



**Newsletter numero 79 del 15.05.2011**

---

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

- Omalizumab nell'asma allergica non adeguatamente controllata con la terapia standard
- Rischio di tromboembolismo venoso tra le utilizzatrici di contraccettivi orali contenenti drospirenone o levonorgestrel: studio caso-controllo *nested* basato sul *General Practice Research Database* del Regno Unito
- Effetto del trattamento di combinazione fentermina-topiramato a basse dosi in formulazione a rilascio controllato sul peso e sulle comorbidità ad esso associate in pazienti adulti sovrappeso e obesi: uno studio randomizzato, controllato con placebo, di fase 3 (Studio CONQUER)
- Rasagilina nella malattia di Parkinson, un trial *delayed-start* in doppio-cieco (ADAGIO): analisi prespecificate e post-hoc sulla necessità di terapie aggiuntive, cambiamenti nei punteggi funzionali e *outcome* non motori
- Regime immunochemioterapico attenuato (R-miniCHOP) in pazienti con più di 80 anni affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B: uno studio multicentrico, a singolo braccio e di fase II
- Terapia antiretrovirale di prima linea associata ad un inibitore delle proteasi (PI) vs un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) e passaggio a farmaci di seconda linea ad alte vs basse cariche virali in bambini affetti da HIV: studio in aperto, randomizzato, di fase II/III. Gruppo di studio PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390)
- Uso degli antidepressivi in assenza di comuni disturbi mentali
- Rischio di fratture prima e dopo la sostituzione totale dell'anca in pazienti con osteoartrite: i potenziali benefici dell'uso dei bifosfonati
- Efficacia della somministrazione prenatale di corticosteroidi nella riduzione dei disturbi respiratori in neonati a tardo pretermine: uno studio randomizzato

**Omalizumab nell'asma allergica non adeguatamente controllata con la terapia standard**

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

La terapia combinata con corticosteroidi inalatori (ICS) e agonisti  $\beta_2$  adrenergici a lunga durata d'azione (LABA) rappresenta il trattamento standard dei pazienti affetti da asma non ben controllata; nonostante tale regime, tuttavia, circa un terzo dei pazienti non ottiene un controllo adeguato della sintomatologia.

Il presente studio si propone di valutare l'efficacia e la sicurezza di omalizumab, un anticorpo monoclonale anti-IgE, in pazienti affetti da asma grave non ben controllata in trattamento con terapia standard ICS ad alte dosi + LABA e/o farmaci *controller*.

Lo studio, un trial clinico prospettico, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, placebo controllato e a doppio cieco, è stato condotto su pazienti randomizzati (1:1) a ricevere omalizumab (0.008 mg/kg per IgE ogni 2 settimane o 0.016 mg/kg per IgE ogni 4 settimane) o placebo in aggiunta alla terapia combinata ICS ad alte dosi (equivalenti a  $\geq 500 \mu\text{g}$  di fluticasone due volte al giorno) + LABA per 48 settimane. Sulla base dei farmaci *controller* utilizzati, sono stati stabiliti 3 strati di prerandomizzazione: M1 (ICS + LABA), M2 (ICS + LABA + 1 o più farmaci *controller*, escluso corticosteroidi orali), M3 (ICS + LABA + corticosteroidi orali). Durante lo studio non sono state concesse modificazioni della posologia di nessun farmaco. Tutti i pazienti hanno ricevuto albuterolo come farmaco di emergenza. I farmaci autorizzati come *controller* sono stati: antileucotrieni, anticolinergici, cromoni, immunoterapici, teofillinici, corticosteroidi orali.

I criteri di inclusione sono stati: età compresa tra 12-75 anni; anamnesi positiva per asma allergica grave da almeno un anno; diagnosi di asma secondo i criteri delle linee guida NAEPP EPR-3 (*National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3*); comparsa, durante la terapia combinata con ICS ad alte dosi + LABA, di almeno 1 episodio di risveglio notturno/settimana e comparsa di sintomi diurni tali da richiedere un farmaco di emergenza per due o più giorni a settimana nelle 4 settimane precedenti allo studio o per 2 settimane consecutive fino a 4 settimane prima della randomizzazione; almeno un episodio documentato negli ultimi 12 mesi di peggioramento dei sintomi tale da richiedere l'uso di un corticosteroide sistemico; positività a test allergici, FEV1 basale compresa tra 40-80%, livelli sierici di IgE tra 30 e 700 IU/ml, peso corporeo tra 30 e 150 kg.

I criteri di esclusione sono stati: intubazione conseguente alla riacutizzazione dei sintomi ad un anno dallo *screening*, utilizzo di corticosteroidi sistemici (o aumento della dose di corticosteroidi orali) per riacutizzazione dei sintomi ad un mese dallo *screening*; malattia polmonare in fase attiva diversa dall'asma, uso di omalizumab ad un anno dallo *screening*, aumento dei livelli sierici di IgE per cause diverse da quelle allergiche, anamnesi positiva per tabagismo, con 10 o più pacchetti di sigarette/anno.

L'obiettivo principale dello studio è stato valutare, per tutto il periodo dello studio, la frequenza delle riacutizzazioni asmatiche (peggioramento della sintomatologia tale da richiedere un corticosteroide sistemico per almeno tre giorni oppure un aumento di almeno 20 mg della dose media giornaliera di prednisone o di dose equivalente di un altro corticosteroide).

L'obiettivo secondario dello studio è stato valutare alla quarantottesima settimana la variazione della gravità dei sintomi asmatici secondo la scala TASS, (*Totale Asthma Symptom Severity*), il numero medio di erogazioni al giorno di albuterolo e la qualità della vita (scala AQLQ\*). Inoltre, per i centri statunitensi, è stato esaminato come *end point* esplorativo, la variazione della concentrazione espiratoria di ossido nitrico (FeNO) alle settimane 16, 32 e 48 rispetto al basale.

L'obiettivo di sicurezza è stato valutare la frequenza e la gravità degli eventi avversi correlati al trattamento, i casi di decesso e gli esami laboratoristici.

Su 850 pazienti randomizzati al trattamento con omalizumab (n=427) o placebo (n=421), 673 (79,2%) hanno completato lo studio (344; [80,6%] in trattamento con omalizumab e 329 [77,8%] con placebo). Il tasso di incidenza delle riacutizzazioni asmatiche è stato significativamente più basso nel gruppo omalizumab rispetto al placebo (*incidence rate* 0,66 vs 0,88; p=0,006), corrispondente ad una riduzione relativa del 25% del tasso di riacutizzazioni per i pazienti trattati con omalizumab rispetto a placebo (IRR, 0,75 [95%CI, 0,61-0,92]).

L'analisi dei sottogruppi ha evidenziato una riduzione maggiore nel sottogruppo M1 (IRR, 0,66 [CI, 0,44-0,97]) e M2 (IRR, 0,72 [CI, 0,44-0,97]) rispetto a M3 (IRR, 0,95 [CI, 0,63-1,43]).

Il trattamento con omalizumab ha migliorato il punteggio medio della scala AQLQ (0,29 punti [CI, 0,15-0,43]), ha ridotto il numero medio di erogazioni di albuterolo al giorno (-0,27 erogazioni/die [CI, -0,49 a -0,04]) ed ha diminuito il punteggio medio della sintomatologia (-0,26 [CI, -0,42 a -0,10]) rispetto al placebo.

Per la valutazione dell'endpoint esplorativo sono stati esaminati i campioni di FeNO di 406 pazienti di cui 394 inclusi nella analisi perché i livelli al basale erano maggiori del limite di rilevazione ( $\geq 5$  ppb). Durante le 48 settimane, la riduzione di FeNO è risultata maggiore nel gruppo omalizumab rispetto al gruppo placebo in tutte le visite. L'analisi di questi dati, effettuata secondo un modello *mixed-effect*, mostra che omalizumab ha ridotto il FeNO medio di -4,24 ppb rispetto al placebo (CI -7,29 a -1,19 ppb).

L'incidenza degli eventi avversi (80,4% vs 79,5%) e degli eventi avversi gravi (9,3% vs 10,5%) è stata simile nei gruppi omalizumab e placebo.

Ventisei pazienti (3,1%) hanno interrotto lo studio a causa di un evento avverso: 16 nel gruppo omalizumab (3,7%) e 10 nel gruppo placebo (2,4%). Durante lo studio si sono verificati tre decessi (uno nel gruppo placebo). Un solo caso di morte (arresto cardiaco) è stato correlato al trattamento perché insorto durante il periodo dello studio, gli altri due si sono verificati più di sei settimane dopo la fine dello studio. Gli esami laboratoristici non hanno mostrato alterazioni rilevanti.

In conclusione, il trattamento con omalizumab riduce del 25% le riacutizzazioni in pazienti con asma severo non adeguatamente controllato da alte dosi di CSI e LABA e, in molti casi, riduce la necessità dell'uso di altri farmaci controller. L'aggiunta di omalizumab alla terapia migliora inoltre la qualità di vita asma-specifica, in base alla scala AQLQ.

L'aggiunta di omalizumab alla terapia combinata con CSI ad alte dosi e LABA riduce il rischio di riacutizzazioni asmatiche nei pazienti adulti e adolescenti con asma non controllato, migliora la qualità della vita e riduce la gravità dei sintomi.

