattato deidrogenasi è stata simile per entrambi i polimeri. Il numero di cellule endoteliali adese alla superficie ricoperta da FP e a quella di controllo è stata equivalente e significativamente maggiore di quella alla superficie rivestita con PC ( $p < 0,05$ ). Non ci sono state differenze nell'adesione dei monociti THP-1 e dell'espressione delle chemochine e citochine considerate (MCP-1, RANTES, IL-6, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , G-CSF).

Questo lavoro dimostra che FP e PC esercitano effetti simili sulla funzione delle cellule endoteliali, sulla risposta trombotica acuta e sul comportamento dei monociti, riflettendo così le loro note proprietà intrinseche.

Nel loro insieme i dati suggeriscono che le risposte biologiche a questi polimeri per stent medicati sono paragonabili: sia gli stent rivestiti con solo FP o con solo PC mostrano una percentuale di rigenerazione delle cellule endoteliali simile agli *stent cobalt-chromium* ML VISION™.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** stent medicati, biomateriali, studio preclinico.

#### Riferimento bibliografico

Chin-Quee SL et al. endothelial cell recovery, acute thrombogenicity, and monocyte adhesion and activating on fluorinated copolymer and phosphorylcholine polymer stent coating. *Biomaterials* 2010; 31: 648-57.

---

### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311

[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO  
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

**[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)**

Direttore	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott. Giulio Giustarini (Università di Pisa) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: **[sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)**

---

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet **[www.sifweb.org](http://www.sifweb.org)** informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.

La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso.

Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun

danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

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

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

---