



Newsletter numero 54 del 15.03.2010

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

- Vaccini per la prevenzione dell'influenza negli anziani
- Rischi cardiovascolari associati ai glitazoni: la valutazione dell'American Heart Association e dell'American College of Cardiology Foundation
- Osteonecrosi della mandibola e bifosfonati: basse dosi per l'osteoporosi sembrano essere sicure
- Malattia coronarica nelle donne in post-menopausa trattate con estroprogestinici: il rischio non si esaurisce mai? I risultati di un RCT
- Assunzione di aspirina e sopravvivenza dopo cancro al seno
- Revisione dell'FDA di una nuova terapia antidiabetica: la liraglutide
- Manifestazione, pattern e decorso naturale dei sintomi gravi e ruolo degli antibiotici e dell'antibiotico-resistenza in pazienti con sospetta infezione delle vie urinarie non complicata in medicina generale: uno studio osservazionale
- Efficacia della terapia a lunga durata con nicotina transdermica: uno studio randomizzato
- Confronto di due schemi posologici di etanercept per il trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica: lo studio PRESTA (*Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis*), multicentrico, randomizzato in doppio cieco

Vaccini per la prevenzione dell'influenza negli anziani

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

La vaccinazione antinfluenzale è raccomandata a livello internazionale negli anziani (età ≥ 65 anni), al fine di ridurre il rischio di complicanze, ospedalizzazione e mortalità dovute ad influenza.

Gli obiettivi della presente revisione sono stati: 1) identificare ed analizzare tutti gli studi comparativi relativi agli effetti della vaccinazione negli anziani, indipendentemente dal setting; 2) verificare l'efficacia nella pratica clinica dei vaccini nella prevenzione di influenza, malattia simil-influenzale, ospedalizzazioni, complicanze e mortalità; 3) documentare la tipologia e la frequenza degli eventi avversi.

Nella revisione sono stati inclusi tutti i trial clinici controllati (RCT), semi-RCT, studi di coorte e caso-controllo che hanno valutato efficacia, effectiveness o sicurezza dei vaccini antinfluenzali, somministrati a pazienti anziani in qualsiasi dose, calendario vaccinale o preparazione, confrontati verso placebo o nessun intervento, nel trattamento di influenza o malattia simil-influenzale.

Al fine di individuare eventi avversi gravi e rari, sono stati introdotti nella revisione anche gli studi di sorveglianza, sebbene non comparativi.

Sono state escluse le analisi che valutavano l'efficacia dei vaccini in gruppi selezionati di pazienti affetti da una patologia cronica specifica (es. diabete o patologie cardiache), in quanto l'interesse della revisione era rivolto alla popolazione generale. Non sono stati considerati gli studi relativi a vaccinazione effettuata dopo l'inizio del periodo epidemico e sono stati esclusi dalla valutazione della sicurezza quelli sui vaccini costituiti da vecchi adiuvanti oleosi o con contenuto di emoagglutinina $>15 \mu\text{g}$.

Per ciò che concerne efficacia ed effectiveness, sono stati valutati i dati relativi ai periodi epidemici a più alta diffusione virale.

Le misure di esito primarie includevano: 1) casi di influenza, definiti sulla base delle caratteristiche cliniche; 2) casi di influenza confermati in laboratorio; 3) casi di ospedalizzazione per influenza; 4) decessi totali; 5) decessi causati da influenza o da complicanze influenzali; 6) altri indicatori diretti o indiretti di impatto della patologia, quali polmonite, ospedalizzazioni dovute a qualsiasi patologia respiratoria oppure a patologie cardiache.

Le misure di esito secondarie includevano gli eventi avversi, quali: 1) reazioni locali da vaccini aerosol entro 7 giorni dalla somministrazione; 2) reazioni locali da vaccini parenterali entro 7 giorni dalla somministrazione; 3) eventi sistemici entro 7 giorni dalla vaccinazione; 4) eventi rari, quali trombocitopenia, disturbi neurologici, sindrome di Guillan Barrè.

La ricerca è stata effettuata a partire dal Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) che contiene il Cochrane Acute Respiratory Infections (ARI) Group's Specialised Register (the Cochrane Library 2009, volume 4), dalle banche dati Medline (gennaio 1966-ottobre 2009), Embase (1974 - ottobre 2009) e Web of Science (1974 - ottobre 2009).

Dalla ricerca aggiornata al 6 ottobre 2009, sono stati individuati 1435 studi potenzialmente rilevanti, di cui 75 sono stati inclusi nella revisione. Di questi, 68 sono stati usati per la valutazione di efficacia/effectiveness e 8 per determinare il profilo di sicurezza dei vaccini. Suddividendo i risultati sulla base della stagione influenzale, del setting o della tipologia di vaccino, sono stati identificati complessivamente 100 sottogruppi di dati.

- **RCT.** Considerato che negli ultimi 40 anni sono stati pubblicati soltanto 5 RCT, altamente eterogenei per ciò che concerne tipologia di vaccino testato, setting, follow-up e definizione di outcome, il livello di evidenza non è sufficiente per trarre conclusioni definitive. Da una metanalisi di due trial, è risultato che i vaccini inattivati sono più efficaci del placebo nella malattia simil-influenzale (efficacia 43%; 21-58%) in periodi di alta diffusione virale tra gli anziani residenti in comunità e verso l'influenza (efficacia 58%; 34-73%).

- **Studi di coorte in strutture residenziali.** Sono stati individuati 30 studi di coorte effettuati in strutture residenziali, i cui dati sono stati organizzati in 41 sottogruppi. Nei periodi di alta diffusione virale, l'effectiveness dei vaccini è risultata del 23% (6-36%) verso la malattia simil-influenzale e del 46% (30-58%) nella prevenzione della polmonite. L'effetto dei vaccini nella prevenzione della mortalità dovuta ad influenza o a polmonite è risultato significativo, sebbene sia stata evidenziata un'alta variabilità tra i data set.
- **Studi di coorte in comunità.** Sono stati individuati 21 studi di coorte effettuati in comunità, i cui dati sono stati organizzati in 40 sottogruppi. I vaccini antinfluenzali inattivati non sono risultati efficaci negli anziani verso influenza, polmonite o malattia simil-influenzale. Da alcuni studi, la vaccinazione ha mostrato una riduzione dei casi di ospedalizzazione per queste patologie (efficacia 26%; 12-38%), ma non per la patologia cardiovascolare. Nei soggetti ad alto rischio di complicanze, è stato evidenziato come unico effetto significativo la riduzione della mortalità da tutte le cause.
- **Studi caso-controllo.** Sono stati individuati 12 studi caso-controllo, i cui dati sono stati organizzati in 14 sottogruppi. Dopo aggiustamento per i fattori di confondimento, i vaccini hanno mostrato di ridurre il rischio di mortalità da influenza e polmonite (OR 0.74; IC 95% 0.60-0.92) e di tutte le malattie respiratorie (OR 0.71; 0.56-0.90).
- **Dati di sicurezza.** Sono stati inclusi tutti gli effetti collaterali riportati negli RCT e, per ciò che concerne gli eventi rari, i risultati di tre studi di sorveglianza. Gli effetti sistemici da vaccini risultavano superiori a quelli da placebo, sebbene nessun outcome specifico abbia mostrato significatività statistica.

In base alle evidenze disponibili, l'effectiveness dei vaccini antinfluenzali trivalenti inattivati è risultata limitata negli anziani, indipendentemente da setting, popolazione, outcome e disegno dello studio.

Gli studi non hanno mostrato potere sufficiente per determinare l'entità degli effetti sulle complicanze. Dai pochi dati a disposizione, il profilo di sicurezza dei vaccini è risultato accettabile.

Le evidenze disponibili sono di scarsa qualità e non sufficienti per fornire conclusioni chiare sugli effetti dei vaccini negli anziani. Il principale problema dell'interpretazione dei dati è causato dal numero esiguo di RCT disponibili. I risultati sono stati basati principalmente su studi osservazionali non-sperimentali, che sono a più alto rischio di bias.

