



Newsletter numero 85 del 01.09.2011

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

- Effetto dell'analogo del GnRH triptorelina sull'incidenza di menopausa precoce indotta da chemioterapia in donne in età premenopausale affette da cancro della mammella. Studio PROMISE-GIM6 (Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy: A Study in Early Breast Cancer Patients - Gruppo Italiano Mammella 6).
- Il trattamento con anakinra migliora il Disposition Index* ma non la sensibilità all'insulina in soggetti non diabetici con sindrome metabolica: uno studio randomizzato, in doppio cieco, vs placebo
- Impatto del trattamento con olanzapina e risperidone sulla sensibilità insulinica nella schizofrenia e nel disturbo schizoaffettivo.
- Utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e rischio di fibrillazione o flutter atriale: uno studio su popolazione e con controlli non-trattati
- Rischio dose-dipendente di malformazioni da farmaci antiepilettici: un'analisi dei dati dell'*International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy* EURAP
- Iniezione singola di progesterone depot prima dell'intervento chirurgico e sopravvivenza in donne con carcinoma mammario operabile: *trial* randomizzato controllato
- Gabapentina associata a naltrexone per il trattamento della dipendenza alcolica
- Distribuzione dell'uso dei triptani e delle co-prescrizioni cardiovascolari: studio farmacologico in Italia

- Dispositivi medici in evidenza -

- Detezione tipo-specifica del papilloma virus umano (HPV) ad alto rischio in cellule cervicovaginali auto-prelevate e applicate alle cartucce FTA elute
- Miglioramento del profilo farmacocinetico e farmacodinamico dell'insulina ad azione rapida con l'uso di iniettore senza ago

Effetto dell'analogo del GnRH triptorelina sull'incidenza di menopausa precoce indotta da chemioterapia in donne in età premenopausale affette da cancro della mammella. Studio PROMISE-GIM6 (Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy: A Study in Early Breast Cancer Patients - Gruppo Italiano Mammella 6) - A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

Vi è un elevato rischio di sviluppare menopausa precoce in donne in età premenopausale affette da neoplasie mammarie sottoposte a trattamenti chemioterapici sistemici. Non sono attualmente disponibili terapie standard che possano prevenire tale condizione.

L'obiettivo dello studio clinico è quello di determinare l'effetto di una temporanea soppressione dell'attività ovarica con l'analogo del GnRH triptorelina, in corso di chemioterapia sistemica (adiuvante o neoadiuvante), sull'incidenza di menopausa precoce in giovani pazienti affette da cancro della mammella.

Lo studio PROMISE-GIM6, randomizzato, a gruppi paralleli, in aperto, di fase III, è stato condotto in 16 centri italiani, arruolando 281 pazienti fra il 24 ottobre 2003 ed il 14 gennaio 2008. I criteri di inclusione sono: neoplasia mammaria di grado I, II o III all'esame istopatologico; indicazione alla chemioterapia adiuvante o neoadiuvante; età compresa fra 18 e 45 anni; età premenopausale (definita come presenza di cicli mestruali attivi o mestruazioni mensili nelle 6 settimane precedenti la chemioterapia). I criteri di esclusione sono: precedenti trattamenti chemioterapici e radioterapici per patologie neoplastiche e non; presenza di metastasi a distanza; tumori nei 5 anni precedenti, ad eccezione di carcinoma basocellulare o a cellule squamose della cute e di carcinoma in situ della cervice uterina adeguatamente trattato; stato gravidico; lattazione. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere il trattamento chemioterapico adiuvante o neoadiuvante con antraciclina, antraciclina+taxano o CMF (100 mg/m² di Ciclofosfamida per os nei giorni 1-14 o 600 mg/m² ev nei giorni 1 e 8; 40 mg/m² di Metotrexato nei giorni 1 e 8; e 600 mg/m² di Fluorouracile nei giorni 1 e 8) con o senza triptorelina. Alle pazienti randomizzate a ricevere triptorelina, 3,75 mg im del farmaco sono stati somministrati almeno 1 settimana prima di iniziare la chemioterapia e ogni 4 settimane per l'intera durata del trattamento (l'ultima dose è stata somministrata prima dell'ultimo ciclo di chemioterapia). Inoltre, tutte le donne con tumori ormono-sensibili (positività per recettori estrogenici e/o progestinici) hanno assunto 20 mg/die di tamoxifene per 5 anni a partire dalla fine della chemioterapia; nelle pazienti nelle quali si è osservata ripresa dell'attività ovarica (almeno 1 ciclo mestruale e/o livelli ematici premenstruali di estradiolo) nei 12 mesi successivi alla fine della chemioterapia sono stati somministrati, in aggiunta al tamoxifene, 3,75 mg im di triptorelina ogni 4 settimane, finché l'attività ovarica non fosse stata soppressa per almeno 2 anni. Il *follow-up* è durato sino ad 1 anno dalla fine del trattamento (ultima data 18 agosto 2009) per l'*end-point* primario: attività mestruale e valori ematici di FSH ed estradiolo sono stati valutati a 3, 6, 9 e 12 mesi dopo la fine della chemioterapia. Un *follow-up* annuale (ultima data 28 ottobre 2010) ha permesso, inoltre, di monitorare gravidanze, recidive di malattia e morti.