Come sottolineato dagli stessi autori, un limite dello studio è rappresentato dalla precoce interruzione da parte del 20,8% dei pazienti arruolati. Inoltre, le ridotte dimensioni dello studio non hanno permesso di rilevare eventi avversi rari o gli effetti dell'omalizumab nel sottogruppo di pazienti trattati con corticosteroidi orali.

**Conflitto di interessi:** lo studio è stato finanziato da Genentech e Novartis Pharmaceuticals.

**Parole chiave:** omalizumab, asma, trial clinico

#### **Riferimenti bibliografici**

Hanania NA et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;154:573-82.

\*Scala AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*): è una scala di valutazione rappresentata da 4 paragrafi: limitazione dell'attività, sintomi, valutazione emozionale, stimoli ambientali. in cui i punteggi variano da 1 a 7, con valori più bassi che indicano peggioramenti più gravi e un cambiamento di 0,5 unità considerato importante dal punto di vista clinico.

**Rischio di tromboembolismo venoso tra le utilizzatrici di contraccettivi orali contenenti drospirenone o levonorgestrel: studio caso-controllo *nested* basato sul *General Practice Research Database* del Regno Unito**

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

Il rischio maggiore di tromboembolismo venoso in pazienti utilizzatori di contraccettivi orali a base della combinazione estrogeno-nuovi progestinici (drospirenone, desogestrel, gestodone e

ciproterone acetato) rispetto a preparazioni tradizionali contenenti estrogeno-levonorgestrel (vecchio progestinico) è molto dibattuto.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il rischio di tromboembolismo venoso idiopatico non-fatale tra le utilizzatrici correnti di un contraccettivo orale combinato, contenente drospirenone in confronto a quello contenente levonorgestrel.

Lo studio, di tipo caso-controllo *nested*, è stato condotto in una coorte di utilizzatrici di contraccettivi orali contenenti 30 µg di estrogeno in associazione a drospirenone o levonorgestrel. I dati sono stati ricavati dal *General Practice Research Database* (GPRD) del Regno Unito, che contiene informazioni cliniche e demografiche di più di tre milioni di pazienti in UK.

*Identificazione della coorte in studio:* Sono state individuate tutte le donne che avevano ricevuto almeno una prescrizione di un contraccettivo orale contenente 30 µg di estrogeno in associazione a drospirenone o levonorgestrel, tra maggio 2002 e settembre 2009. Sono state escluse le pazienti che avevano avuto una storia medica di fattori di rischio per tromboembolismo venoso, così come altre condizioni che potessero aver influenzato la scelta prescrittiva di contraccettivi orali, quali precedente tromboembolismo venoso, cancro (escluso cancro cutaneo non-melanoma), insufficienza renale cronica, infarto miocardico, ictus, altri disturbi cardiovascolari, ipertensione e/o iperlipidemia trattate con farmaci, diabete di tipo I, colite ulcerosa, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, spondilite anchilosante e altre spondilopatie, artrite psoriasica, fibrosi cistica, uso di farmaci iniettabili e difetti di coagulazione.

*Identificazione di potenziali casi e controlli:* Per identificare i casi, sono state selezionate le donne per le quali era stata effettuata una diagnosi di tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda o embolia polmonare) dopo l'ingresso nella coorte. La data di diagnosi di tromboembolismo venoso è stata utilizzata come data indice. Le donne sono state considerate idonee se presentavano età compresa tra 15 e 44 anni alla data indice ed erano utilizzatrici correnti di un contraccettivo orale in studio. Per essere incluse nello studio, le utilizzatrici correnti dovevano aver avuto almeno un anno di informazioni mediche registrate prima della data indice. Sono state inoltre escluse quelle donne con diagnosi di gravidanza, intervento chirurgico, lesioni maggiori o infermità prolungata nei tre mesi precedenti la data indice. Per ciascun caso idoneo, sono stati randomizzati dalla coorte in studio fino a quattro controlli abbinati ai casi in base all'anno di nascita, al numero di anni di informazioni registrate, e al medico di medicina generale (MMG) di riferimento. La data indice di ciascun caso è stata utilizzata come data indice per i controlli abbinati. I controlli sono stati soggetti agli stessi criteri di esclusione dei casi.

Nello studio sono stati inclusi 61 casi (27 con diagnosi di trombosi venosa profonda e 34 con embolia polmonare) e 215 controlli combinati. Diciassette casi (28%) e 26 controlli (12%) sono risultati utilizzatori correnti di drospirenone. Nell'analisi combinata comprendente tutti i casi e i controlli, l'OR grezzo è risultato 3,2 (95% CI 1,5-7,0). L'OR aggiustato per indice di massa corporea è risultato 3,3 (95% CI 1,4-7,6). Nella coorte sono state valutate 78853 anni-donna di esposizione a contraccettivi orali contenenti 30 µg di estrogeno e drospirenone e 482229 anni-donna di esposizione a 30 µg di estrogeno e levonorgestrel. L'*incidence rate* grezzo è risultato 23,0 (95% CI 13,4-36,9) per 100000 anni-donna tra le utilizzatrici correnti di drospirenone e 9,1 (6,6-12,2) per 100000 anni-donna per gli utilizzatori correnti di levonorgestrel per via orale. L'*incidence rate ratio* aggiustato per età è risultato 2,7 (95%CI; 1,5-4,7).

Lo studio presenta i seguenti punti di forza: 1) Nella coorte sono stati identificati tutti i potenziali casi diagnosticati di tromboembolismo venoso non-fatale poiché i dati sui pazienti ambulatoriali, sulle visite al Pronto Soccorso e sui ricoveri ospedalieri nel Regno Unito, sono inviati ai MMG; 2) *bias* di registrazione e diagnostici sembrano spiegazioni improbabili per questi risultati, poiché un rischio elevato tra le utilizzatrici di drospirenone era evidente nell'analisi limitata ai casi di embolia polmonare, nei quali la gravità della condizione rende qualsiasi potenziale diversa registrazione degli utilizzatori dei nuovi contraccettivi, molto meno probabile; 3) sia per i casi che per i controlli, le informazioni sulla storia medica, così come la prescrizione di contraccettivi orali e altri farmaci, provengono dai registri medici e questo fa sì che l'analisi non sia soggetta a *bias* di rievocazione; 4) sebbene alcuni utilizzatori correnti che

potevano aver ricevuto la prescrizione di contraccettivo da fonti diverse dal MMG siano stati esclusi dalla popolazione finale, è improbabile che il rischio di tromboembolismo venoso in questo gruppo fosse tanto diverso da modificare i risultati osservati; 5) il confondimento dei risultati per età, indice di massa corporea, fumo, uso di farmaci concomitanti o condizioni mediche sottostanti, è improbabile: gli autori hanno infatti escluso i casi e i controlli con fattori di rischio maggiori per tromboembolismo venoso, i controlli erano abbinati ai casi per anno di nascita e gli autori hanno esplorato i potenziali fattori di confondimento nell'analisi. Il limite principale di questo studio è rappresentato dal numero di casi relativamente piccolo, che ha limitato inevitabilmente la precisione della stima del rischio relativo nella sottoanalisi, come dimostrato dall'intervallo di confidenza al 95%.

L'uso di un contraccettivo orale contenente drospirenone è associato ad un rischio tre volte maggiore di sviluppare tromboembolismo venoso idiopatico non-fatale rispetto alle preparazioni contenenti levonorgestrel, sebbene il rischio complessivo sia ancora ridotto.

**Parole chiave:** drospirenone vs levonorgestrel, tromboembolismo venoso, studio caso-controllo *nested*

**Conflitto di interessi:** gli autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

#### **Riferimento bibliografico**

Parkin L et al. *Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database.* BMJ 2011;340:d2139.

#### **Effetto del trattamento di combinazione fentermina-topiramato a basse dosi in formulazione a rilascio controllato sul peso e sulle comorbidità ad esso associate in pazienti adulti sovrappeso e obesi: uno studio randomizzato, controllato con placebo, di fase 3 (Studio CONQUER)**

A cura del Dott. Marco Tuccori e della Dott.ssa Sabrina Montagnani

L'obesità è associata a riduzione dell'aspettativa di vita e ad aumento della mortalità per malattie cardiovascolari, cancro e altre cause. La fentermina\*, sostanza che favorisce la liberazione di noradrenalina, è il farmaco approvato per il trattamento a breve termine dell'obesità più prescritto negli USA. Il topiramato, approvato in Europa ed in Italia nel trattamento dell'epilessia e nella profilassi dell'emigrania, è stato studiato come possibile trattamento per la riduzione del peso in pazienti a rischio. Tuttavia la monoterapia con topiramato per l'obesità è associata ad eventi avversi neuropsichiatrici.

Questo studio è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di due dosi di fentermina in combinazione con topiramato in formulazione a rilascio controllato in aggiunta alla dieta e al cambiamento dello stile di vita per la perdita di peso e la riduzione del rischio metabolico in individui sovrappeso od obesi con due o più fattori di rischio.