Per risolvere queste incertezze, sarebbe necessario condurre in diversi periodi stagionali trial clinici randomizzati e controllati verso placebo supportati da finanziamenti pubblici.

Conflitto di interesse: un autore ha ricevuto contributi finanziari da alcune ditte farmaceutiche.

Parole chiave: vaccinazione antinfluenzale, anziani, revisione sistematica.

Riferimento bibliografico

Jefferson T et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 2: DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub3.

Rischi cardiovascolari associati ai glitazoni: la valutazione dell'American Heart Association e dell'American College of Cardiology Foundation

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Il diabete mellito (DM) aumenta il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari (CVD). Poiché i glitazoni agiscono sull'insulino-resistenza, fattore di rischio di CVD, si presumeva che potessero

ridurre l'incidenza. Tuttavia, un'ampia metanalisi (Nissen SE et al. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71) ha evidenziato un'associazione tra rosiglitazone ed aumento del rischio di infarto miocardico (MI) e della mortalità cardiovascolare, per cui il 21 maggio 2007, l'FDA ha pubblicato un alert a tal proposito. In seguito, ulteriori dati provenienti da metanalisi, trial clinici e studi osservazionali hanno fornito evidenze discordanti. Il 14 novembre 2007, l'FDA ha stabilito di non ritirare dal mercato il rosiglitazone, ma di far inserire nel foglietto illustrativo un nuovo box warning relativo al possibile rischio di ischemia miocardica, soprattutto in pazienti cardiopatici in trattamento con nitrati e in quelli in cui il rosiglitazone è stato aggiunto alla terapia insulinica.

Lo scopo di questa valutazione è quello di riassumere i dati attualmente disponibili relativi al rischio cardiovascolare associato a glitazoni, in particolare alla cardiopatia ischemica (IHD), e di fornire raccomandazioni agli operatori sanitari per minimizzare la gravità delle patologie cardiovascolari e di altre complicanze nei pazienti con DM di tipo 2.

Rosiglitazone e rischio di cardiopatia ischemica

Fino ad oggi, solo lo studio RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*) ha valutato prospetticamente l'effetto del rosiglitazone su outcome cardiovascolari, su 4447 pazienti con DM di tipo 2 non adeguatamente controllato con metformina o una sulfonilurea, randomizzati in aperto a ricevere in associazione rosiglitazone oppure metformina o una sulfonilurea.

L'obiettivo primario era quello di stabilire la non inferiorità del rosiglitazone (+ metformina o una sulfonilurea) rispetto a metformina+sulfonilurea nella riduzione dell'end point combinato (ospedalizzazione e morte cardiovascolare). I risultati recentemente pubblicati relativi allo studio completato hanno dimostrato che, dopo 5,5 anni di follow-up, si sono verificati 321 eventi nel gruppo esposto a rosiglitazone vs 323 nel controllo (HR 0,99; CI 95% 0,85-1,16; HR di non inferiorità <1,20). L'HR era di 1,14 (0,80-1,63) per MI e 0,84 (0,59-1,18) per la mortalità cardiovascolare. Come osservato in trial precedenti, il rosiglitazone è risultato associato ad un aumento dell'incidenza di insufficienza cardiaca (2,10; 1,35-3,27) e di fratture (1,57; 1,12-2,19).

In un'analisi per sottogruppi, è stato evidenziato che l'HR per l'end point primario era pari a 1,26 (0,95-1,68) tra i pazienti con cardiopatia ischemica precedente ($p=0,06$). Tuttavia, lo studio RECORD presentava dei limiti: basso potere statistico dell'end point primario, aderenza subottimale al farmaco in studio e/o elevata incidenza di cross-over, squilibrio nella terapia farmacologica (statine e tiazidi) a favore del gruppo esposto a rosiglitazone, con risultati non conclusivi sul rischio cardiovascolare del farmaco.

Nell'analisi integrata degli studi condotti dalla ditta produttrice, GlaxoSmithKline, e dall'FDA, sono stati inclusi 42 trial randomizzati in doppio cieco (di cui solo 28 considerati dalla metanalisi di Nissen SE et al) e in pazienti solo diabetici, il rosiglitazone è risultato associato ad un aumento di cardiopatia ischemica di qualsiasi tipo, incluso il dolore toracico non precisato, ma non dell'outcome composito (morte cardiovascolare, MI, stroke). Nell'analisi per sottogruppi dell'FDA il rischio di eventi avversi associato a rosiglitazone era potenzialmente superiore nei pazienti anziani, con preesistente insufficienza cardiaca o in terapia con nitrati, ACE-inibitori o insulina (ad alto rischio di CVD).

Altre metanalisi hanno riportato risultati inconsistenti. Per esempio, una revisione Cochrane non ha evidenziato un aumento statisticamente significativo del rischio di MI. Al contrario, la metanalisi di Singh et al. ha evidenziato un aumento del 42% di MI ma non della mortalità cardiovascolare o della mortalità da tutte le cause. Nella metanalisi di Lago et al, nonostante un aumento di 2 volte del rischio di insufficienza cardiaca congestizia, il rosiglitazone non è stato associato ad un aumento della mortalità cardiovascolare

Infine, sono disponibili dati limitati provenienti da tre studi clinici che hanno confrontato un controllo intensivo rispetto alla terapia standard del diabete.

Lo studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*; n=10.251 pazienti con diabete ed elevato rischio cardiovascolare) ha riportato un aumento del 20% del rischio annuale di mortalità nel gruppo esposto a trattamento intensivo rispetto a quello standard. Tuttavia, analisi preliminari post hoc non hanno suggerito un'associazione con l'utilizzo di differenti farmaci (incluso il rosiglitazone) e l'aumento della mortalità nel gruppo esposto a trattamento intensivo.

Anche i risultati del VA Diabetes Trial (n=1791 pazienti randomizzati a ricevere trattamento standard o intensivo) non hanno evidenziato un aumento del rischio cardiovascolare correlabile al rosiglitazone (HR 0,88; 0,74-1,05; p=0,14). Tuttavia, in questi ultimi due studi, l'utilizzo non randomizzato di rosiglitazone nei gruppi di trattamento ha ridotto la possibilità di rilevare un segnale di sicurezza.

Nello studio BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes*; n=2368 pazienti con coronaropatia stabile), i risultati non suggerivano che la metformina o i glitazoni (nell'89% dei casi si trattava di rosiglitazone) aumentassero il rischio rispetto ad insulina o sulfonilurea. A 5 anni, tra i due gruppi, non sono state osservate differenze statisticamente significative nella sopravvivenza né nell'assenza di eventi cardiovascolari maggiori.

Le incertezze relative al rosiglitazone sono state evidenziate quando è arrivato il momento di votare da parte dei membri dell'Advisory Panel dell'FDA (30 luglio 2007): i voti sono stati di 20:3 a favore di un aumento del rischio di eventi cardiaci ischemici con il rosiglitazone, ma 22:1 contro il ritiro del rosiglitazone dal mercato.

Il 18 ottobre 2007, le conclusioni della valutazione dell'EMA sono state che "i benefici del rosiglitazone e del pioglitazone nel trattamento del diabete di tipo 2 continuano a superare i rischi".

Il 14 novembre 2007, l'FDA ha deciso di mantenere in commercio il rosiglitazone con un ulteriore box warning relativo al rischio di cardiopatia ischemica. Ciò riflette ulteriormente le incertezze a tal proposito. L'FDA ha dichiarato inoltre che "ulteriori studi non hanno confermato né escluso tale rischio. Complessivamente, i dati disponibili sul rischio di ischemia miocardica non sono conclusivi".

Pioglitazone e rischio di cardiopatia ischemica

Lo studio PROactive (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*) ha valutato l'associazione tra pioglitazone e cardiopatia ischemica, non evidenziando effetti statisticamente significativi sull'outcome primario (HR 0,90; 0,80-1,02), mentre è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dell'outcome composito secondario (mortalità da tutte le cause, MI non fatale e stroke 0,84; 0,72-0,98), dati confermati anche in una metanalisi e in uno studio osservazionale.