L'*end-point* primario dello studio è rappresentato dall'incidenza di menopausa precoce indotta da chemioterapia in pazienti sottoposte a regimi terapeutici sistemici combinati o meno con triptorelina. Si è considerata menopausa precoce la mancata ripresa del ciclo mestruale e valori di FSH ed estradiolo postmenopausali ad 1 anno dalla fine della chemioterapia. Delle 281 pazienti incluse, 148 sono state randomizzate a ricevere il trattamento chemioterapico adiuvante o neoadiuvante con triptorelina e 133 senza. Ventuno pazienti sono state escluse, 9 nel primo gruppo e 12 nel secondo. Nell'analisi *intention-to-treat* (primaria), che ha incluso tutte le pazienti randomizzate, si è dimostrata un'incidenza di menopausa precoce pari al 25,9% nel gruppo di controllo ed all'8,9% in quello trattato con triptorelina, con una differenza assoluta di -17% (95%CI, -26% - -7%; p<0,001). Il numero di soggetti da trattare (NNT) è pari a 6. Analisi multivariate hanno dimostrato che solo il gruppo a cui è stata somministrata triptorelina è stato associato ad una significativa riduzione del rischio di sviluppare menopausa precoce (OR, 0,28; 95%CI, 0,14 - 0,59;p<0,001); l'età ed il tipo di trattamento non hanno, invece, modificato significativamente il rischio. Analisi secondarie, condotte su 260 pazienti (121 controlli e 139 trattati), hanno registrato l'insorgenza di

menopausa precoce in 31 pazienti (25,6%) nel gruppo randomizzato a ricevere chemioterapia non associata a triptorelina ed in 11 pazienti (7,9%) appartenenti al gruppo trattato; con una differenza assoluta pari a -18% (95%CI, -27% - -8%; $p < 0,001$). La ripresa delle mestruazioni (senza valutazione dei livelli di FSH ed estradiolo) è stata osservata in 60 (49,6%) controlli ed 88 (63,3%) trattati; con una differenza assoluta pari al 13,7% (95%CI, 1,0% - 26,5%; $p < 0,03$). Livelli premenopausali di estradiolo senza ripresa delle mestruazioni sono stati osservati in 18 (14,8%) e 26 (18,7%) controlli e trattati, rispettivamente. Analisi statistiche *post hoc* effettuate tenendo conto della ormono-sensibilità della neoplasia hanno mostrato una differenza assoluta nell'insorgenza di menopausa precoce pari al -27,9% (95%CI, -47,4% - -8,4%; $p = 0,005$) nelle 51 pazienti con malattia non ormono-sensibile (22 controlli e 29 trattate) ed al -14,9% (95%CI, -25,1% - -4,7%; $p = 0,004$) nelle 226 che hanno ricevuto il tamoxifene perché affette da tumore ormono-sensibile (109 controlli e 117 trattati). La ripresa delle mestruazioni si è registrata nel 74% dei controlli e nel 93% dei trattati nel gruppo non ormono-sensibile, mentre nel 44% dei controlli e nel 55% dei trattati del secondo gruppo di pazienti.

Si sono registrate, al termine dei *follow up* annuali, 1 gravidanza a termine nel gruppo di controllo e 3 gravidanze (1 a termine, 1 con parto prematuro e 1 aborto volontario) in quello trattato con triptorelina; 27 recidive di malattia (13 controlli e 14 trattati) e 11 morti (3 controlli e 8 trattati).

Gli autori concludono quindi che i risultati dello studio PROMISE-GIM6 sull'uso di triptorelina prima e durante la chemioterapia porta ad una riduzione assoluta del 17% dell'incidenza di menopausa precoce nelle pazienti in età premenopausale con tumore della mammella sottoposte a chemioterapia adiuvante o neo-adiuvante. La menopausa precoce si è infatti verificata nel 25,9% delle pazienti trattate con chemioterapia e nell' 8,9% delle pazienti trattate con chemioterapia più triptorelina.

Gli autori concludono inoltre che in letteratura lo studio PROMISE-GIM6 rappresenta, finora, il più consistente trial di fase III che valuti l'impiego di triptorelina nella prevenzione della menopausa precoce indotta da chemioterapia; i dati di altri quattro lavori e di una metanalisi sono, però, disponibili: non vi è unanimità per quanto concerne l'esistenza di differenze significative fra i due gruppi in esame. La mancanza di dati relativi al mantenimento a lungo termine della funzionalità ovarica può essere annoverato come punto debole dello studio.