In questo studio di fase 3 della durata di 56 settimane (periodo di svolgimento: 1 novembre 2007 - 30 giugno 2009), in 93 centri negli USA, pazienti adulti (età 18-70 anni) in sovrappeso od obesi con BMI pari a 27-45 kg/m<sup>2</sup> sono stati randomizzati in rapporto 2:1:2 a ricevere per via orale placebo, fentermina 7,5 mg più topiramato 46 mg, o una dose doppia: fentermina 15 mg più topiramato 92 mg. La randomizzazione è stata effettuata stratificando i pazienti nei gruppi in base al sesso e allo stato diabetico. L'assegnazione del trattamento è avvenuta in cieco per valutatori, pazienti e sponsor dello studio. Tra i criteri di inclusione sono comprese almeno due delle seguenti comorbidità: pressione sistolica 140-160 mmHg (130-160 mmHg nei pazienti diabetici), pressione diastolica 90-100 mmHg (85-100 mmHg nei pazienti diabetici), o trattati con almeno due farmaci antiipertensivi; concentrazione di trigliceridi 2,26-4,52 mmol/L o trattati con almeno due farmaci ipolipemizzanti; glicemia a digiuno superiore a 5,55 mmol/L, glicemia superiore a 7,77 mmol/L a 2 ore dal carico di glucosio per via orale nel test di tolleranza al glucosio, o diagnosi di diabete di tipo 2 trattato con cambiamento dello

stile di vita, o metformina in monoterapia; girovita di almeno 102 cm per uomini e almeno 88 cm per le donne. Criteri di esclusione comprendevano pressione arteriosa superiore a 160/100 mmHg, una concentrazione ematica di glucosio a digiuno superiore a 13,32 mmol/L o di trigliceridi superiore a 4,52 mmol/L alla randomizzazione, diabete di tipo 1, uso di farmaci antidiabetici diversi dalla metformina, storia di nefrolitiasi, depressione maggiore ricorrente, anamnesi positiva per comportamento suicidario o ideazione suicidaria. Il trattamento con farmaci antidepressivi diversi da triciclici e MAO-inibitori era ammesso qualora la terapia fosse stabile da almeno 3 mesi. Al basale, ciascun paziente ha ricevuto un manuale per il miglioramento dello stile di vita e istruzioni per ridurre l'apporto calorico di almeno 500 kcal/die. I progressi venivano discussi con lo *staff* dello studio durante le visite periodiche.

Gli *end-point* primari comprendevano la variazione percentuale di peso corporeo e nella proporzione di pazienti che avevano raggiunto almeno il 5% della perdita di peso. Gli *end-point* secondari principali comprendevano la quantità di peso perso e la proporzione di pazienti che avevano raggiunto almeno il 10% della perdita di peso. L'analisi è stata effettuata secondo il principio dell'*intention to treat*.

Dei 2847 pazienti arruolati, 994 (età media  $51,2 \pm 10,25$ , femmine 70%) sono stati randomizzati al gruppo placebo, 498 (età media  $51,1 \pm 10,43$ , femmine 70%) al gruppo fentermina 7,5 mg più topiramato 46 mg e 995 (età media  $51,0 \pm 10,65$ , femmine 70%) al gruppo fentermina 15 mg più topiramato 92 mg. L'analisi finale è stata effettuata su 979, 488 e 981 pazienti. Alla 56<sup>o</sup> settimana, la variazione di peso registrata è stata pari a -1,4 kg (media quadratica minima -1,2%, 95%CI: da -1,8 a -0,7), -8,1 kg (-7,8%, da -8,5 a -7,1;  $p < 0,0001$ ), e -10,2 kg (-9,2%, da -10,4 a -9,3;  $p < 0,0001$ ) nei pazienti assegnati rispettivamente al gruppo placebo, fentermina 7,5 mg più topiramato 46 mg, e fentermina 15 mg più topiramato 92 mg. Duecentoquattro pazienti (21%) hanno raggiunto almeno il 5% della riduzione del peso con il placebo, 303 (62%; OR 6,3, 95%CI: 4,9-8,0,  $p < 0,0001$ ) con fentermina 7,5 mg più topiramato 46 mg, e 687 (70%; 9,0, 7,3-11,1;  $p < 0,0001$ ) con fentermina 15 mg più topiramato 92 mg; per una riduzione di peso  $\geq 10\%$  i valori corrispondenti sono rispettivamente 72 (7%), 182 (37%; 7,6, 5,6-10,2;  $p < 0,0001$ ) e 487 (48%; 11,7, 8,9-15,5;  $p < 0,0001$ ). Gli eventi avversi più comuni sono stati secchezza delle fauci (24 [2%], 68 [14%], e 204 [21%], rispettivamente per il gruppo placebo, fentermina 7,5 mg più topiramato 46 mg, e fentermina 15 mg più topiramato 92 mg), insonnia (47 [1%], 37 [7%] e 103 [10%], rispettivamente), capogiro (31 [3%], 36 [7%] e 99 [10%], rispettivamente), e disgeusia (11 [1%], 37 [7%], e 103 [10%], rispettivamente). Trentotto pazienti (4%) randomizzati a placebo, 19 (4%) nel gruppo fentermina 7,5 mg più topiramato 46 mg e 73 (7%) nel gruppo fentermina 15 mg più topiramato 92 mg hanno manifestato eventi avversi correlati alla depressione; e 28 (3%), 24 (5%) e 77 (8%), rispettivamente, hanno sviluppato eventi avversi correlati all'ansia.

Tra i punti di forza dello studio si può sottolineare la valutazione degli effetti della riduzione di peso in pazienti con comorbidità correlate al peso (circa metà dei pazienti aveva almeno tre comorbidità e molti ricevevano trattamenti concomitanti) e l'inclusione di pazienti sensibili (ad esempio pazienti con sintomi depressivi leggeri). La principale limitazione dello studio consiste nell'impossibilità di verificare gli *end-point* per circa il 31% del campione, percentuale di *drop-out* comunque coerente con quanto precedentemente osservato in studi di intervento farmacologico sulla perdita di peso della durata di un anno. Altre limitazioni comprendono la restrizione del limite superiore della BMI a 45 kg/m<sup>2</sup>, scarsa eterogeneità etnica (86% dei pazienti di razza bianca) e ridotta popolazione maschile (30%).

La combinazione di fentermina e topiramato, associata a interventi sullo stile di vita non intensivi, potrebbe rappresentare uno strumento aggiuntivo nell'approccio farmacologico efficace contro l'obesità.

**Parole chiave:** fentermina/topiramato, obesità, studio clinico randomizzato

**Conflitto di interessi:** Lo studio è stato finanziato dall'azienda farmaceutica Vivus che sta sviluppando la formulazione combinata fentermina/topiramato. Diversi autori dichiarano conflitto di interessi per aver ricevuto compensi o finanziamenti da varie aziende farmaceutiche.

**Riferimenti Bibliografici**

Gadde KM et al., Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;37:1341-52

\*Farmaco non in commercio in Italia.

**Rasagilina nella malattia di Parkinson, un trial *delayed-start* in doppio-cieco (ADAGIO): analisi prespecificate e post-hoc sulla necessità di terapie aggiuntive, cambiamenti nei punteggi funzionali e *outcome* non motori**

A cura della Dr.ssa Laura Franceschini

Le terapie con farmaci dopamino-agonisti hanno migliorato sostanzialmente la vita dei pazienti affetti da malattia di Parkinson (PD); tuttavia, la storia naturale della malattia prevede un continuo ed inesorabile deterioramento e lo sviluppo di disabilità che non possono essere controllate dalla sola terapia con farmaci dopaminergici. Da qui, la necessità di un farmaco che rallenti la progressione della malattia e ritardi lo sviluppo di disabilità; uno dei limiti principali al suo sviluppo, però, è la mancanza di biomarcatori o trial clinici che differenzino gli effetti derivanti da una reale modifica della malattia rispetto ad effetti sintomatici.

Per valutare se rasagilina (inibitore irreversibile delle MAO-B e nota per le sue proprietà *in vitro* di neuroprotezione), lo studio "Attenuation of Disease progression with Azilect Given Once daily study" (ADAGIO), multicentrico (129 centri in 14 nazioni, compresa l'Italia), in doppio cieco controllato vs placebo, *delayed-start* ha randomizzato 1176 pazienti con malattia di Parkinson in fase precoce e non precedentemente trattati, a ricevere rasagilina 1 o 2 mg/die per 72 settimane (gruppi *early-start*) o placebo per 36 settimane seguito da rasagilina 1 o 2 mg/die per altre 36 settimane (gruppi *delayed-start*). Le prime 36 settimane rappresentavano la fase *placebo controlled* e le successive 36 la fase *active treatment*. I pazienti assegnati a placebo nella fase 1 che necessitavano di terapia antiparkinsoniana, accedevano automaticamente alla fase di trattamento attivo (*early converters*). I risultati dello studio ADAGIO (Olanow CWS et al, *NEJM* 361: 1268-1278, 2009) hanno evidenziato che il gruppo di pazienti trattati precocemente con 1 mg/die di rasagilina aveva raggiunto i 3 *end-point* clinici prefissati: minor incremento del punteggio UPDRS (*unified Parkinson's disease rating scale*) dalla 12esima alla 36esima settimana e dalla prima alla 72esima settimana e nessuna differenza nel punteggio fra la 48esima e 72esima settimana rispetto al gruppo trattato tardivamente. Solo 2 dei 3 *end-point* sono stati invece raggiunti con la dose di 2 mg/die.

In questo articolo sono riportati i risultati non inclusi nella pubblicazione principale: la necessità di terapie dopaminergiche aggiuntive (segno indiretto dell'efficacia della terapia in atto); il contributo dei diversi *subscore* UPDRS all'efficacia della terapia (i punteggi delle ADL, *Activities of Daily Living*) si sono dimostrati più responsivi per un miglioramento nel tempo e un indicatore migliore rispetto ai sintomi non motori); e l'efficacia sui sintomi non motori. La coorte è stata seguita per 9 mesi di placebo prima dell'inizio della terapia ed è stato riportato il tasso di declino nei punteggi UPDRS.