Pioglitazone versus rosiglitazone e rischio di cardiopatia ischemica

Non sono disponibili RCT prospettici che abbiano confrontato il pioglitazone rispetto al rosiglitazone sul rischio di cardiopatia ischemica. Le conclusioni di studi osservazionali sono contrastanti. In un ampio studio sul database del National Health Insurance di Taiwan è stato osservato un aumento del rischio di MI con l'associazione di pioglitazone alla terapia con metformina rispetto a rosiglitazone, anche se l'ampio intervallo di confidenza ne ha limitato il potere statistico. Un altro studio ha suggerito una riduzione del 22% del rischio di MI con pioglitazone rispetto al rosiglitazone. In altri studi è stato osservato che, rispetto al rosiglitazone, il pioglitazone ha ridotto la mortalità totale e il rischio di CHF ma non di MI. In uno studio caso-controllo di tipo nested, l'aggiunta di rosiglitazone alla metformina non è risultata associata ad aumento del rischio di MI rispetto all'associazione con una sulfonilurea o con pioglitazone.

Glitazoni e rischio di insufficienza cardiaca

In una dichiarazione dell'American Heart Association/American Diabetes Association sono stati descritti gli effetti dei glitazoni sull'esacerbazione di CHF. La metanalisi di Lago et al, ha

evidenziato un aumento di 1,7 volte del rischio di CHF associato a glitazoni (rosiglitazone 2,2; pioglitazone 1,3). Tuttavia, non è stato rilevato un aumento della mortalità cardiovascolare. In pazienti con DM di tipo 2 e CHF di classe I e II NYHA, è stato osservato che il rosiglitazone non altera la funzione sistolica o diastolica nonostante l'edema e l'aumento di peso, aumentando così i dubbi sull'associazione tra glitazoni ed esacerbazione di CHF. In ogni caso, bisogna porre cautela nell'utilizzo di glitazoni nei pazienti con segni/sintomi di CHF ed è controindicato l'uso in pazienti con CHF di classe III o IV.

Raccomandazioni per ridurre le vasculopatie in pazienti con diabete mellito di tipo 2

Per uniformare le raccomandazioni dell'American Heart Association, dell'American College of Cardiology e dell'American Diabetes Association, le attuali linee guida sul DM consigliano di iniziare una terapia farmacologica se gli interventi sullo stile di vita (dieta, attività fisica e riduzione del peso) non sono sufficienti a raggiungere i livelli target di glicemia.

Le raccomandazioni si basano soprattutto sulla riduzione del rischio microvascolare. Infatti, sono noti gli effetti sul profilo del rischio cardiometabolico, ma le evidenze disponibili sul rischio macrovascolare sono limitate. La metformina offre benefici sul CVD nei soggetti diabetici obesi rappresentando il farmaco di prima linea (assenza di effetti avversi cardiovascolari, pochi effetti collaterali e basso costo).

Non è chiaro quali farmaci utilizzare in seguito per raggiungere il target glicemico raccomandato e ridurre le complicanze microvascolari né quali sono associati ad un aumento di eventi macrovascolari.

Raccomandazioni ai clinici, alle industrie e alle agenzie regolatorie sul DM di tipo 2

È sempre più urgente individuare le strategie ottimali per prevenire le complicanze micro e macrovascolari del diabete, in quanto i trial clinici focalizzano l'attenzione sul controllo glicemico. È necessario, quindi, che le industrie farmaceutiche conducano RCT con disegni appropriati ed outcome primari e secondari relativi agli eventi cardiovascolari.

Infine, l'FDA e le altre agenzie regolatorie devono richiedere che tali trial siano inclusi nella valutazione di nuovi ipoglicemizzanti.

Purtroppo, le evidenze relative agli effetti degli ipoglicemizzanti sulle patologie macrovascolari sono limitate e non conclusive.

La metformina offre benefici, soprattutto nei soggetti obesi, mentre il rosiglitazone, ma non il pioglitazone, è stato associato ad effetti nocivi.

Per gli altri ipoglicemizzanti non sono disponibili dati.

Conflitto di interesse: gli autori hanno ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Parole chiave: glitazoni, rischio cardiovascolare, società scientifiche americane.

Riferimento bibliografico

Kaul S et al. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks: a Science Advisory from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121: DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d34114.

Osteonecrosi della mandibola e bifosfonati: basse dosi per l'osteoporosi sembrano essere sicure

A cura della Dott.ssa Paola D'incau

L'osteonecrosi della mandibola associata ai bifosfonati viene definita come un'esposizione dell'osso nella regione maxillo-facciale per più di 8 settimane in assenza di radioterapia ma in corrispondenza dell'uso di bifosfonati.

Altri importanti fattori di rischio dell'osteonecrosi includono infezioni locali, chemioterapia, uso di steroidi, traumi e malattie periodontali.

La terapia ad alte dosi di bifosfonati impiegata nelle complicanze scheletriche di patologie oncologiche è stata associata ad un aumento del rischio di osteonecrosi della mandibola la cui incidenza stimata varia tra l'1% e il 15% e sembra essere correlata alla dose e alla durata del trattamento.

Nei pazienti che presentano osteoporosi le dosi di bifosfonati comunemente utilizzate sono molto più basse, e non è stata accertata una relazione causale tra la somministrazione di basse dosi per via orale o endovenosa e l'osteonecrosi della mandibola. L'incidenza sembra essere tra 1/10.000 e <1/100.000 anni persona, simile a quella osservata nella popolazione generale.

Poiché allo stato attuale la consapevolezza della correlazione tra i bifosfonati e questo grave evento avverso è maggiore, è possibile che casi di ulcerazioni spontanee della mandibola siano erroneamente classificate come osteonecrosi. Sono quindi necessari ulteriori dati prospettici per quantificare l'incidenza di osteonecrosi della mandibola nella popolazione generale e in quella che riceve alte e basse dosi di bifosfonati.

Non è ancora completamente noto l'esatto meccanismo attraverso il quale alte dosi di bifosfonati incrementino il rischio di osteonecrosi. I bifosfonati possono avere un effetto tossico sui tessuti molli locali e compromettere la funzionalità delle cellule epiteliali e vascolari tale da poter impedire, dopo un intervento chirurgico dentale, la guarigione e la chiusura dei tessuti molli e conseguentemente contribuire ad una osteonecrosi locale. L'osteonecrosi della mandibola può presentarsi con dolore locale, gonfiore dei tessuti molli e infiammazione che può evolvere in fistole e fratture patologiche.

Esistono strategie internazionali di prevenzione e trattamento basate, però, su opinioni di esperti ed evidenze aneddotiche a causa della mancanza di dati prospettici.

Le raccomandazioni enfatizzano l'importanza di indagini radiologiche della mandibola e della mascella prima di iniziare un trattamento con alte dosi di bifosfonati in pazienti oncologici.

Il trattamento va interrotto in presenza di emergenze dentali, che a loro volta dovrebbero essere gestite da un team medico, odontoiatrico e oncologico.

Relativamente alla prevenzione, è importante promuovere una buona igiene orale e un controllo semestrale in tutti i pazienti che assumono bifosfonati. Va inoltre incoraggiata la sospensione del fumo e dell'assunzione di alcol.

Se è necessario intraprendere una procedura dentale, il trattamento con bifosfonati va interrotto tre mesi prima dell'inizio della procedura; la terapia può essere assunta nuovamente solo dopo la guarigione del sito chirurgico.

Attualmente il trattamento dell'osteonecrosi della mandibola si focalizza sulla gestione delle infezioni secondarie, nella somministrazione di un'analgesia adeguata, garantendo un appropriato apporto alimentare; la nutrizione artificiale dovrebbe essere considerata se le lesioni al cavo orale impediscono l'assunzione del cibo.

Sono necessari ulteriori studi prospettici per fornire linee guida basate sulle evidenze per la gestione di questo evento avverso poco comune.

Conflitto di interesse: l'autore non ha ricevuto alcun supporto economico per questo editoriale. In passato ha ricevuto grant da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: osteonecrosi, bifosfonati, editoriale.