La soppressione temporanea dell'attività ovarica con triptorelina riduce l'incidenza di menopausa precoce indotta da chemioterapia. Tale trattamento farmacologico potrebbe essere proposto quindi, accanto alla crioconservazione degli ovociti, a donne affette da neoplasia mammaria costrette a sottoporsi a trattamenti chemioterapici sistemici in età premenopausale.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che la protezione con triptorelina è migliore in donne con tumori non ormono-sensibili. Secondo il disegno dello studio in esame è stata somministrata triptorelina, in aggiunta al tamoxifene, alle pazienti con neoplasie ormono-sensibili, al fine di evitare effetti negativi della produzione ovarica di estrogeni sull'outcome della patologia mammaria; ma ciò rende impossibile, in queste pazienti, valutare l'effetto della soppressione ovarica sulla reale ripresa della funzione ovarica dopo chemioterapia. Nell'editoriale, inoltre, si sottolinea che il concomitante impiego di chemioterapia ed analoghi del GnRH non sia da raccomandare come trattamento standard, ma sia anzi da valutare attentamente, in pazienti con neoplasie ormono-sensibili.

Parole chiave: Triptorelina (studio clinico di fase III); cancro mammella; menopausa precoce.

Conflitto d'interesse: due autori hanno collaborato con case farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2011 Jul 20;306(3):269-76.
Rugo HS, Rosen MP. Reducing the long-term effects of chemotherapy in young women with early-stage breast cancer. *JAMA*. 2011 Jul 20;306(3):312-4.

Il trattamento con anakinra migliora il Disposition Index* ma non la sensibilità all'insulina in soggetti non diabetici con sindrome metabolica: uno studio randomizzato, in doppio cieco, vs placebo

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'obesità si accompagna ad una maggiore incidenza di insulino-resistenza e diabete di tipo 2 ed è stato suggerito che un ruolo di primo piano sia svolto dallo stato infiammatorio che caratterizza questa condizione. È stato osservato che il blocco degli effetti mediati dall' IL-1 tramite anakinra, antagonista ricombinante umano del recettore per IL-1, in pazienti diabetici migliora il controllo glicemico. Resta ancora da determinare se tale blocco possa avere anche effetti benefici sulla sensibilità all'insulina in soggetti non diabetici caratterizzati da insulino-resistenza.

Obiettivo dello studio è stato quello di investigare se la somministrazione sottocute di anakinra per 4 settimane possa migliorare la sensibilità all'insulina in soggetti obesi, non diabetici e con sindrome metabolica.

Lo studio ha coinvolto soggetti con sindrome metabolica di età ≥ 18 anni, con indice di massa corporea >30 kg/m² e che presentavano almeno 3 delle caratteristiche della sindrome metabolica indicate nel *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel*. I criteri di esclusione comprendevano: diabete, glicemia a digiuno di 7.0 mmol/l o superiore, HbA1c $\geq 6,2\%$, immunodeficienze o trattamenti con immunosoppressori, uso corrente di antiinfiammatori (consentita solo aspirina a dosi inferiori a 100 mg/die), uso di antibiotici o storia di infezioni ricorrenti o tubercolosi, gravidanza e allattamento, valori di AST e ALT 3 volte superiori al limite superiore del *range* di normalità, creatinina >130 μ mol/l, neutropenia e presenza di altre condizioni mediche che potessero interferire con il protocollo.

I soggetti sono stati randomizzati per l'auto-somministrazione di anakinra (100 mg/die) o placebo sottocute, una volta al giorno, per 4 settimane. Tra i due trattamenti è stato effettuato un periodo di *washout* di 4 settimane. La dose di anakinra è stata portata a 150 mg/die per i soggetti con elevato peso corporeo (come riportato da precedenti studi).

L'*outcome* principale è stata la valutazione della sensibilità all'insulina misurata attraverso clamp euglicemico iperinsulinemico (infusione di insulina a 360 pmol/m²/minuto)

Sono stati inoltre effettuati il test di tolleranza al glucosio (75 g) e una biopsia sottocutanea prima del clamp, 30 minuti dopo la somministrazione dei trattamenti, per verificare gli effetti locali di anakinra nel tessuto adiposo addominale, tramite la valutazione dei macrofagi presenti e la misura dell'espressione genica di una serie di fattori pro-infiammatori e anti-infiammatori.

Da giugno a ottobre 2009, sono stati valutati 32 pazienti, 19 dei quali sono stati inclusi nello studio. Un totale di 13 pazienti (9 femmine e 4 maschi) dei 19 selezionati hanno completato lo studio. Nove pazienti hanno usato anakinra nel secondo periodo di trattamento. Il trial è stato completato nel febbraio 2010, quando l'ultimo paziente aveva terminato i trattamenti.