I criteri di inclusione sono stati: età compresa tra 30 e 80 anni, diagnosi di Parkinson basata sulla presenza di almeno 2 dei 3 sintomi cardinali (tremore a riposo, bradicinesia, rigidità); durata di malattia  $\leq 18$  mesi e il giudizio da parte dell'investigatore che il paziente non avrebbe probabilmente avuto bisogno di un trattamento aggiuntivo nei successivi 9 mesi. I criteri di esclusione sono stati: parkinsonismo atipico, precedente uso di farmaci antiparkinsoniani per più di 3 settimane o durante i 3 mesi precedenti; punteggio alla scala di Hoehn e Yahr  $\geq 3$ . [La scala di Hoehn e Yahr valuta parametri quali l'espressione facciale, la seborrea, scialorrea e disturbi della parola, tremore, rigidità, postura, disturbi della marcia, bradicinesia a ognuna delle quali è assegnato un punteggio in 4 stadi, in cui 0 rappresenta la normalità e 4 l'invalidità completa].

L'*assessment* è stato effettuato al basale, e alle settimane 12, 24, 36, 42, 48, 54, 60, 66 e 72. La necessità di ulteriori farmaci antiparkinson (levodopa o dopamino-agonisti) e i punteggi

UPDRS sono stati valutati ad ogni visita. La *Parkinson fatigue scale* (PFS) e una bozza della *Movement Disorder Society UPDRS* (nM-EDL) che valuta le esperienze non-motorie della vita quotidiana, sono state somministrate al basale e alla settimana 36, o all'uscita dallo studio.

**Outcome:** necessità di farmaci antiparkinsoniani aggiuntivi (analisi *preplanned*); cambiamento dei punteggi UPDRS dal basale alle settimane 36 e 72 (analisi *posthoc*); cambiamento dal basale alla settimana 36 nei punteggi PFS e nM-EDL (analisi *preplanned*) e tasso di deterioramento del punteggio UPDRS totale dal basale alla settimana 36 nei pazienti trattati con placebo (analisi *post-hoc*).

I risultati ottenuti hanno dimostrato che 159 partecipanti hanno richiesto terapia antiparkinsoniana aggiuntiva durante la fase 1 (gruppo placebo, 108 di 593 [18%]; gruppo rasagilina 1 mg/die, 25 di 288 [9%]; gruppo rasagilina 2 mg/die, 26 di 293 [9%]). I pazienti dei gruppi rasagilina hanno avuto bisogno in misura significativamente minore di terapie aggiuntive nel corso della prima fase rispetto a quelli del gruppo placebo (rasagilina 1 mg/die vs placebo O.R 0,41; IC=95% 0,25-0,65, p=0,0002; rasagilina 2 mg/die vs placebo, O.R 0,41, 0.26-0,64 p= 0,0001). La maggior parte dei pazienti che hanno ricevuto terapie aggiuntive erano *early converters*.

Rasagilina ad entrambe le dosi ha significativamente migliorato ciascuno dei *subscore* UPDRS tra il basale e la settimana 36 se comparato al placebo nei diversi gruppi di trattamento. Alla settimana 72, invece, nel gruppo rasagilina 1 mg/die si è registrata una significativa differenza nella variazione dei punteggi solo nella scala ADL e nessuna differenza nei *subscore* motori e cognitivi; per il gruppo rasagilina 2 mg/die non si è verificato alcun cambiamento nei punteggi rispetto al basale.

I pazienti del gruppo placebo hanno avuto una progressione più grande dal basale all'ultima visita, dei sintomi non motori valutati con la scala PFS sia rispetto al gruppo rasagilina 1 mg/die (-0,14 [SE 0,05]; p=0,0032), che rasagilina 2 mg/die (-0,19 [SE 0,05]; p<0,0001). La differenza dei punteggi tra il basale e l'ultima osservazione della scala nM-EDL ha mostrato un significativo miglioramento dei punteggi rispetto al gruppo placebo nel gruppo rasagilina 1 mg (-0,33 [SE 0,17]; p=0,049), ma non nel gruppo 2 mg.(-0,25 [SE 0,17]; p=0,131).

Il tasso di deterioramento alla scala UPDRS dal basale alla settimana 36 nei pazienti trattati con placebo è stato di 4,3 punti [SE 0,3], che indica un tasso di declino annuo paria a 6 punti (significativamente inferiore rispetto ai precedenti studi sul declino nei pazienti non trattati). Nel gruppo placebo i pazienti con *score* UPDRS nel quartile inferiore al basale ( $\leq 14$ , n=160) hanno mostrato una progressione più lenta rispetto ai pazienti nel quartile più alto ( $>25.5$ , n=145) con una differenza media di -3,46 [SE 0,77; p<0,0001].

I risultati di questo studio indicano che rasagilina ritarda la necessità di farmaci antiparkinsoniani per il trattamento sintomatico della malattia. Viene inoltre dimostrato che il tasso di deterioramento UPDRS risulta correlato con la gravità della malattia al basale e indicano la scala ADL come l'indicatore più sensibile di miglioramento di malattia.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Teva Pharmaceutical Industries e H Lundbeck A/S. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti o sono stati consulenti di diverse case farmaceutiche.

**Parole chiave:** Parkinson, rasagilina, trial delayed-start.

#### **Riferimento bibliografico**

Rascol O et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol.* 2011 May;10(5):415-23



**Regime immunochemioterapico attenuato (R-miniCHOP) in pazienti con più di 80 anni affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B: uno studio multicentrico, a singolo braccio e di fase II**

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Il linfoma diffuso a grandi cellule B è una patologia comune nelle persone anziane, tuttavia sono disponibili pochi dati prospettici sull'*outcome* dei pazienti con età  $\geq 80$  anni. Analisi retrospettive hanno dimostrato che l'*outcome* dei pazienti anziani è peggiore rispetto ai giovani e il principale motivo sembra essere legato ad una minor tolleranza al trattamento. Sono stati effettuati diversi tentativi per ridurre le dosi del regime chemioterapico standard CHOP (doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina e prednisone) o per sostituire i farmaci con altri meno tossici, ma questo non ha migliorato la sopravvivenza dei pazienti. In uno studio clinico randomizzato effettuato dal *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte* (GELA), l'associazione di CHOP e rituximab si è dimostrata superiore alla sola CHOP in termini di risposta completa e sopravvivenza, senza comportare un significativo aumento di tossicità (Osby E. et al., *NEJM* 2002, 346:235-42). Scopo del presente studio, prospettico, multicentrico, a singolo braccio, è stato valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di una dose standard di rituximab e una dose attenuata di chemioterapia nella popolazione con età  $\geq 80$  anni.

Sono stati considerati eleggibili i pazienti non trattati con  $\geq 80$  anni e un linfoma diffuso a grandi cellule B CD20+, in accordo alla classificazione WHO. I criteri d'inclusione sono stati: stadio di malattia *Ann Arbor* I-IV; Indice Prognostico Internazionale (IPI) aggiustato per età di 1, 2 o 3 (basato sullo stadio della malattia, *performance status* e concentrazione della lattato deidrogenasi; il punteggio 2-3 è indice di un più alto rischio di morte rispetto ad un punteggio 0-1); punteggio  $\leq 2$  sull'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG); un'aspettativa di vita di almeno 3 mesi; test sierologico a  $\leq 4$  settimane dall'arruolamento negativo per HIV, epatite B e C. I criteri di esclusione sono stati: qualsiasi altro sottotipo di linfoma, anamnesi positiva per linfoma trattato o meno, coinvolgimento meningeale o del SNC, controindicazione a qualsiasi farmaco presente nel regime di chemioterapia, malattia attiva grave secondo gli investigatori, scarsa funzione renale (creatininemia  $>150 \mu\text{mol/L}$ ), scarsa funzione epatica (bilirubina  $>30 \mu\text{mol/l}$  o transaminasi  $>2,5$  volte la concentrazione massima normale), a meno che queste anomalie fossero conseguenti al linfoma; scarsa riserva midollare (conta neutrofili  $<1,5 \times 10^9/\text{L}$  e conta piastrinica  $<100 \times 10^9/\text{L}$ ), a meno che fosse causata da infiltrazione nel midollo osseo, cancro nei 5 anni precedenti (con l'eccezione di un tumore cutaneo, non melanoma e del carcinoma della cervice allo stadio 0); trattamento con uno qualsiasi dei farmaci in studio entro 30 giorni dal ciclo pianificato di chemioterapia; pazienti sotto tutela.