Riferimento bibliografico

Khan A. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *BMJ* 2010; 340: 378.

Malattia coronarica nelle donne in post-menopausa trattate con estroprogestinici: il rischio non si esaurisce mai? I risultati di un RCT

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Le donne in post-menopausa trattate con estroprogestinici hanno un rischio maggiore di malattia coronarica nei primi anni di terapia ormonale sostitutiva (TOS), anche se evidenze sperimentali ed osservazionali suggeriscono un effetto variabile a seconda della durata della menopausa. Tuttavia, non è però chiaro se esista un aumento precoce del rischio coronarico nella fase iniziale della menopausa e se questo rischio scompaia in seguito.

Il Nurses' Health Study (NHS) ha rilevato che il rischio potrebbe essere presente nei primi 3 anni di terapia nelle donne che hanno iniziato la TOS entro 10 anni dall'esordio della menopausa, ma si tratta di uno studio osservazionale.

Per stimare l'effetto della terapia estroprogestinica continuata sul rischio coronarico nel tempo ed in base agli anni di menopausa sono stati utilizzati i dati dello studio Women's Health Initiative (WHI).

Lo studio ha randomizzato in doppio cieco 16.608 donne in post-menopausa (età 50-79 anni) non isterectomizzate alla singola somministrazione giornaliera di 0,625 mg di estrogeni equini coniugati + 2,5 mg di medrossiprogesterone acetato (n=8506) o placebo (n=8102). Il periodo medio di follow-up è stato di 5,6 anni.

I dati relativi a sicurezza ed aderenza al trattamento sono stati registrati 6 settimane dopo la randomizzazione ed in occasione delle visite semestrali ed annuali.

La definizione di malattia coronarica ha incluso: infarto miocardico acuto che ha richiesto il ricovero, infarto miocardico silente identificato con ECG seriale o decesso per malattia coronarica.

Durante il follow-up, si sono verificati 188 casi di malattia coronarica (80 nei primi 2 anni) nel gruppo delle 8506 donne randomizzate a TOS rispetto a 147 casi (51 nei primi 2 anni) nel gruppo delle 8102 donne randomizzate a placebo. Rispetto al non uso di TOS, l'HR medio stimato di malattia coronarica per l'uso continuato di estroprogestinici è risultato 2,36 (IC 95% 1,55-3,62) per i primi 2 anni e 1,69 (0,98-2,89) per i primi 8 anni.

Tra le donne in menopausa entro i 10 anni al momento della randomizzazione, 2782 sono state sottoposte a TOS, mentre 2712 sono state randomizzate a placebo. Trentuno casi di malattia coronarica (14 nei primi 2 anni) sono stati osservati nel gruppo trattato con TOS e 34 (12 nei primi 2 anni) nel gruppo placebo.

Quando l'analisi aggiustata per l'aderenza al trattamento è stata limitata alle donne in menopausa entro 10 anni, l'HR medio stimato è risultato 1,29 (0,52-3,18) per i primi 2 anni di terapia e 0,64 (0,21-1,99) per i primi 8 anni; il valore di p per la variazione di HR durante il follow-up è stato 0,038.

Per quanto riguarda le curve di sopravvivenza libera da malattia coronarica nei primi 8 anni dalla randomizzazione, il valore di p per le differenze tra la curva delle donne trattate con TOS e quella delle donne randomizzate a placebo è stato di 0,057 per tutte le donne, 0,44 per le donne in menopausa entro 10 anni e 0,011 per le donne con più di 10 anni di menopausa.

L'analisi dello studio WHI non ha riscontrato una riduzione del rischio per malattia coronarica nei primi 2 anni di TOS nei sottogruppi stratificati per la durata della menopausa. Un possibile effetto cardioprotettivo di TOS nelle donne in menopausa da almeno 10 anni sembrerebbe emergere solo dopo 6 anni di impiego.

Questi risultati sono in accordo con quelli dello studio NHS. Se considerati insieme, i risultati degli studi WHI e NHS suggeriscono un incremento del 29% del rischio di malattia coronarica nei primi 2 anni di TOS nelle donne in menopausa entro i 10 anni. Tuttavia, questo risultato non raggiunge la tradizionale significatività statistica. Seppur con le dovute cautele, è importante notare che quelle tratte dai dati aggregati degli studi WHI e NHS sono al momento le stime più precise su questo argomento.

Le curve di sopravvivenza libera da malattia coronarica nelle pazienti trattate e non, non indicano un effetto protettivo della terapia estroprogestinica nei primi 6 anni d'impiego nelle donne in menopausa entro i 10 anni. Nel NHS, non c'erano evidenze di effetti protettivi nei primi 3 anni; quindi, secondo la presente analisi una possibile cardioprotezione da parte della TOS non si verifica nei primi 3-6 anni nelle donne in menopausa entro i 10 anni.

In base a questi risultati, un'attesa riduzione del rischio coronarico non dovrebbe essere un motivo per iniziare o continuare una TOS nella maggior parte delle donne in menopausa da poco tempo perché le donne di questo gruppo di solito seguono questa terapia per brevi periodi.

Anche se molte delle attuali linee guida non raccomandano la terapia estroprogestinica nel postmenopausa per la prevenzione della malattia coronarica, un recente report dell'International Menopause Society ha escluso un danno coronarico precoce della TOS nelle donne in menopausa da poco tempo.

I risultati di questa analisi sono in accordo con quanto raccomandano le linee guida, cioè un uso a breve termine della TOS per alleviare i sintomi vasomotori.

Le evidenze disponibili suggeriscono che la terapia estroprogestinica non riduce il rischio coronarico nei primi 3-6 anni di trattamento nelle donne che hanno iniziato la terapia in prossimità della menopausa. Poiché tipicamente la TOS è di breve durata, molte donne che valutano la possibilità di iniziare una terapia ormonale per alleviare i sintomi della menopausa non dovrebbero attendersi anche una protezione coronarica.

Conflitto di interesse: lo studio è stato in parte finanziato dal National Heart, Lung, and Blood Institute. Uno degli autori dichiara di aver ricevuto compensi da alcune ditte farmaceutiche.

Parole chiave: terapia ormonale sostitutiva, malattia coronarica, RCT.

Riferimento bibliografico

Toh S et al. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:211-7.

Assunzione di aspirina e sopravvivenza dopo cancro al seno

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Studi in vitro ed in vivo suggeriscono che l'aspirina possa inibire le metastasi del cancro al seno, attraverso l'inibizione della produzione di prostaglandine (prodotte in quantità maggiori dalle cellule tumorali del seno rispetto a quelle normali), l'inibizione della crescita e la riduzione dell'invasività delle cellule tumorali, la riduzione di citochine coinvolte nelle metastasi ossee e la stimolazione della risposta immunitaria. Gli studi sugli animali hanno mostrato un aumento dell'attività della COX-2 in cellule di carcinoma mammario metastatico.

Questo studio ha valutato se l'uso di aspirina dopo la diagnosi di cancro al seno sia associato ad una riduzione della mortalità da cancro al seno e del rischio di metastasi a distanza in donne con carcinoma mammario allo stadio I-III nell'ambito del Nurses' Health Study.

È stato effettuato uno studio prospettico osservazionale sulla base delle risposte di 4164 infermiere registrate nel Nurses' Health Study, a cui era stato diagnosticato cancro al seno stadio I-III tra il 1976 e il 2002. L'osservazione è stata portata avanti fino alla morte o al giugno 2006, a seconda di quale evento si fosse verificato prima.

Sono state applicati i seguenti criteri di esclusione: data di nascita o della diagnosi sconosciute, data della recidiva prima del 1976, altri tumori prima del 1976 (eccetto il cancro non-melanoma alla pelle), morte prima della valutazione con aspirina o mancanza della valutazione con aspirina, prima valutazione con aspirina più di 6 anni dopo la diagnosi, mancanza del tipo di stadio del tumore, stadio IV, stadio III senza metastasi.