Benché il trattamento con anakinra abbia determinato un grado significativamente minore di infiammazione, come dimostrato dalla riduzione della concentrazione di proteina C reattiva (anakinra $3,57 \pm 1,40$ vs placebo $5,37 \pm 1,78$ mg/l, $P=0,05$) e numero di leucociti (anakinra $5,32 \pm 0,41$ vs. placebo $6,39 \pm 0,57 \times 10^9/l$, $P=0,002$), non è stata osservata nessuna differenza nella sensibilità all'insulina rispetto al trattamento con placebo ($2,8 \times 10^{-2} \pm 0,5 \times 10^{-2}$ vs $2,4 \times 10^{-2} \pm 0,3 \times 10^{-2}$ μ mol/kg⁻¹ x min⁻¹ x pmol⁻¹, $P=0,15$, rispettivamente). L'analisi del tessuto adiposo, effettuata per analizzare gli effetti locali del farmaco, ha mostrato un'infiltrazione di macrofagi dopo il trattamento con anakinra probabilmente dovuto ad una reazione nel sito di iniezione causata dal veicolo ($0,28 \pm 0,05$ vs. $0,11 \pm 0,01$ macrofagi/adipocita, $P=0,005$). Le differenze nella sensibilità individuale all'insulina dopo somministrazione di anakinra rispetto al placebo erano negativamente correlate con l'infiltrazione dei macrofagi nel tessuto adiposo ($r^2=0,46$, $P=0,01$). Non sono state osservate altre reazioni avverse durante lo studio.

Il Disposition Index durante il test di tolleranza orale al glucosio (OGTT, Oral Glucose Tolerance Test) è risultato migliorato dal trattamento con anakinra ($P=0,04$) e ciò si riflette in un miglioramento della funzionalità delle β -cellule. Tuttavia, gli altri parametri indicativi di tale funzionalità, inclusi i livelli di peptide C e il rapporto proinsulina/insulina a digiuno non sono risultati significativamente diversi tra i 2 trattamenti. Sulla base dell'OGTT, 5 pazienti hanno mostrato una intolleranza al glucosio. In questo gruppo, non sono state rilevate differenze

significative nella sensibilità all'insulina o nella funzionalità delle β -cellule, forse a causa della bassa numerosità campionaria.

Infine non sono state riportate differenze tra i 2 trattamenti sui livelli di trigliceridi, HDL, LDL e colesterolo totale.

Il risultati di questo studio non supportano l'ipotesi che il blocco dell'azione di IL-1 indotto da anakinra migliori la sensibilità all'insulina. Secondo gli autori, non si può tuttavia escludere che i potenziali effetti positivi sulla sensibilità all'insulina siano almeno parzialmente ridotti dalle reazioni infiammatorie locali al sito di iniezione di anakinra. I pazienti inclusi nello studio, inoltre, anche se con una numerosità limitata, hanno permesso di analizzare gli effetti di un intervento anti-infiammatorio sulla sensibilità all'insulina, eliminando la potenziale interferenza di farmaci antidiabetici o di modificazioni della glicemia.

Il presente studio non dimostra miglioramenti nella sensibilità all'insulina dopo 4 settimane di trattamento con anakinra in una popolazione di soggetti insulino-resistenti, non-diabetici.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato

Parole chiave: sindrome metabolica, anakinra, RCT.

Riferimento bibliografico: van Asseldonk E.J.P. et al. Treatment with Anakinra Improves Disposition Index But Not Insulin Sensitivity in Nondiabetic Subjects with the Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 2119–2126.

* *Il Disposition Index è un parametro calcolato sulla modificazione della concentrazione di insulina circolante diviso la modificazione della glicemia durante i primi 30 minuti del test di tolleranza al carico orale di glucosio.*

Impatto del trattamento con olanzapina e risperidone sulla sensibilità insulinica nella schizofrenia e nel disturbo schizoaffettivo

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

I pazienti affetti da gravi malattie mentali come la schizofrenia ed i disordini ad essa correlati, presentano un rischio elevato di sviluppare il diabete di tipo 2 rispetto alla popolazione generale. È stato suggerito che il trattamento con gli antipsicotici atipici possa contribuire ad incrementare tale rischio in quanto può determinare un aumento del peso e della massa corporea che contribuiscono all'insulino-resistenza. Un'altra ipotesi è che questi farmaci possano interferire con il metabolismo del glucosio attraverso effetti farmacologici diretti, incremento della secrezione insulinica o promuovendo l'insulino-resistenza epatica.