I pazienti hanno ricevuto 6 cicli di terapia R-miniCHOP somministrata ad intervalli di 3 settimane. R-miniCHOP consisteva in 375 mg/m<sup>2</sup> di rituximab, 25 mg/m<sup>2</sup> di doxorubicina, 400 mg/m<sup>2</sup> di ciclofosfamide e 1 mg di vincristina al giorno 1 di ogni ciclo e 40 mg/m<sup>2</sup> di prednisone orale ai giorni 1 e 5. La risposta tumorale è stata valutata dopo tre cicli di R-miniCHOP e alla fine del trattamento. Le risposte sono state classificate come risposta completa, completa non confermata, parziale, malattia stabile e progressione di malattia in accordo ai criteri radiologici e clinici del *workshop* internazionale (Cheson B.D. et al., *J Clin Oncol* 1999, 17:1244). Le visite di *follow-up* sono state effettuate ogni 3 mesi per i primi 2 anni dopo il trattamento e ogni 6 mesi successivamente (il *follow-up* è tuttora in corso). L'*endpoint* primario è stato la sopravvivenza globale, aggiustata e non per il trattamento e per i fattori prognostici di base. Gli *endpoint* secondari sono stati: la risposta al trattamento, la sopravvivenza libera da eventi (morte da ogni causa, recidiva per i pazienti con risposta completa al trattamento, progressione durante o dopo il trattamento e variazione della terapia durante il trattamento); sopravvivenza libera da malattia per i pazienti con risposta completa; sopravvivenza libera da progressione e sicurezza. La sopravvivenza globale è stata misurata dal giorno d'inclusione alla data di morte, a prescindere dalla causa. I pazienti che al momento dell'analisi erano ancora in vita sono stati *valutati* alla data più recente a cui erano noti essere in vita o alla data di fine studio se la data più recente fosse stata successiva. La sopravvivenza libera da progressione è stata misurata dalla data d'inclusione alla data di progressione, di recidiva o di morte da ogni causa e la sopravvivenza libera da malattia dal momento dell'ottenimento di una risposta completa, anche non confermata, al manifestarsi di una

recidiva o alla morte come conseguenza del linfoma o della tossicità del trattamento. Gli eventi avversi sono stati definiti come qualsiasi variazione negativa rispetto alle condizioni basali del paziente.

Tra gennaio 2006 e gennaio 2009 sono stati arruolati 150 pazienti (51 uomini e 99 donne), 149 dei quali sono stati inclusi nell'analisi *intention to treat*. Alla data di *cutoff* (1 ottobre 2009, quando più del 90% dei pazienti aveva completato il *follow-up*), la durata media del *follow-up* è stata di 20 mesi. Dei 149 pazienti, 108 hanno completato i 6 cicli di trattamento; l'intervallo medio tra i cicli è stato di 21 giorni. La sopravvivenza globale media è stata di 29 mesi, a due anni la sopravvivenza globale è stata del 59% (95% IC 49-67). Nell'analisi multivariata la sopravvivenza è risultata essere influenzata solo da un livello sierico di albumina  $\leq 35\text{g/L}$  (HR 3,2, 95% IC 1,4-7,1,  $p=0,0053$ ). Durante lo studio sono state riportate 58 morti, 33 delle quali secondarie alla progressione del linfoma, 12 relative alla tossicità del trattamento e 13 ritenute non correlate né alla malattia né al trattamento. Alla fine del *follow-up*, 77 pazienti erano in vita senza progressione di malattia (durata media 21 mesi), la sopravvivenza libera da progressione a 2 anni è stata del 47% (95% IC, 38-56). Complessivamente, è stata osservata una risposta nel 73% dei casi e la risposta completa, confermata o meno, nel 62%. Dopo il terzo ciclo la risposta globale era la stessa, ma quella completa si è verificata nel 49% dei casi. Dei 98 pazienti che avevano ottenuto una risposta completa durante lo studio, 32 hanno manifestato recidiva o sono morti, determinando una sopravvivenza libera da malattia del 57% a 2 anni.

La maggior parte degli effetti avversi consisteva in tossicità ematologica: 64% dei pazienti ha manifestato neutropenia (di grado  $\geq 3$  nel 40%), 38% dei pazienti ha manifestato trombocitopenia (di grado  $\geq 3$  nel 7%), 89% dei pazienti ha invece riportato anemia (il 9% di grado  $\geq 3$ ). Durante il primo ciclo di terapia i pazienti hanno trascorso una media di 2 giorni in ospedale, 0 giorni invece nei 5 cicli successivi. Complessivamente, 78 pazienti hanno manifestato un totale di 155 eventi avversi, 148 dei quali durante il periodo di trattamento (115 di grado  $\geq 3$ ), 70 sono stati eventi avversi gravi. La maggior parte degli eventi avversi gravi sono state infezioni, disordini generali e disordini respiratori e al mediastino. Sono state riportate 5 reazioni avverse all'infusione di rituximab.

Questo studio di fase II, malgrado la mancanza di un braccio di controllo, suggerisce che in pazienti con più di 80 anni con linfoma diffuso a grandi cellule B e un buon *performance status*, l'immunochemioterapia con R-miniCHOP offre un buon compromesso tra efficacia e sicurezza, con un accettabile profilo di tossicità. R-miniCHOP dovrebbe quindi essere considerato come una nuova terapia di prima linea per questa tipologia di pazienti.

In questo studio la frequenza di risposta completa e risposta completa non confermata è stata del 62%. Dopo il terzo ciclo, la frequenza della sopravvivenza globale è stata la medesima rispetto alla fine del trattamento, ma il tasso di risposta completa, confermata o non, era minore, suggerendo che alcuni pazienti in remissione parziale raggiungevano una remissione completa durante gli ultimi tre cicli. Più della metà dei pazienti che aveva raggiunto una risposta completa era ancora in remissione dopo 2 anni.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea l'importanza di questo studio che riguarda una popolazione di pazienti frequentemente esclusa dai trial clinici e che costituisce un buon punto di partenza per migliorare l'*outcome* dei pazienti anziani con linfoma diffuso a grandi cellule B. L'editorialista afferma che l'aspetto più importante per il futuro riguarda come estendere questi benefici ad una più ampia percentuale di pazienti e come ulteriormente migliorare l'efficacia del trattamento in oggetto e a questo riguardo offre delle ipotesi, tra cui quella di utilizzare antracicline liposomiali al posto della doxorubicina, affermando che alcuni studi non controllati hanno dimostrato che questi farmaci presentano un buon profilo di tollerabilità nei pazienti anziani con linfoma diffuso a grandi cellule B, compresi quelli con comorbidità cardiaca.

**Conflitto d'interesse:** alcuni autori hanno ricevuto compensi da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** immunochemioterapia, rituximab, pazienti anziani, linfoma diffuso a grandi cellule B.

**Riferimento bibliografico**

Peyrade F. et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2011; 12:460-468.

Ribera J.M. Hope for very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncology* 2011; 12:412-413.

**Terapia antiretrovirale di prima linea associata ad un inibitore delle proteasi (PI) vs un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) e passaggio a farmaci di seconda linea ad alte vs basse cariche virali in bambini affetti da HIV: studio in aperto, randomizzato, di fase II/III. Gruppo di studio PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390)**

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

I bambini con infezione da HIV assumono la terapia antiretrovirale (ART) per un tempo maggiore rispetto agli adulti, proprio per questo la durata della ART di prima linea ed il *timing* di *switch* alla terapia di seconda linea sono questioni chiave. In questo articolo gli autori hanno valutato l'*outcome* a lungo termine della ART di prima linea con due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) associati ad un PI o ad un NNRTI. Si è indagato, inoltre, quali dovessero essere i criteri di passaggio dalla prima alla seconda linea, attraverso il monitoraggio della carica virale.

Per lo studio internazionale multicentrico, di fase II/III, randomizzato, in aperto, sono stati arruolati, presso centri clinici di riferimento in Europa ed in Nord e Sud-America, bambini affetti da infezione da HIV, dal 25 settembre 2002 al 7 settembre 2005. La randomizzazione è stata stratificata per età (<3 anni o ≥3 anni), per regione (centri PENTA o PACTG) e per esposizione perinatale ad ART. I pazienti sono stati randomizzati ad assumere due NRTI con un PI o un NNRTI e a passare alla ART di seconda linea in caso di carica virale pari a 1.000 o a 30.000 copie per ml. La durata del *follow-up* è stata di quattro anni. Sono stati inclusi nello studio bambini affetti, per cui fosse indicata la ART, che non avevano mai ricevuto un farmaco antiretrovirale o che lo avevano assunto per meno di 56 giorni per ridurre la trasmissione dell'infezione dalla madre (escludendo quelli che avevano ricevuto una singola dose di nevirapina).

L'*outcome* primario è rappresentato dalla differenza fra la carica virale (espressa come log<sub>10</sub> HIV RNA) misurata al tempo zero (screening e randomizzazione) ed alla fine del *follow-up* (alle settimane 192 e 204). Gli *outcome* secondari sono: passaggio dalla prima alla seconda linea terapeutica, variazione della proporzione di CD4 (CD4%) al tempo zero e a quattro anni, carica virale <400 copie per ml a 24 settimane dall'inizio della ART di prima linea e a quattro anni, continua soppressione della carica virale con ART di prima linea (nessuna misura >400 copie per ml dopo 24 settimane), fallimento della ART di seconda linea (carica virale >30.000 o interruzione della terapia), eventi avversi di grado 3/4 non HIV-correlati, nuovi eventi CDC stage-C e comparsa di meccanismi di resistenza virale.