L'assunzione dell'aspirina è stata classificata come uso regolare negli ultimi 2 anni, secondo le seguenti categorie: mai, in passato, utilizzo per 1 giorno, da 2 a 5 giorni, da 6 a 7 giorni alla settimana. L'uso pregresso è stato calcolato come uso dopo la diagnosi di cancro al seno, successivamente sospeso.

Per ogni donna, l'uso di aspirina è stato monitorato mediante questionario e aggiornato fino alla fine del follow-up. Sono state evitate le valutazioni dell'assunzione di aspirina durante i primi 12 mesi dopo la diagnosi perché l'aspirina è sconsigliata durante la chemioterapia. Le ragioni per l'uso tra le 3876 donne sono state la prevenzione delle malattie cardiovascolari (35%), dolore muscolare o articolare (16%), cefalea (13%), mal di schiena (7%), dolori mestruali (<1%), e altri motivi (9%). In un'analisi secondaria, è stata valutata l'associazione di morte per cancro al seno con l'uso di altri FANS e paracetamolo.

L'outcome primario è stato la valutazione della mortalità per cancro al seno in base al numero di giorni per settimana di assunzione di aspirina (0, 1, da 2 a 5 o da 6 a 7 giorni) valutato almeno 12 mesi dopo la diagnosi e aggiornato.

Tra le 4164 partecipanti, si sono verificati 341 decessi per cancro al seno, 400 recidive a distanza (compresi le 341 morti) e 732 morti da qualsiasi causa. In totale, 2910 donne con diagnosi di cancro al seno (33%) non hanno fornito una valutazione relativa all'assunzione di aspirina dopo la diagnosi.

L'assunzione di aspirina è stata associata a una diminuzione del rischio di morte per cancro al seno. Rispetto alle non utilizzatrici di aspirina, il rischio relativo corretto (RR) per impiego di aspirina per 1 giorno, da 2 a 5, e da 6 a 7 giorni alla settimana è stato di 1,07, 0,29 e 0,36 rispettivamente. Questa associazione non presentava sensibili variazioni quando stratificata per stadiazione del tumore, BMI, stato della menopausa o dei recettori per gli estrogeni. Simili risultati sono stati osservati per le metastasi a distanza (RR 0,91, 0,40 e 0,57 per 1 giorno, da 2 a 5, e da 6-7 giorni di utilizzo di aspirina, rispettivamente).

È stato, infine, effettuato un follow-up inferiore ai 10 anni per la valutazione del numero di decessi per cancro della mammella per gli utilizzatori di altri FANS e paracetamolo (122 e 124 decessi,

rispettivamente), ma con limitata potenza statistica. Comunque, è stata indicata una associazione protettiva con l'assunzione di FANS ma non con il paracetamolo. Rispetto a nessun utilizzo o uso passato, il RR per la mortalità per cancro al seno per l'uso corrente per 1 giorno alla settimana, da 2 a 5 giorni, e da 6 a 7 giorni è stato di 1,03, 1,17, 0,52 rispettivamente, per i FANS e 2,40, 1,28, 1,44 rispettivamente, per il paracetamolo.

I limiti dello studio, riportati dagli autori, sono i seguenti: le informazioni sull'assunzione e sulle dosi di aspirina, il trattamento e le metastasi a distanza sono state auto-risportate; presenza di fattori di confondimento (tipica limitazione degli studi osservazionali).

Tra le donne che sopravvivono da almeno 1 anno dopo una diagnosi di cancro al seno, l'uso di aspirina è risultato associato ad una diminuzione del rischio di metastasi a distanza e di morte per cancro al seno.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: aspirina, cancro al seno, studio prospettico osservazionale.

Riferimento bibliografico

Holmes et al. Aspirin intake and survival after breast cancer. J Clin Oncol 2010; DOI:10.1200/JCO.2009.22.7918.

Revisione dell'FDA di una nuova terapia antidiabetica: la liraglutide

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

In un *perspective* pubblicato dal N Engl J Med, due funzionari dell'Office of New Drugs, Center for Drug evaluation and Research dell'FDA, hanno tracciato un breve profilo della liraglutide, un agonista del recettore per il GLP-1 (*glucagon-like-peptide-1*) approvato dall'FDA il 25 Gennaio 2010 (*) per il trattamento del diabete di tipo 2. Gli autori discutono le ragioni che hanno portato l'Agenzia all'approvazione di questo farmaco, ma sottolineano i motivi di perplessità sulla sicurezza di questo farmaco e i relativi provvedimenti dell'FDA.

Rispetto all'exenatide, capostipite di questa classe di antidiabetici, che richiede una somministrazione di 2 volte/die, la liraglutide ha uno schema posologico di 1 volta/die. Gli studi clinici di efficacia hanno dimostrato che, in associazione alle altre terapie antidiabetiche, la liraglutide riduce le concentrazioni medie di HbA1c di 0,8-1,4% rispetto al placebo. Inoltre, in confronto alle sulfaniluree è associata ad un minor rischio di ipoglicemia, e allo stesso tempo è in grado di ridurre il peso corporeo e non necessita di un aggiustamento nel dosaggio in caso di insufficienza renale.

Il suo incerto profilo di sicurezza ha portato l'FDA ad intraprendere una serie di provvedimenti post-approvazione per monitorare l'uso del farmaco.

In primis, con un Amendments Act l'FDA ha disposto studi aggiuntivi negli animali per valutare il potenziale mitogeno/cancerogeno del farmaco e ha istituito un registro di monitoraggio dell'incidenza annuale di carcinoma midollare della tiroide (forma tumorale che sembrerebbe associata all'uso del farmaco) per i prossimi 15 anni. Questo allarme nasce da studi sui roditori, in cui è stato rilevato un aumento dell'incidenza di carcinoma midollare della tiroide, dato ad oggi non confermato nell'uomo: mancano studi epidemiologici, a causa della bassa incidenza di questo tumore nella popolazione; i livelli di calcitonina, biomarker del carcinoma midollare della tiroide, sono risultati normali nei pazienti trattati con liraglutide.

In secondo luogo, l'FDA ha richiesto alla ditta produttrice di condurre sia studi meccanicistici sugli animali che studi epidemiologici per valutare il rischio di pancreatite. Infatti, gli studi di fase 2 e 3 hanno evidenziato 7 casi di pancreatite con liraglutide (n=4257) vs 1 caso nel gruppo di controllo (n=2381). Questi casi si vanno ad aggiungere ai diversi report post-marketing disponibili per i farmaci che agiscono attraverso la via di segnale del GLP-1 immessi in commercio precedentemente, quali exenatide e sitagliptin.

Infine, l'FDA ha richiesto uno studio di sicurezza cardiovascolare. Infatti, se nel Dicembre 2008 l'FDA ha pubblicato le linee guida rivolte all'industria sottolineando le raccomandazioni per valutare il rischio cardiovascolare dei nuovi antidiabetici, lo sviluppo clinico della liraglutide è stato completato prima. Tuttavia, l'analisi dei dati ottenuti dagli studi di fase 2 e 3 indicano che il farmaco soddisfa gli standard per escludere un aumento del rischio cardiovascolare.

L'approvazione della liraglutide da parte dell'FDA consegue al riconoscimento del valore del farmaco per quei pazienti con inadeguato controllo glicemico nonostante altre terapie antidiabetiche. Tuttavia, l'FDA riconosce che tutti i farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2, inclusi quelli commercializzati da lungo tempo, comportano dei rischi. Questo implica la necessità di una strategia per la valutazione del rischio che includa una guida all'uso ed un piano di educazione sul rapporto beneficio/rischio per i medici prescrittori. In conclusione, mentre l'FDA attende di chiarire il profilo di sicurezza della liraglutide, i medici dovranno attentamente valutare le istruzioni di prescrizione del farmaco e decidere per ogni singolo paziente se il profilo beneficio/rischio è favorevole.

(*) L'EMA ha approvato il farmaco il 30 Giugno 2009, per l'indicazione: adulti affetti da diabete di tipo 2 per controllare il livello di glucosio nel sangue in combinazione con: metformina o una sulfanilurea, in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la dose massima tollerata di metformina o sulfanilurea in monoterapia; metformina e una sulfanilurea o metformina e un tiazolidindione in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la terapia con due farmaci.