Obiettivo del presente studio è stato valutare i cambiamenti della sensibilità insulinica in adulti non diabetici affetti da schizofrenia o disturbi schizoaffettivi trattati con olanzapina o risperidone per 12 settimane. Obiettivo secondario è stato valutare se tali effetti sono da attribuire a modificazioni antropometriche dei pazienti.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco della durata di 12 settimane ha coinvolto pazienti che hanno soddisfatto i criteri DMS-IV-TR per la schizofrenia o i disordini schizoaffettivi. I partecipanti allo studio sono stati soggetti di entrambi i sessi, tra 18 e 65 anni, con malattia mentale stabile definita da: nessuna ospedalizzazione ≥ 3 mesi; uno score totale della Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)* ≤ 42 e uno score ≤ 4 per ogni item positivo. Il trattamento precedente con olanzapina e risperidone è stato causa di esclusione. I criteri di esclusione sono stati inoltre: BMI (Body Mass Index) >40 Kg/m², glicemia $>7,7$ mmol/l, emoglobina glicata $>6,5\%$, severa ipertrigliceridemia ($>4,52$ mmol/l); uso di farmaci con azione sulla secrezione o sensibilità insulinica. I pazienti sono stati sottoposti ad una fase di *wash-out* da precedenti trattamenti con antipsicotici. I pazienti che hanno soddisfatto i criteri di stabilità psichiatrica, sono stati randomizzati al trattamento con olanzapina e risperidone (1:1). I dosaggi utilizzati sono stati 5-20 mg/die per olanzapina e 2-6 mg/die per risperidone. Durante lo studio sono

stati proibiti trattamenti con altri antipsicotici o stabilizzatori dell'umore, eccetto che con inibitori del *reuptake* della serotonina. Prima della randomizzazione i pazienti sono stati sottoposti a dieta isocalorica (105-147 kJ/kg/die). I pazienti ritenuti eleggibili sono stati sottoposti alla procedura di clamp euclicemico iperinsulinemico (EHC, *euglycaemic hyperinsulinaemic clamp*). Dopo aver determinato glucosio, insulina e peptide C al basale, è stata effettuata la prima infusione di circa 20 mU/m²/min di insulina umana nella vena antecubitale (*low-insulin phase*); dopo circa 180 min, l'infusione di insulina è stata aumentata a circa 120 mU/m²/min e protratta per altri 120 min (*high-insulin phase*). Ai pazienti sono stati inoltre somministrati in infusione: destrosio per mantenere l'euglicemia e cloruro di potassio per prevenire l'ipokaliemia. Durante gli ultimi 20-40 min di ciascuna fase sono stati prelevati i livelli steady-state plasmatici dell'insulina, del peptide C e della glicemia. Durante la procedura EHC è stata anche determinata la produzione endogena di glucosio (EGP, *endogenous glucose production*) ed in un piccolo sottogruppo di pazienti è stata determinata l'attività glucosio-specifica. Durante lo studio sono stati, inoltre, determinati: il grasso corporeo totale e la massa magra usando DEXA (*Dual-emission X-ray absorptiometry*), il grasso viscerale e la massa grassa usando la CT (*Computer Tomography*) ed è stata misurata la circonferenza vita. Sono stati randomizzati 68 e 62 pazienti al trattamento con olanzapina e risperidone rispettivamente. Non ci sono state significative differenze fra i 2 gruppi di trattamento nella percentuale di pazienti che ha interrotto lo studio ma la frequenza di interruzioni per eventi avversi è stata maggiore per i pazienti trattati con risperidone rispetto ad olanzapina (p=0,023). La media della sensibilità insulinica normalizzata per la massa libera dal grasso (Mffm/I) durante la *low-insulin phase* è diminuita a 9% (p=0,226) e a 13,2% (p=0,047) nei pazienti trattati con olanzapina e risperidone rispettivamente, con una differenza non significativa tra i 2 gruppi (p=0,0354). Durante la *high-insulin phase*, Mffm/I si è ridotta a 10,4% (p=0,036) e 2,1% (p=0,698) nei pazienti trattati con olanzapina e risperidone rispettivamente, con una differenza fra i 2 gruppi non significativa (p=0,664). Non ci sono state differenze statisticamente significative nella media e nello *steady-state* dei livelli plasmatici di insulina tra i 2 gruppi. Cinque e 4 pazienti trattati con olanzapina e risperidone rispettivamente hanno partecipato al sottostudio sulla sensibilità insulinica epatica, la cui media è risultata normale al basale in entrambi i gruppi con una soppressione di EGP >90% durante l'infusione di basse dosi di insulina. Cambiamenti nella sensibilità insulinica epatica rispetto al basale durante la *low-insulin phase* sono stati piccoli e simili nei 2 gruppi: -5,28% per i trattati con olanzapina e -4,33% per i trattati con risperidone. Durante la *high-insulin phase*, i pazienti trattati con olanzapina hanno mostrato un incremento della sensibilità insulinica epatica del 9,13%, rispetto alla *low-insulin phase*. Un significativo incremento della glicemia intra-gruppi è stato osservato nei pazienti trattati con olanzapina che hanno completato il clamp, ma la comparazione tra gruppi non è stata significativa. Non c'è stata una differenza significativa intra- o tra gruppi nel dosaggio dell' HbA1c o dei lipidi. Un incremento significativo intra- e inter- gruppi è stato mostrato nei livelli di peptide C e insulina nei pazienti trattati con olanzapina. È stato mostrato un incremento significativo tra gruppi della glicemia a digiuno e dei trigliceridi nei pazienti trattati con olanzapina. I cambiamenti nei trigliceridi sono stati statisticamente differenti tra i gruppi. I pazienti trattati con olanzapina hanno avuto un significativo incremento di peso corporeo, BMI, circonferenza vita, massa magra corporea totale, massa grassa corporea totale e massa corporea totale (p<0,01 ciascuno). I pazienti trattati con risperidone hanno mostrato un incremento significativo del peso corporeo, del BMI, massa corporea totale e grasso sottocutaneo (p<0,05 ciascuno). Una correlazione inversa significativa è stata osservata durante la *low-insulin phase* tra i cambiamenti in Mffm/I e i cambiamenti nella massa corporea nei pazienti trattati con risperidone (p=0,017). Una correlazione significativa negativa con i cambiamenti in Mffm/I durante la *high insulin phase* è stata osservata per tutte le variabili antropometriche nei pazienti trattati con olanzapina e per tutte le variabili antropometriche eccetto che per i cambiamenti nel grasso viscerale. Nel gruppo di pazienti trattati con olanzapina, una significativa correlazione inversa è stata osservata tra i cambiamenti dei trigliceridi a digiuno e quelli in Mffm/I durante la *low-insulin phase*; una significativa correlazione positiva è stata osservata nei cambiamenti del colesterolo HDL e quelli in Mffm/I durante la *high-insulin phase*. Nessuna correlazione significativa è stata osservata per queste variabili nei pazienti trattati con risperidone e tra i cambiamenti in Mffm/I e quelli dei livelli di glicemia a digiuno di entrambi i gruppi durante le fasi insuliniche.