L'analisi statistica è stata condotta su tutti i pazienti randomizzati che hanno assunto almeno una dose del trattamento assegnato (*intention to treat analysis*). Sono stati randomizzati 266 bambini (età media 6,5 anni; IQR 2,8-12,9): 131 a ricevere PI e 135 a ricevere NNRTI. Dei primi, 66 e 65 sono stati randomizzati a passare alla ART di seconda linea ad una carica virale pari rispettivamente a 1.000 e 30.000 copie per ml (PI-*low* e PI-*higher*); dei secondi, 68 e 67 a passare alla ART di seconda linea ad una carica virale pari rispettivamente a 1.000 e 30.000 copie per ml (NNRTI-*low* e NNRTI-*higher*). I soggetti inclusi nell'analisi sono 263. Il *follow-up* è stato in media di 5 anni (IQR 4,2-6,0) e 188 bambini (71%) stavano ancora assumendo la ART di prima linea alla fine del trattamento; mentre dei 75 rimanenti (29%), 60 erano passati alla ART di seconda linea e 15 avevano interrotto il trattamento. A quattro anni si è misurata una riduzione della carica virale pari a -3,16 e a -3,31 log<sub>10</sub> copie per ml per PI e NNRTI rispettivamente (differenza -0,15 log<sub>10</sub> copie per ml; 95% CI -0,41-0,11; p=0,26) ed a -3,26 e a -3,20 log<sub>10</sub> copie per ml nei gruppi randomizzati a ricevere la ART di seconda linea ad una carica virale pari a 1.000 e 30.000 copie per ml rispettivamente (differenza -0,06 log<sub>10</sub> copie

per ml; 95% CI -0,20-0,32;  $p=0,56$ ). La comparsa di resistenze virali a PI è rara; non è stata segnalata, inoltre, un'aumentata incidenza di resistenze agli NRTI nei gruppi PI-*low* e PI-*higher*. Più del 10% dei bambini randomizzati al gruppo NNRTI-*higher* ha, invece, acquisito meccanismi di resistenza a NRTI ( $p=0,003$ ), evento che non si è osservato nel gruppo NNRTI-*low*. In 9 bambini si sono registrati nuovi eventi CDC stage-C, 60 hanno manifestato eventi avversi di grado 3/4 non HIV-correlati e la ART di seconda linea è fallita in 18 bambini (7%), la distribuzione di questi fenomeni si è dimostrata simile nei quattro gruppi. Non sono state riportate differenze significative per i rimanenti *outcome* secondari.

Questo è il primo studio in cui, nella fascia pediatrica, sono stati valutati *outcome* a lungo termine (virologico, immunologico e clinico) dell'iniziale ART con PI o NNRTI e l'intervallo di *switch* dalla ART di prima a quella di seconda linea in base alla carica virale. Esistono, però, dei limiti, messi in luce dagli autori, più evidenti nei Paesi in cui le opzioni terapeutiche rimangono limitate ed in cui non è possibile il monitoraggio frequente della carica virale: l'*outcome* virologico, clinico ed immunologico a lungo termine è eccellente anche quando la ART di prima linea è sub-ottimale ed i CD4 all'inizio del trattamento sono pochi (in 108 bambini [41%]  $CD4 < 15\%$ ). Non è inoltre possibile prevenire lo sviluppo di meccanismi di resistenza a NNRTI, anche se viene effettuato un frequente monitoraggio della carica virale, perché insorge precocemente (bisogna ricordare, comunque, che il fallimento terapeutico degli NNRTI aumenta l'incidenza delle mutazioni responsabili di resistenza agli NRTI, compromettendone l'impiego). I risultati ottenuti non chiariscono l'effetto dell'esposizione perinatale ad un'unica dose di nevirapina per ridurre la trasmissione madre-figlio del HIV. Infine, se a NRTI si sostituissero nuovi farmaci, traguardo previsto per i prossimi anni, il monitoraggio della carica virale e delle resistenze virali alla ART potrebbe perdere di significato.

I risultati riportati in questo lavoro non hanno evidenziato importanti differenze fra PI e NNRTI nella ART di prima linea: impiegando entrambi, l'*outcome* virologico, clinico ed immunologico a lungo termine è, infatti, buono. La comparsa di resistenze verso NRTI nei bambini del gruppo NNRTI-*higher* sembra suggerire che l'approccio più razionale sia il passaggio dalla ART di prima a quella di seconda linea raggiunta una carica virale pari a 1.000 copie per ml, soprattutto nei Paesi in cui la disponibilità di nuovi farmaci risulta limitata.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo sottolinea che lo studio IMPAACT P1060 ha dimostrato un migliore *outcome* nei bambini, precedentemente non esposti a NNRTI, trattati con ART associata ad un PI, rispetto a quelli randomizzati a ricevere NNRTI. Tale aspetto rimane da approfondire alla luce del fatto che nei Paesi in via di sviluppo, dove il numero dei bambini affetti risulta nettamente superiore, le linee guida indicano l'impiego in prima linea di due NRTI e di un NNRTI, meno costoso rispetto ai PI, impiegati, invece, frequentemente nei Paesi ricchi, dove la flessibilità delle linee guida, adattate al tipo di paziente, è resa possibile dalle risorse a disposizione.

#### **Conflitto d'interessi**

Alcuni autori hanno avuto rapporti lavorativi con industrie farmaceutiche.

#### **Parole chiave**

Inibitori delle proteasi (PI); inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI); terapia antiretrovirale (ART) di prima linea; HIV; PENPACT-1.

#### **Riferimenti bibliografici**

The PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2011 Apr;11(4):273-283. Epub 2011 Jan 31.

Sutcliffe CG, Moss WJ. ART for children: what to start and when to switch. *Lancet Infect Dis.* 2011 Apr;11(4):254-5. Epub 2011 Jan 31.

**Uso degli antidepressivi in assenza di comuni disturbi mentali**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'uso crescente tra la popolazione americana di antidepressivi, in pazienti senza diagnosi di disturbi mentali, si sta rivelando un fenomeno osservato con crescente preoccupazione nell'ambiente economico/scientifico. Tra i motivi più frequenti che inducono il trattamento con antidepressivi rientrano i disturbi mentali sottosoglia, le gravi forme di stress e i ricoveri ospedalieri. Tuttavia, alle controversie sull'efficacia di questi farmaci nel trattamento di disturbi mentali sottosoglia, si aggiungono i risultati negativi di recenti studi sul loro profilo di tollerabilità. Nonostante molte evidenze sottolineino il sempre più diffuso impiego di antidepressivi senza alcun criterio diagnostico-prescrittivo, l'entità del fenomeno, ad oggi, non è mai stata valutata.

Questo è il primo studio, di tipo *cross-sectional*, condotto con l'obiettivo di stimare, tramite il *Collaborative Psychiatric Epidemiologic Survey* (CPES), la prevalenza d'uso dei farmaci antidepressivi in pazienti senza diagnosi di disturbi mentali nell'ultimo anno e nel corso della loro vita, e di identificare le caratteristiche sociodemografiche correlate a tale uso. Inoltre, in questi stessi individui, sono stati valutati altri eventi che potrebbero richiedere la necessità d'impiego di antidepressivi (definiti come indicatori di necessità), quali disturbi mentali sottosoglia, comportamenti suicidari, eventi traumatici, ospedalizzazioni, invalidità nel mese precedente e la percezione individuale di bisogno di cure mentali. Infine, sono stati identificati i principali motivi, auto-riportati, di uso degli antidepressivi e sono state confrontate le differenze nel tipo, fonte e dosaggio di antidepressivi prescritti tra i due gruppi in trattamento, con e senza una diagnosi di disturbo mentale nell'ultimo anno.

Il CPES include 3 diversi sondaggi nazionali americani condotti tra il 2001 e il 2003, combinati al fine di fornire un campione rappresentativo della popolazione degli US di età  $\geq 18$  anni (n. totale intervistati= 20.013): il *National Comorbidity Survey Replication* (NCS-R), il *National Survey of American Life* (NSAL) e il *National Latino and Asian American Study* (NLAAS). Previo consenso informato, i partecipanti fornivano, tramite interviste telefoniche, informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche, sull'uso di antidepressivi, sui disturbi mentali sofferti, eventi traumatici, comportamenti suicidari, condizioni di invalidità nell'ultimo mese e ricoveri ospedalieri avvenuti nell'ultimo anno.

Per ogni intervistato sono stati registrati fino a 20 differenti farmaci assunti nell'ultimo anno in seguito a situazioni legate al loro stato emotivo, nervoso o all'uso di alcol o droghe. Tra questi, 27 farmaci antidepressivi sono stati inclusi nella lista e divisi in 4 gruppi differenti: nel primo gruppo sono stati inclusi gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina); nel secondo gruppo gli antidepressivi triciclici (TCA, doxepina, amitriptilina, nortriptilina, desimipramina, imipramina, protriptilina, amoxapina, clomipramina e trimipramina). Venlafaxina (inibitore della ricaptazione di serotonina-norepinefrina) e bupropione (inibitore della ricaptazione di norepinefrina-dopamina) sono stati considerati in un solo gruppo, mentre i rimanenti antidepressivi: trazodone, fenelzina, isocarboxazide, moclobemide, amitriptilina/perfenazina, nefazodone, tranilcipromina, maprotilina, mirtazapina, amitriptilina/clordiazepossido e altri antidepressivi non specificati sono stati inclusi nel gruppo "altri antidepressivi". La dose giornaliera per ogni farmaco è stata calcolata moltiplicando la dose in mg per la frequenza d'uso e classificata come uguale, superiore o inferiore al limite minimo della normale dose prescritta in base alle specifiche linee guida. Informazioni specifiche sul motivo d'impiego, sul dosaggio e sulla fonte di prescrizione (psichiatra, medico di famiglia o altre figure sanitarie professionali) sono state raccolte per un massimo di tre farmaci riportati per ciascun soggetto. Tramite il *World Mental Health Composite Diagnostic Interview* (WMH-CIDI), un questionario redatto in accordo al *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV ed., text revision* (DSM-IV-TR), è stato identificato il disturbo mentale del paziente nell'ultimo anno e in tutta la vita. La combinazione di tutte le diagnosi corrispondeva alla definizione di qualsiasi disagio mentale, mentre le varianti sottosoglia relative a ciascuna diagnosi, eccetto la distimia manifestatesi negli ultimi 12 mesi, sono state combinate in un'unica variabile definita come qualsiasi disturbo mentale sottosoglia nell'ultimo anno. Le informazioni combinate relative a idee, pianificazione e

tentativi di suicidio negli ultimi 12 mesi sono state definite come un qualsiasi comportamento suicidario accaduto nell'ultimo anno. Gli eventi traumatici valutati tramite il modulo PTSD del WMH-CIDI sono stati aggregati in un'unica variabile indicante qualsiasi evento traumatico avvenuto nel corso della vita così come per gli eventi invalidanti accaduti nell'ultimo mese. Una specifica domanda del questionario ha riguardato la necessità percepita dal paziente di rivolgersi ad uno specialista nell'ultimo anno per il proprio stato emotivo o nervoso o per l'uso di alcol o droga. Infine, si è indagato se il paziente, per i motivi sopraindicati, era stato ricoverato per almeno una notte presso ospedali o altre strutture.