Parole chiave: liraglutide; antidiabetici; perspective.

Riferimento bibliografico

Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide - the FDA's review of a new antidiabetic therapy. N Engl J Med 2010; 362: 774. 77.

Manifestazione, pattern e decorso naturale dei sintomi gravi e ruolo degli antibiotici e dell'antibiotico-resistenza in pazienti con sospetta infezione delle vie urinarie non complicata in medicina generale: uno studio osservazionale

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Le infezioni del tratto urinario rappresentano una delle condizioni più comunemente riscontrate nelle donne in medicina generale. L'urina è il campione ricevuto più di frequente dai laboratori d'analisi; più del 20% dei batteri isolati risulta essere resistente a trimetoprim e a cefalosporine e più del 50% ad amoxicillina. I dati, seppur limitati, ricavati da alcuni trial suggeriscono che le infezioni delle vie urinarie non complicate hanno una buona prognosi a lungo termine associata ad un basso rischio di complicanze.

Scopo dello studio è stato descrivere la manifestazione e il decorso naturale dei sintomi più gravi nelle donne con sospetta infezione delle vie urinarie in medicina generale e l'effetto esercitato da nessun trattamento antibiotico e dall'antibiotico resistenza.

Questo studio osservazionale era di tipo nested nell'ambito di uno studio diagnostico volto a sviluppare un sistema di punteggio clinico per le infezioni delle vie urinarie mediante l'analisi dei sintomi e dei risultati dell'immunodosaggio dipstick.

Tra gennaio 2002 e febbraio 2005, 117 tra medici di medicina generale e infermieri di 67 studi medici dell'Inghilterra meridionale, hanno reclutato donne non gravide di età compresa tra 18 e 75 anni con sospetta infezione delle vie urinarie non complicata.

I criteri di esclusione sono stati: pazienti in cui il trattamento aveva indicazioni più definite (bambini, pazienti di sesso maschile, donne in gravidanza, pazienti con pielonefrite), con nausea, vomito o altre severe sintomi sistemici e le donne di età >75 anni, con psicosi o demenza, in fase terminale e non in grado di completare autonomamente un diario dei sintomi.

Dopo il reclutamento del campione, i medici hanno registrato i sintomi al basale, le informazioni cliniche, età, sesso, codice postale e l'eventuale prescrizione di antibiotici; ad ogni paziente è stato richiesto di fornire un campione fresco di urina. Ciascun paziente doveva annotare tutti i sintomi su un diario precedentemente validato per un massimo di 14 giorni, assegnando un livello di severità dei sintomi: 0 (nessun sintomo), 1 (molto lievi), 2 (lievi), 3 (moderatamente gravi), 4 (gravi), 5 (molto gravi), 6 (più gravi di quanto ci si aspettava). I sintomi presenti nel diario (disuria, ematuria, frequenza durante il giorno e la notte, urine maleodoranti, mal di pancia, sensazione di malessere generalizzata, restrizioni delle attività quotidiane) sono stati scelti sulla base di quelli più comunemente presenti in caso di infezione delle vie urinarie. Dopo aver completato la compilazione del diario, i pazienti hanno risposto anche ad un questionario validato relativo alla percezione dei differenti aspetti di comunicazione con il medico, questa percezione è stata valutata con una scala da 0 (notevole disaccordo con il medico) a 6 (accordo molto forte).

Le principali misure di esito sono state durata e gravità dei sintomi.

Allo studio hanno preso parte 843 donne per un totale di 839 campioni di urina. Sono stati reperiti dati relativi alla resistenza antibiotica per 796 pazienti, informazioni sui sintomi al basale per 830 pazienti e altre informazioni relative alla durata dei sintomi per 684 pazienti. I diari con la descrizione completa di tutti i sintomi sono stati restituiti da 541 donne delle quali per 511 si disponeva di dati sull'antibiotico resistenza.

Di tutti i pazienti che hanno fornito informazioni anagrafiche e cliniche, il 30% era in possesso di laurea o titolo equipollente, il 61% era coniugato, il 24% stava assumendo contraccettivi orali, il 10% era in trattamento con terapia ormonale sostitutiva, il 71% aveva avuto precedenti episodi di cistite e il 93% aveva ricevuto un antibiotico.

Il trimetoprim è stato l'antibiotico più frequentemente prescritto (>75%) seguito da cefalosporine, amoxicillina o amoxicillina/acido clavulanico, ciprofloxacina, e nitrofurantoina.

Pattern e durata dei sintomi

La durata mediana dei sintomi è stata di tre giorni e nel 13% dei pazienti maggiore di 10 giorni. Il sintomo più comune classificato come moderatamente grave era la frequenza giornaliera (78%); più della metà dei pazienti ha riportato disuria, urgenza e nocturia come problemi moderatamente gravi. Il 47% delle donne ha accusato uno stato di malessere considerevole e il 42% ha definito la restrizione delle attività come problema moderatamente grave o più grave.

Dopo aggiustamento per altri fattori predittivi, i sintomi moderatamente gravi hanno mostrato una durata maggiore del 56% nelle donne con infezioni resistenti (rapporto tra tasso di incidenza 1,56, 95% CI 1,22-1,99; $p<0,001$); del 62% nelle pazienti cui non sono stati prescritti antibiotici (1,62; 1,13-2,31; $p=0,008$) e del 33% in più (1,33, 1,14-1,56, $p<0,001$) nelle donne con sindrome uretrale (con sintomi ma in assenza di infezione confermata).

Nelle donne con maggiore gravità dei sintomi al basale (>3), precedente diagnosi di cistite e sintomi somatici superiori alla media (>3), la durata dei sintomi moderatamente gravi o più gravi, è risultata

raddoppiata rispetto al valore medio (2.04; 1.61-2.57) e superiore al 64% (1.64, 1.33-2.03), nelle donne che presentavano almeno due delle precedenti caratteristiche.

La durata dei sintomi risultava invece inferiore quando il medico assumeva un atteggiamento positivo relativamente alla diagnosi e alla prognosi (scala continua a 7 punti: 0,91, 0,84-0,99; $p=0,021$).

L'antibiotico-resistenza e la mancanza di trattamento antibiotico sono stati associati anche ad una maggiore frequenza dei sintomi.

Lo studio presenta alcuni limiti, quali presenza in letteratura di studi precedenti sull'infezione acuta che già supportano la validità dell'uso di un diario di auto-compilazione; analogia delle stime tra antibiotico resistenza e nessun trattamento il che suggerisce la presenza di un piccolo errore di misura differenziale; presenza di alcuni fattori confondenti che potrebbero causare un cambiamento nelle stime del 10-30%.

I punti di forza dello studio sono: elevata adesione (meno del 10% delle pazienti ha rifiutato di partecipare), presenza di un bias di risposta inferiore tra le pazienti che restituiscono il diario completo rispetto a chi ha restituito notizie incomplete, valutazione di un'ampia gamma di fattori confondenti per cui la mancanza di dati completi sulle pazienti non diventava un fattore limitante.

La resistenza agli antibiotici o una loro mancata prescrizione, sono eventi che possono condurre ad un aumento di oltre il 50% dei sintomi più gravi.

Pazienti con una storia di cistite, frequenti sintomi somatici e sintomi gravi già al basale sono suscettibili di avere sintomi gravi di durata >3 giorni.

Una più rapida risoluzione dei sintomi si osserva quando medici e infermieri assumono un atteggiamento positivo relativamente alla diagnosi e al decorso naturale dell'infezione.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che il risultato più interessante di questo studio è rappresentato da un dato spesso dimenticato: non è importante solo la terapia somministrata ma anche il modo in cui vengono fornite le cure al paziente.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sovvenzionato da NHS Research and Development. Uno degli autori ha ricevuto fondi dalla Bayer.

Parole chiave: antibiotici, infezione vie urinarie non complicata, studio osservazionale.