Questo studio presenta diversi limiti: un tasso di interruzione dello studio relativamente alto probabilmente dovuto alla complessità dello studio stesso; sebbene le 12 settimane di trattamento siano state adeguate per determinare gli effetti farmacologici dei farmaci sulla sensibilità insulinica, probabilmente effetti più ampi e differenti potrebbero essere evidenziati durante una terapia a lungo termine necessaria nei pazienti con schizofrenia. La dieta e l'attività fisica che i pazienti hanno effettuato potrebbero aver limitato l'aumento di peso durante lo studio e falsato i cambiamenti della sensibilità insulinica correlati al peso. Dato il cambiamento della sensibilità insulinica dei pazienti trattati con olanzapina è stato piccolo ed ha raggiunto la significatività statistica solo a concentrazioni farmacologiche di insulina, questi risultati sembrano andare contro la possibilità di un effetto farmacologico diretto sulla sensibilità insulinica che possa determinare iperglicemia in pazienti trattati con olanzapina.

Decrementi della sensibilità insulinica piccoli ma statisticamente significativi sono stati osservati in pazienti trattati con olanzapina e risperidone per ciascuna dose di insulina testata. Incrementi significativi della glicemia a digiuno, dell'insulina e della massa grassa totale sono stati osservati solo nei pazienti trattati con olanzapina.

Parole chiave: olanzapina/risperidone, schizofrenia, sensibilità insulinica.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato condotto e finanziato da Eli Lilly and Company. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici: Hardy TA, Henry RR, Forrester TD, Kryzhanovskaya LA, Campbell GM, Marks DM, Mudaliar S: Impact of olanzapine or risperidone treatment on insulin sensitivity in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Aug;13(8):726-35.

**BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale): Scala per la valutazione psicopatologica globale (copre aree sintomatologiche relative ai disturbi affettivi, ansiosi e psicotici), prevede la valutazione sia di sintomi che il paziente lamenta che di segni che l'esaminatore osserva.*

Utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e rischio di fibrillazione o flutter atriale: uno studio su popolazione e con controlli non-trattati

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

La fibrillazione atriale è il disturbo del ritmo più comune. La sua prevalenza è strettamente correlata all'età e il 10% dei soggetti compresi tra gli 80 e gli 89 anni soffre di questo disturbo. Anche i FANS, classici o COX2 selettivi, sono abbondantemente prescritti agli anziani. Il rapporto tra FANS e fibrillazione atriale è stato studiato da una meta-analisi che ha preso in considerazione 114 studi, dimostrando che il rofecoxib causa un'aumentata incidenza di aritmie cardiache (RR 2,9, ma IC95% molto grande: 1,07-7,88). Inoltre, uno studio clinico ha dimostrato che c'è una correlazione tra fibrillazione atriale e utilizzo di FANS tradizionali (inclusi i vecchi inibitori specifici della COX2; RR 1,4, IC95%: 1,08-1,91).

Scopo dello studio è stato verificare se l'utilizzo di FANS non selettivi e COX2 selettivi sia associato ad un aumentato rischio di fibrillazione o flutter atriale in uno studio di popolazione caso-controllo.