Sul totale degli intervistati, il 9,5% (n=1441) ha assunto antidepressivi nell'ultimo anno. Essi erano individui più anziani, prevalentemente di sesso femminile, caucasici, con un più alto livello di istruzione e separati, vedovi o divorziati. Di questi, il 52% (n=723) non ha sofferto di alcun disturbo psichiatrico nell'ultimo anno, contribuendo ad una prevalenza nell'ultimo anno d'uso di antidepressivi senza diagnosi pari al 4,9% (IC95%, 4,3-5,5); il 26% (n=396) ha mai lamentato disturbi psichiatrici in tutta la vita, indicando una prevalenza nell'ultimo anno d'uso di antidepressivi senza diagnosi pari al 2,5% (IC95%, 2,1-2,9).

Dall'analisi è emerso che tutti gli indicatori di necessità d'impiego di antidepressivi, eccetto i comportamenti suicidari, sono fattori significativamente predittivi dell'uso di antidepressivi. L'89% degli individui in trattamento con antidepressivi in assenza di una diagnosi di disturbi mentali presentava almeno uno di questi fattori rispetto al 63% degli intervistati non in trattamento.

Quasi la metà della popolazione senza diagnosi di disturbi mentali (48%) ha dichiarato di assumere antidepressivi per sintomi depressivi, il 36% per stati ansiosi e il 20% per insonnia. La distribuzione del motivo di uso di antidepressivi era significativamente eterogenea tra i due gruppi, con e senza diagnosi depressiva, eccetto che per stati ansiosi, insonnia, altri problemi e uso di alcol e droghe.

Le prescrizioni di antidepressivi negli intervistati senza diagnosi di disturbi mentali provenivano prevalentemente da medici di famiglia (61%), seguiti da altri specialisti (23%) e da psichiatri (16%). Tra i due gruppi di utilizzatori di antidepressivi, con o senza diagnosi, non sono emerse differenze significative né nel tipo né nella dose di farmaco prescritto.

Nella popolazione generale americana, circa la metà degli individui in trattamento con antidepressivi sono privi di una diagnosi psichiatrica. Tale uso è quasi sempre motivato dalla necessità di trattare disturbi psichiatrici sottosoglia ed eventi traumatici.

Tali risultati devono essere interpretati considerando alcune limitazioni, anzitutto, intrinseche alla tipologia dello studio. Trattandosi di dati *cross-sectional*, infatti, non è possibile stabilire l'inferenza causale; l'accuratezza sull'utilizzo dei farmaci antidepressivi così come il ricordo di sintomi psichiatrici, visite mediche e ricoveri ospedalieri potrebbero essere influenzati dal *self-reporting bias*. Inoltre, non è stato possibile identificare tramite il CPES, alcune gravi diagnosi che potrebbero richiedere l'uso *off-label* di antidepressivi, quali disturbo bipolare, ciclotimia, lutto, disturbi dell'adattamento, della personalità e del sonno, sindrome ossessivo/compulsiva, fobie e dipendenza da nicotina. In ultimo, essendo quello in studio un campione rappresentativo della popolazione US, è impossibile generalizzare i risultati in virtù dell'eterogeneità dei sistemi sanitari tra i vari paesi.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato. La realizzazione dello studio è sponsorizzata da diversi premi e borse di studio. Il CPES è sponsorizzato dal National Institute on Mental Health.

**Parole chiave:** antidepressivi, disturbi mentali, studio clinico *cross-sectional*.

#### **Riferimento bibliografico**

Pagura J et al. Antidepressant Use in the Absence of Common Mental Disorders in the General Population. *J Clin Psychiatry* 2011; 72 (4): 494-501.

**Rischio di fratture prima e dopo la sostituzione totale dell'anca in pazienti con osteoartrite: i potenziali benefici dell'uso dei bifosfonati**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'associazione tra osteoartrite (OA) e fratture rimane incerta. Sebbene un aumento della massa ossea sia stato riportato nei pazienti con OA, esso non si traduce in una corrispondente diminuzione del rischio di fratture. Nei pazienti con osteoporosi (OP), la terapia con bifosfonati *per os* riduce il rischio di fratture cliniche fino al 50%. Poiché differenti meccanismi di frattura potrebbero intervenire nei pazienti con OA e con OP, l'efficacia dei bifosfonati come terapia preventiva nei pazienti con OA rimane da stabilire.

Scopi di questo studio di popolazione a corti parallele sono stati: A) stabilire le percentuali di fratture del polso, dell'omero e della colonna vertebrale prima e dopo la Sostituzione Totale dell'Anca (STA) in pazienti con severa OA dell'anca, rispetto a controlli senza OA; B) valutare l'effetto dei bifosfonati sull'ipotetico aumento del rischio di fratture tra i pazienti sottoposti a STA, fino a 5 anni dopo l'intervento.

Sono stati analizzati i dati dello UK *General Practice Research Database* (GPRD), che contiene tutte le registrazioni mediche informatizzate di un campione di pazienti (corrispondenti a una popolazione di 6,5 milioni) afferenti a 433 medici di base. Tramite gli specifici codici di diagnosi sono stati identificati i pazienti sottoposti a STA tra il 1986 e il 2006. Per l'analisi sono stati considerati i pazienti con età  $\geq 40$  anni al momento della STA e solo quelli sottoposti a STA con diagnosi di OA. Ad ogni caso sono stati associati 5 controlli, selezionati in base all'età ( $\pm 5$  anni), al genere, al sito di cura e alla data indice. Eleggibili come controlli sono stati tutti i pazienti privi di registrazioni per artroplastica dell'anca, OA dell'anca o dolore all'anca. Le fratture dell'anca (criterio di esclusione dello studio), del polso, dell'omero e alla colonna vertebrale sono state altresì identificate nel database tramite i codici di diagnosi. È stata adottata la regressione di Poisson per stimare sia le percentuali di frattura sia i loro rapporti (*Rate Ratio*; RR). L'uso di bifosfonati è stato identificato tra i pazienti sottoposti a STA, stratificati in base alla presenza o assenza di una frattura precedente e al *propensity score* per l'uso di questi farmaci, come indice di casualità stimato con modelli di regressione logistici multivariati. L'aderenza al trattamento con bifosfonati è stata misurata come *Medication Possession Ratio* (MPA), definito dal numero di giorni tra la prima e l'ultima prescrizione dei farmaci.

Dai 23813 pazienti sottoposti a STA sono stati esclusi: 1789 (7,5%) pazienti con una frattura dell'anca nei 90 giorni precedenti/successivi la data dell'intervento; 164 (0,7%) pazienti con diagnosi di artrite reumatoide; 255 (1,1%) pazienti con diagnosi di osteonecrosi; 63 (0,3%) utilizzatori di glucocorticoidi. Tra i restanti sono stati identificati 14133 (65,6%) pazienti sottoposti a STA per OA all'anca. I casi sono stati confrontati a 68527 controlli: ogni caso è stato associato ad almeno 3 controlli; 12211 casi (86,4%) hanno mantenuto i 5 controlli iniziali. Sia per i casi sia per i controlli le frequenze di fratture sono state valutate a intervalli di 2,5 anni, a partire da 5 anni prima dell'intervento di STA e fino a 5 anni dopo. Nei 5 anni precedenti l'intervento l'analisi ha rilevato un rischio di fratture simile per i casi e i controlli. Successivamente, i casi hanno avuto percentuali di fratture maggiori, con una differenza, rispetto ai controlli, significativa nel periodo 2,5-5 anni post-STA (RR aggiustato 1,24; IC 95% 1,02-1,52;  $P < 0,05$ ).

Nel database sono stati identificati 873 utilizzatori di bifosfonati senza precedenti fratture. Ciascuno di essi è stato associato a 3 non-utilizzatori aventi il più simile *propensity score*. Inoltre, sono stati identificati utilizzatori di bifosfonati con fratture osteoporotiche antecedenti la STA ( $n=140$ ) o con qualunque altra pregressa frattura ( $n=146$ ); come prima, anch'essi sono stati confrontati con controlli non-utilizzatori (rispettivamente, 420 e 426).