Riferimenti bibliografici

Little P et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ* 2010; 340: b5633

Mangin D. Urinary tract infection in primary care. How doctors deliver care is as influential as the treatment itself. *BMJ* 2010; 340: c657

Efficacia della terapia a lunga durata con nicotina transdermica: uno studio randomizzato

A cura della Dott.ssa Sandra Sigala

I cerotti transdermici a base di nicotina costituiscono uno dei trattamenti più utilizzati per la dipendenza da nicotina sia negli Stati Uniti che in Europa. Le attuali linee guida raccomandano un trattamento di 8 settimane. Studi precedenti che paragonano questa terapia verso trattamenti più prolungati non hanno rilevato differenze statisticamente significative nella percentuale di astinenza prolungata dal fumo.

Questo studio, in doppio cieco, randomizzato vs placebo, ha valutato, in fumatori adulti, l'efficacia di una terapia prolungata (24 settimane con nicotina 21 mg) rispetto alla terapia standard (8 settimane con nicotina 21 mg + 16 settimane con placebo) con nicotina transdermica nell'indurre astinenza, confermata biochimicamente alle settimane 24 e 52.

I criteri di inclusione erano: età tra 18 e 65 anni, ≥ 10 sigarette al giorno nell'anno precedente. I criteri di esclusione erano gravidanza o allattamento, ipertensione non controllata, angina instabile, ischemia miocardica o ictus nei sei mesi precedenti, diagnosi recente di cancro, insufficienza renale o epatica, trapianto d'organo, diabete, tossicodipendenza o alcol-dipendenza, anamnesi positiva per disturbi psichiatrici di asse I*, terapie concomitanti o altri trattamenti sostitutivi della nicotina.

Il consumo giornaliero di sigarette è stato valutato dalla data di inizio dell'astensione dal fumo (settimana 0) fino alla settimana 52, seguendo il metodo “timeline follow-back”**. I partecipanti che hanno riferito astinenza da fumo nei 7 giorni precedenti alle settimane 8, 24 e 52, sono stati invitati a sottoporsi ad un test del respiro, per valutare i livelli di monossido di carbonio (≤ 10 ppm).

L'outcome principale era la valutazione dell'astinenza dal fumo, definita come assenza di fumo nei 7 giorni precedenti alle settimane 24 e 52 e confermata biochimicamente.

Gli obiettivi secondari sono stati la valutazione del tipo di astinenza: *astinenza continua*: assenza di fumo dall'inizio della sospensione fino alla visita di follow-up; *astinenza prolungata*: una ricaduta per 7 giorni consecutivi dalla data di sospensione fino alle visite alle settimane 24 e 52, dopo 2 settimane di astensione (per esempio: fumare per i primi 14 giorni dalla data della sospensione non è considerata una ricaduta). Il *tempo di ricaduta* era il periodo dalla data della sospensione fino alla ricaduta (7 giorni consecutivi di fumo). Per *recupero* si intendeva un periodo di 24 ore di astinenza dal fumo dopo una ricaduta. È stato anche valutato il tempo di transizione tra le sequenze di giorni di fumo rispetto alle sequenze di giorni di astinenza.

Gli effetti collaterali sono stati valutati in base ad una lista di sintomi che potevano essere osservati con l'uso della nicotina transdermica (per esempio, nausea o reazioni cutanee) secondo una scala da 1 (nessun sintomo) a 4 (sintomi severi). È stata infine valutata anche l'aderenza alla terapia, come numero di cerotti utilizzati dalla settimana 0 alla settimana 24. I soggetti erano classificati come aderenti se utilizzavano ≥ 6 cerotti/settimana.

Su un totale di 575 soggetti randomizzati, i risultati hanno dimostrato che la percentuale di aderenza allo studio alla settimana 24 è stata maggiore nel gruppo in terapia prolungata rispetto al gruppo in terapia standard (91% vs 83%, $p=0.007$), mentre a 52 settimane la differenza non è stata statisticamente significativa.

Per quanto riguarda l'outcome principale, alla settimana 24 l'astinenza è stata circa 2 volte maggiore nei soggetti in terapia prolungata vs i soggetti in terapia standard (31.6% vs 20.3%; OR 1.81, 95% CI, 1.23-2.66), $p=0.002$).

La terapia prolungata ha inoltre dimostrato una maggiore percentuale sia di astinenza prolungata (41.5% vs 26.9%; OR 1.97 [1.38-2.82]; $p=0.001$) che continua (19.2% vs 12.6%; OR, 1.64 [1.04-2.60]; $p=0.032$).

Alla settimana 52, l'unica differenza statisticamente significativa fra i due gruppi è stata rilevata per l'astinenza prolungata (29.1% vs 21.3%; OR 1.55 [1.05-2.28]; $p=0.027$).

Per quanto riguarda il tempo di ricaduta, la differenza è diventata significativa dalla settimana 9 alla 24: in questo periodo le ricadute sono state minori nel gruppo in terapia prolungata rispetto alla terapia standard (HR 0.50 [0.35-0.73]; $p<0.001$) ma non dalla settimana 25 alla 52.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, alla prima settimana l'unica differenza statisticamente significativa tra i bracci era relativa ai disturbi del sonno, maggiori con la terapia prolungata rispetto a quella standard (7.7% vs 2.8%, $p=0.014$). Non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'aderenza alla terapia fino alla settimana 8, mentre il gruppo con terapia prolungata ha riportato una maggior aderenza al follow-up alle settimane 12, 16, 20 e 24.

In conclusione, i fumatori che ricevono una terapia prolungata con nicotina transdermica presentano una probabilità doppia rispetto ai trattati con terapia standard di mantenere l'astinenza alla settimana 24 dalla sospensione del fumo. La terapia prolungata rallenta anche il tempo di ricaduta e ne riduce il rischio, ed aumenta la possibilità di recupero dopo ricaduta.

Il lavoro presenta alcuni limiti tra cui il fatto che i partecipanti allo studio non rappresentavano una popolazione generale di fumatori, in quanto non presentano comorbidità; inoltre il parametro biochimico scelto per misurare la ricaduta era il livello di monossido di carbonio nell'espriato che è un indice con una emivita minore rispetto alla misura dei livelli di cotinina plasmatica.

Secondo gli autori, questo studio dimostra i benefici di un trattamento a lungo termine con nicotina transdermica nel trattamento del tabagismo e suggerisce la necessità di una revisione delle raccomandazioni sulla durata della terapia con nicotina transdermica, anche se i dati indicano che tali benefici vengono comunque persi alla sospensione del trattamento.

* *Il DSM-IV cataloga ciascuna diagnosi psichiatrica in 5 livelli (assi) in relazione ai diversi aspetti del disordine: Asse I: disordini clinici maggiori e disturbi dell'apprendimento (es. depressione, disturbi d'ansia, disordini bipolari, ADHD, disordini nello spettro dell'autismo, fobie e schizofrenia).*

** *Il metodo timeline followback (TLFB) è una procedura nella quale viene chiesto ai soggetti partecipanti di riportare in modo retrospettivo il consumo giornaliero di sigarette o di altre sostanze d'abuso in un determinato periodo di tempo. Uno dei limiti del TFLB è che il report si basa sul ricordo del soggetto e quindi con possibilità di errore (Psychol Addict Behav. 1998;12:101-12).*

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal National Institutes of Health. Uno degli autori dichiara di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: nicotina transdermica, tabagismo, studio randomizzato.

Riferimento bibliografico

Schnoll RA et al. Effectiveness of extended-duration transdermal nicotine therapy - A randomized trial. Ann Intern Med. 2010;152:144-51.

Confronto di due schemi posologici di etanercept per il trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica: lo studio PRESTA (*Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis*), multicentrico, randomizzato in doppio cieco

A cura delle Dott.sse Sabrina Montagnani e Carla Scollo e del Dott. Marco Tuccori

Lo studio PRESTA ha valutato l'efficacia a 12 settimane di due differenti schemi posologici di etanercept, mai studiati precedentemente, nel trattamento di pazienti con psoriasi di grado moderato-severo e artrite psoriasica. Inoltre sono state valutate l'efficacia e la sicurezza del trattamento in aperto con etanercept per un ulteriore periodo di 12 settimane.