E' stata presa in considerazione una parte della popolazione Danese (1,7 milioni di persone) residente nella regione più a nord della Danimarca nel periodo 1999-2008. Nel registro Nazionale Danese dei pazienti sono stati individuati i soggetti per cui è stata fatta una prima diagnosi di fibrillazione o flutter atriale nel periodo specificato. Le due patologie sono state raggruppate in un'unica entità. Più del 90% dei pazienti considerati è risultato affetto da fibrillazione atriale. Per ciascun paziente preso in considerazione sono stati inclusi nello studio 10 soggetti sani dello stesso sesso e età del paziente e sono stati convenzionalmente inclusi nello studio con la stessa data di riferimento del paziente per cui fungono da controllo. Infine,

per tutti questi soggetti è stato valutato l'utilizzo di FANS e COXIB utilizzando il database delle prescrizioni effettuate in quella regione. È importante sottolineare che in Danimarca tutti i FANS sono soggetti a prescrizione medica ad eccezione di ibuprofene 200 mg. D'altra parte, anche i consumatori abituali di ibuprofene tendono a richiedere la prescrizione, perché, in questo modo, possono pagare di meno il farmaco. I FANS non selettivi considerati sono stati ibuprofene, naprossene, ketoprofene, dexibuprofene, piroxicam e acido tolfenamico. Per quanto riguarda i FANS COX2 selettivi, i Coxib (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib e etoricoxib) sono stati considerati insieme ai COX2 selettivi più vecchi (diclofenac, etodolac, nabumetone e meloxicam). L'aspirina non è stata inclusa tra i FANS. Sono stati definiti "non-consumatori di FANS" (cioè gruppo controllo) i soggetti che non avevano avuto prescrizione di FANS nei 12 mesi precedenti la data di riferimento. I pazienti che utilizzavano FANS sono stati divisi in utilizzatori "nuovi" (new), utilizzatori "recenti" (recent) e utilizzatori "cronici" (long term) a secondo se il FANS era stato acquistato solo entro i 60 giorni precedenti la data di riferimento ("nuovi"), era stato acquistato solo tra 61 e 365 giorni precedenti la data di riferimento ("recenti") o era stato acquistato entro i 60 giorni precedenti la data di riferimento e anche tra 61 e 365 giorni precedenti la data di riferimento ("cronici"). Nel gruppo "utilizzatori" (current use) sono stati inclusi i gli utilizzatori "nuovi" e quelli "cronici".

L'end point dello studio era di verificare l'associazione tra fibrillazione/flutter atriale e utilizzo dei FANS. Lo studio ha preso in considerazione 32602 casi di fibrillazione/flutter atriale e 325918 casi controllo. Nella popolazione vi era una leggera prevalenza di maschi (54%) e una età media di 75 anni. Dividendo la popolazione per fasce di età (decadi) il gruppo più numeroso di pazienti era quello con più di 80 anni (34,2%) seguito dai pazienti con 70-79 anni (31,5%). L'80,1% dei pazienti con fibrillazione/flutter atriale aveva in anamnesi una diagnosi di malattia cardiovascolare, contro il 58,7% dei controlli. Di conseguenza i pazienti con fibrillazione/flutter atriale erano maggiori consumatori di farmaci attivi sul sistema cardiovascolare, inclusi aspirina (43,9 vs 29,6%), beta-bloccanti (35,6 vs 19,4%) e ACE inibitori/ATRA (Angiotensin Receptor Antagonists) (30,1 vs 20,1). Inoltre, i pazienti con fibrillazione/flutter atriale soffrivano maggiormente di malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD)/asma (24,5 vs 16,4), diabete (9,8 vs 7%), osteoartrite (13 vs 10,9%), tumore (in atto o pregresso; 12,5 vs 9,7) e ipertiroidismo (5 vs 3,2%) e assumevano più frequentemente glucocorticoidi (6,9 vs 3,2).

L'analisi dei dati ha portato alla conclusione che l'associazione tra fibrillazione/flutter atriale e l'utilizzo dei FANS non selettivi ("utilizzatori") era del 1,33% (IC95% 1,26-1,41) e l'associazione tra fibrillazione/flutter atriale e l'utilizzo dei FANS COX2 selettivi ("utilizzatori") era del 1,50% (IC95% 1,42-1,59). Considerata l'impostazione dello studio, i dati fanno riferimento a soggetti già accoppiati per sesso e età. Quando i dati sono stati rielaborati aggiustandoli per i fattori di confondimento sopra citati (e altri di rilevanza inferiore) l'associazione si è ridotta ma è rimasta statisticamente significativa. In particolare, l'associazione tra fibrillazione/flutter atriale e l'utilizzo dei FANS non selettivi ("utilizzatori") è risultata del 1,17% (IC 95% 1,1-1,24) e l'associazione tra fibrillazione/flutter atriale e l'utilizzo dei FANS COX2 selettivi ("utilizzatori") è risultata del 1,27% (IC 95% 1,20-1,34). Nessuna differenza è stata vista tra i vecchi e i nuovi FANS COX2 selettivi. Tra gli "utilizzatori" di FANS, gli utilizzatori "nuovi" avevano un aumento del rischio molto superiore ai "cronici". Infatti, dopo aggiustamento per i fattori di confondimento, l'associazione tra fibrillazione/flutter atriale e l'utilizzo dei FANS non selettivi negli utilizzatori "nuovi" era del 1,46% (IC95% 1,33-1,62) e l'associazione tra fibrillazione/flutter atriale e l'utilizzo dei FANS COX2 selettivi negli utilizzatori "nuovi" era del 1,71% (IC95% 1,56-1,88). Al contrario, l'associazione tra fibrillazione/flutter atriale e l'utilizzo dei FANS sia selettivi che non selettivi negli utilizzatori "recenti" era piccola, di poco superiore alla significatività considerando i FANS non selettivi e non significativa considerando quelli COX2 selettivi.