Gli utilizzatori di bifosfonati sono risultati essere più anziani, frequentemente donne, e avere minore BMI, maggiori prescrizioni di farmaci associati alle fratture (antiaritmici, anticonvulsivanti, antidepressivi, anti-Parkinson, ansiolitici o inibitori della pompa protonica), per la terapia ormonale sostitutiva/modulatori selettivi del recettore degli estrogeni o per la supplementazione di calcio/vitamina D.

L'analisi ha rivelato un rischio di fratture post-STA significativamente più basso nel gruppo degli utilizzatori di bifosfonati senza fratture pregresse (HR 0,56; IC 95% 0,38-0,82; P=0,003), in quello dei pazienti con fratture osteoporotiche pre-STA (HR 0,48; IC 95% 0,23-0,99; P=0,04), ma non in quello dei pazienti con qualunque altro tipo di frattura pregressa (HR 0,72; IC 95% 0,23-1,45; P=0,35). La maggiore aderenza (MPA>0,8) è stata correlata a una diminuzione maggiore del rischio quando il trattamento con bifosfonati è stato adottato come prevenzione primaria (HR 0,42; IC 95% 0,21-0,86; P=0,01), tra i pazienti con una precedente frattura osteoporotica (HR 0,13; IC 95% 0,02-0,99; P=0,04), ma non tra i pazienti con qualunque altro tipo di frattura pregressa (HR 0,31; IC 95% 0,04-2,29; P=0,25).

Il valore di NNT (*Number Needed to Treat*) per evitare 1 frattura a 5 anni di *follow-up* associato all'uso di bifosfonati è risultato pari a 39 per i soggetti senza fratture pregresse; 17, per i pazienti con fratture osteoporotiche pregresse, e 47, per i pazienti con qualunque altra frattura pregressa (assumendo accurato l'HR di 0,72).

Lo studio dimostra che per i pazienti con OA sottoposti a STA vi è un significativo aumento del rischio di frattura nel periodo 2,5-5 anni successivi all'intervento. L'uso di bifosfonati, usati come prevenzione sia primaria sia secondaria, diminuisce il rischio di frattura post-STA.

Questi risultati necessitano di conferma in altri studi di coorte o in studi clinici controllati e randomizzati. Il principale punto di forza dello studio è la natura dei dati analizzati. Il GPRD è altamente rappresentativo della popolazione britannica e contiene molti dati completi sui pazienti con OA dell'anca prima e dopo la STA. I limiti comprendono la mancanza di alcuni dati sulle fratture (che tuttavia non dovrebbero avere inficiato il calcolo degli RR, poiché distribuite casualmente) e il disegno dello studio, che non prevede randomizzazione.

**Parole chiave:** bifosfonati, fratture/osteoartrosi, studio epidemiologico.

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato da un'azienda farmaceutica e alcuni autori dichiarano di aver ricevuto onorari da aziende farmaceutiche.

#### **Riferimento bibliografico**

Prieto-Alhambra et al. Fracture risk before and after total hip replacement in patients with osteoarthritis: potential benefits of bisphosphonate use. *Arthritis Rheum.* 2011;63:992-1001.

### **Efficacia della somministrazione prenatale di corticosteroidi nella riduzione dei disturbi respiratori in neonati a tardo pretermine: uno studio randomizzato**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Nonostante i neonati cosiddetti tardi prematuri siano stati considerati in passato come fisiologicamente e metabolicamente maturi, sono a maggior rischio di morbidità e mortalità. I disturbi respiratori sono spesso associate alla tarda prematurità e sono più comuni rispetto ai neonati nati a termine. I disturbi respiratori più comuni sono tachipnea transitoria del neonato, sindrome da distress respiratorio, polmonite e ipertensione polmonare.

È stato suggerito che il trattamento prenatale con corticosteroidi potrebbe accelerare la maturazione del polmone in neonati a tardo pretermine. Nonostante siano stati dimostrati i benefici dei corticosteroidi prima della 34<sup>a</sup> settimana di gravidanza, non si sa ancora se questi effetti possano essere estesi oltre questo tempo.

Lo scopo di questo studio è stato quello di determinare l'efficacia del trattamento prenatale con corticosteroidi a 34-36 settimane di gravidanza nel ridurre l'incidenza dei disturbi respiratori neonatali.

È stato effettuato uno studio randomizzato, in triplo cieco, controllato da placebo, tra aprile 2008 e giugno 2010 presso l'*Instituto de Medicina Integral Prof Fernando Figueira* (Brasile). Sono state incluse donne gravide tra la 34<sup>a</sup> e la 36<sup>a</sup> settimana di gravidanza che erano a rischio di parto pretermine al momento del ricovero in ospedale. Sono state escluse dallo studio le gravidanze multiple, malformazioni congenite, sindrome emorragiche con sanguinamento,



evidenze di corioamnionite, precedente assunzione di corticosteroidi. Le 320 donne arruolate sono state randomizzate a ricevere i.m. 6 mg di betametasone (163) o placebo (157). L'*outcome* primario è stato la valutazione dell'incidenza di disturbi respiratori nel neonato. Gli *outcome* secondari includevano il tipo di parto e le caratteristiche del neonato: l'età gestazionale alla nascita, il peso, l'Apgar *score* a 1 e 5 minuti, la necessità di trattamento con surfactante, la necessità di ventilazione assistita, il ricovero in terapia intensiva, l'ipoglicemia, l'ittero, la persistenza del dotto arterioso, la sepsi neonatale, la morbidità neonatale e la durata del ricovero ospedaliero.

Quarantatré donne sono state dimesse dall'ospedale e quindi sono state perse durante il *follow-up* (19 nel gruppo betametasone e 24 in quello placebo). Altre 2 esclusioni sono avvenute dopo la randomizzazione nel gruppo placebo: 1 per parto gemellare e 1 per gravidanza a termine. In totale sono state analizzati 143 neonati nel gruppo di trattamento e 130 nel placebo. Non sono state rilevate differenze significative nelle caratteristiche basali dei due gruppi.

La frequenza di sindrome da distress respiratorio è risultata bassa: 1,4% nel gruppo trattato con corticosteroidi e 0,8% nel gruppo placebo, mentre la frequenza di tachipnea transitoria è stata elevata per entrambi i gruppi (24% vs 22% rispettivamente). Non è stata riscontrata una riduzione del rischio di patologie respiratorie in seguito a trattamento con corticosteroidi dopo correzione e suddivisione per età gestazionale (34, 35 e 36 settimane di gravidanza rispettivamente). La necessità di ventilazione assistita è stata di circa 20% per entrambi i gruppi.

Non sono state riscontrate differenze tra i 2 gruppi nella morbidità neonatale (88 [61,5%] vs 93 [71%] rispettivamente), nell'incidenza di ricovero in terapia intensiva (47 [33%] vs 43 [33%]) o nella mortalità neonatale (2 nel gruppo placebo). La durata del ricovero ospedaliero è stata simile nei due gruppi: 5,12 vs 5,22 giorni. L'incidenza di ittero (76 [53%] vs 73 [57%]), di ipoglicemia (15 [11%] vs 9 [7%]) e di sepsi (6 [4%] vs 9 [7%]) è stata sovrapponibile nei due gruppi. Tuttavia, la percentuale di ittero che ha richiesto fototerapia è stata più bassa nei neonati la cui madre ha ricevuto corticosteroidi (34 [24%] trattamento vs 49 [38%] placebo).

Il trattamento prenatale con corticosteroidi è da molto tempo utilizzato per accelerare la maturazione polmonare e la sua efficacia, così come la sicurezza è ben documentata per gravidanze fino alla 34<sup>a</sup> settimana.

In questo studio controllato, randomizzato in triplo cieco emerge che il trattamento prenatale con corticosteroidi in donne gravide tra la 34<sup>a</sup> e la 36<sup>a</sup> settimana di gravidanza a rischio di parto prematuro è inefficace nel ridurre l'incidenza di disturbi respiratori nel neonato. Lo studio mostra che i neonati pretermine sviluppano con maggiore frequenza la dispnea transitoria e morbidità prenatale, confermando le osservazioni riportate negli anni.

Il trattamento prenatale con corticosteroidi in donne gravide tra la 34<sup>a</sup> e la 36<sup>a</sup> settimana di gravidanza a rischio di parto prematuro è inefficace nel ridurre la possibilità di disturbi respiratori nel neonato prematuro.

Tra i limiti attribuibili al trial risulta la notevole perdita di donne arruolate durante il *follow-up* che, a detta degli autori, non ha permesso una adeguata valutazione del reale impatto degli steroidi sulla frequenza dei disordini respiratori e sulle effettive differenze tra i 2 gruppi di trattamento.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato

**Parole chiave:** corticosteroidi, disturbi respiratori, neonati prematuri, studio randomizzato controllato

#### **Riferimento bibliografico**

Feitosa Porto, AM et al. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011;342:d1696.

**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	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
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 Francesca Bedussi (Università di Brescia) Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (università di Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

**Archivio newsletter “SIF-Farmaci in Evidenza”**

---



**5X1000 - Sostieni la Società Italiana di Farmacologia!**

Devolvi il tuo 5 per mille dell'IRPEF alla Società Italiana di Farmacologia (SIF) per destinare tali fondi a **Borse di studio SIF per giovani ricercatori.**

Per maggiori informazioni, contattare la Segreteria SIF: 02-29520311;  
[sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it) ; [sif.informazione@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it) ; [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.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 ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), 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.