Nello studio sono stati arruolati pazienti con età ≥ 18 anni, affetti da psoriasi attiva ma clinicamente stabile con almeno il 10% della superficie corporea totale interessata e con valutazione globale del medico di psoriasi di grado moderato-severo al momento dello screening e al basale. Inoltre per tutti i pazienti era richiesta la diagnosi di artrite psoriasica attiva, definita da almeno due articolazioni gonfie, due articolazioni sensibili o doloranti, dolore articolare (anche assiale) da almeno tre mesi

precedenti alla data dello screening e fattore reumatoide sierico negativo nei sei mesi precedenti lo screening.

I pazienti sono stati esclusi dallo studio se affetti da altre patologie cutanee attive che potevano influire sulle valutazioni dello studio, se presentavano un'articolazione sensibile o edematosa non valutata dal reumatologo come artrite psoriasica, se avevano gravi patologie concomitanti, infezioni gravi nel mese precedente lo screening o tubercolosi. I pazienti non dovevano avere ricevuto un trattamento psoriasico sistemico, ciclosporina o DMARD entro 28 giorni prima dell'inizio dello studio, con l'eccezione di metotrexato ≤ 20 mg/settimana o di acitretina ≤ 50 mg/die qualora il paziente avesse ricevuto una dose stabile di uno dei due farmaci per almeno 8 settimane prima dell'inizio dello studio. L'uso di corticosteroidi per via topica o orale e di FANS è stato consentito in determinate situazioni di necessità.

Lo studio consisteva di due parti. Nella prima, in doppio cieco, 752 pazienti sono stati randomizzati a un trattamento di 12 settimane per via sottocutanea con etanercept 50 mg 2 volte/settimana (n=379) o a etanercept 50 mg 1 volta/settimana (n=373). Nella seconda parte, in aperto, entrambi i gruppi sono stati trattati per altre 12 settimane con etanercept 50 mg 1 volta/settimana. Il successivo follow-up è stato di 2 settimane.

I pazienti che non hanno ottenuto miglioramento di almeno un punto in base alla valutazione globale della psoriasi effettuata dal medico alla 12^o settimana sono stati considerati come fallimento terapeutico e hanno abbandonato lo studio.

L'end point primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti che ottenevano un livello definito "pulito" o "quasi pulito" secondo la valutazione globale della psoriasi alla 12^o settimana. Questa valutazione è stata riportata sulla base di una scala con punteggio prefissato da 0 a 5 (livello 0=pelle pulita, 1=pelle quasi pulita e 5=gravi sintomi cutanei).

Gli end point secondari comprendevano una serie di valutazioni effettuate con scale standard sia dermatologiche che reumatologiche alle settimane 12 e 24.

La valutazione della sicurezza comprendeva esame fisico, analisi di laboratorio e segnalazione di eventi avversi raccolti per via telefonica fino a 2 settimane dopo il termine dello studio.

Alla 12^o settimana, il 46% dei pazienti che avevano ricevuto etanercept 50 mg 2 volte settimana/1 volta settimana, aveva ottenuto una valutazione globale della psoriasi di "pulito" o "quasi pulito" in confronto al 32% del gruppo trattato con etanercept 50 mg volta 1 volta settimana/1 volta settimana ($p < 0.001$). Al contrario, una percentuale elevata di pazienti simile in entrambi i gruppi aveva raggiunto il criterio di risposta per l'artrite psoriasica (77% nel primo gruppo rispetto al 76% nel (282/371)secondo nel gruppo).

Alla settimana 12, i pazienti trattati con 50 mg 2 volte settimana/1 volta settimana hanno mostrato un miglioramento medio rispetto al basale maggiore sia per l'indice di superficie psoriasica che per l'indice di gravità rispetto a quelli che avevano assunto 50 mg 1 volta settimana/1 volta settimana (71% vs 62%, $p < 0.001$), con una differenza che si riduceva alla 24^o settimana (78% vs 74%, $p < 0.110$).

La percentuale di miglioramento delle manifestazioni articolari e tendinee secondo la valutazione globale dell'artrite psoriasica è risultata simile in entrambi i gruppi alla 12^o e alla 24^o settimana. Solo il 25% dei pazienti ha ricevuto un trattamento concomitante con metotrexato la cui dose media è stata di 12.7 mg/settimana. La media della concentrazione di proteina C reattiva è risultata significativamente ridotta rispetto al basale in modo simile in entrambi i gruppi.

Alla 24^o settimana etanercept è risultato ben tollerato in entrambi i gruppi; non è stata osservata una differenza significativa dell'incidenza di eventi avversi tra i due bracci di trattamento. Gli eventi avversi più comuni sono stati infezioni del tratto respiratorio superiore, reazioni nel sito di iniezione, faringite e cefalea. Il 4% dei pazienti del primo gruppo vs il 3% dei soggetti del secondo gruppo ha riportato eventi avversi gravi, comprese infezioni gravi. Non sono stati osservati casi di tubercolosi, altre infezioni opportunistiche o malattie demielinizzanti. Sono stati riportati 4 casi di

cancro (3 carcinomi cutanei, 2 nel primo gruppo e 1 nel secondo, 1 cancro al seno nel primo gruppo).

Nei pazienti con psoriasi attiva e artrite psoriasica, alla 12° settimana etanercept 50 mg 2 volte a settimana è risultato superiore a 50 mg 1 volta a settimana per il miglioramento delle manifestazioni cutanee mentre le due terapie sono risultate simili per le manifestazioni articolari. Entrambe le linee di trattamento hanno ottenuto un miglioramento significativo rispetto al basale nelle patologie cutanee e articolari alla 24° settimana senza differenze sostanziali di tollerabilità.

Ciascuna linea di trattamento di etanercept può essere utilizzata nel trattamento della psoriasi con o senza la presenza di artrite psoriasica, permettendo una individualizzazione della terapia.

L'editoriale di accompagnamento ha rilevato che, sebbene la dose di etanercept 50 mg 2 volte/settimana sia risultata più efficace di 50 mg/settimana per la psoriasi cutanea, almeno in termini di risposta precoce, una dose più elevata non ha effetti benefici aggiuntivi sull'artrite. Ciò suggerisce che i pazienti affetti da artrite psoriasica che non rispondono adeguatamente alla dose di 50 mg/settimana, probabilmente non trarranno beneficio da una dose più elevata.

È, poi, necessario considerare alcuni limiti dello studio. Sebbene i pazienti arruolabili dovessero essere affetti da psoriasi di grado da moderato a grave, occorre che mostrassero solo due articolazioni doloranti ed edematose. Questo numero è inferiore rispetto a quello di articolazioni infiammate richiesto nella maggior parte degli altri studi, che è di almeno 3. Tuttavia il numero medio di articolazioni gonfie o sensibili nei pazienti arruolati in questo studio risultava elevata (mediamente, 19 articolazioni sensibili e 12/13 gonfie) e paragonabile con quello di studi condotti con altri anti-TNF-alfa.

La mancanza di un braccio di controllo con trattamento standard rende difficile interpretare i risultati. Poteva essere ragionevole il confronto tra metotrexato da solo ed etanercept 50 mg e 100 mg a settimana come gruppi di trattamento. Inoltre per determinare la migliore risposta ad etanercept, la dose di 50 mg 2 volte/settimana avrebbe dovuto essere continuata oltre le 12 settimane.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla ditta produttrice di etanercept (Wyeth Lederle), acquisita da Pfizer nel 2009 della quale uno degli autori è dipendente. Sia gli autori dello studio che l'autore dell'editoriale dichiarano di aver ricevuto compensi per consulenze da numerose aziende farmaceutiche.

Parole chiave: etanercept, psoriasi, artrite psoriasica.

Riferimenti bibliografici

Sterry W et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2010;340:c147.
Gladman DD. Etanercept for psoriatic arthritis. *BMJ* 2010;340:c229.

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

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

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 Iliara Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott.ssa Carla Scollo (Università di Pisa) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: sif@unito.it

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

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

IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed

informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso.

Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.

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

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (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, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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