Le analisi stratificate non hanno mostrato differenze nell'associazione al variare del sesso, della presenza di osteoartrite o malattie sistemiche del connettivo. Al contrario, il rischio aumentava all'aumentare dell'età. Il rischio aumentava anche nei soggetti affetti da malattia cronica renale (1,40 e 1,41, per non selettivi e selettivi, rispettivamente) anche se l'intervallo di confidenza era grande e quindi il dato manca di precisione sufficiente. Inoltre, il lieve incremento di rischio nei pazienti affetti da artrite reumatoide e che hanno assunto FANS non selettivi ha un intervallo di confidenza troppo elevato per poter essere preso in considerazione. Infine, chi non era affetto da malattie cardiovascolari è risultato più esposto all'associazione con

fibrillazione/flutter atriale quando utilizzava FANS ("utilizzatori"; 1,45 e 1,43, per non selettivi e selettivi, rispettivamente) rispetto a chi era affetto da malattie cardiovascolari (1,11 o 1,24, per non selettivi e selettivi, rispettivamente).

Per quanto riguarda l'analisi del rischio in funzione dei diversi FANS assunti, l'ibuprofene è risultato quello con minor rischio e il diclofenac quello con più alto rischio, in particolare per gli utilizzatori "nuovi" (valori compresi tra 1,0 e 1,4).

I principali limiti dello studio sono, da un lato, il fatto che gli autori hanno assunto che l'acquisto dei FANS da parte di un soggetto corrisponda all'effettivo consumo. A tal proposito, gli autori sostengono che la necessità che il paziente ha di pagare, almeno in parte, il farmaco rende plausibile il suo utilizzo. L'altro limite è la possibilità che esistano fattori di confondimento che lo studio non ha preso in considerazione, tra cui, ad esempio, l'abitudine al fumo e l'indice di massa corporea, che non sono stati considerati all'interno dei fattori di confondimento. D'altra parte, gli autori ci rassicurano che, ammettendo esista un fattore confondente più frequente del doppio nel gruppo "utilizzatori" FANS rispetto ai non utilizzatori, questo fattore dovrebbe aumentare il rischio di fibrillazione/flutter atriale di almeno 6 volte per annullare il rischio dipendente dai FANS e dimostrato dallo studio.

Lo studio dimostra che il trattamento con FANS sia non selettivi che COX2 selettivi aumenta il rischio di sviluppare fibrillazione o flutter atriale. Questo rischio è più alto per i COX2 selettivi (sia nuovi che vecchi), nei pazienti più anziani e in quelli che hanno iniziato il trattamento da poche settimane rispetto agli utilizzatori cronici.

Parole chiave: Studio caso-controllo su popolazione, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), fibrillazione/flutter atriale

Conflitti di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimenti bibliografici

Schmidt M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ*. 2011 Jul 4;343:d3450.

Rischio dose-dipendente di malformazioni da farmaci antiepilettici: un'analisi dei dati dell'*International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy EURAP*

A cura del Dott. Gianluca Miglio

È noto che l'esposizione prenatale ai farmaci antiepilettici (FAE) potrebbe causare malformazioni congenite maggiori ed esercitare effetti avversi sullo sviluppo cognitivo. Tuttavia, gli studi ad oggi disponibili hanno una potenza statistica insufficiente sia per confrontare i rischi associati a differenti dosi dei FAE sia per valutare l'influenza di potenziali fattori di confondimento come il tipo di epilessia o la storia familiare di malformazioni.

Lo studio ha esaminato i dati raccolti per 11 anni in EURAP, un registro istituito nel 1999, che oggi coinvolge 42 nazioni (compresa l'Italia) e oltre 700 collaboratori, per stabilire i rischi di malformazioni congenite maggiori conseguenti all'esposizione a monoterapie con differenti dosi di acido valproico, carbamazepina, fenobarbitale o lamotrigina.

I criteri di eleggibilità sono stati: trattamento con un FAE per qualunque indicazione al momento del concepimento; arruolamento entro la settimana 16 di gestazione; arruolamento prima di conoscere l'*outcome* fetale. Sono state escluse le gravidanze interrotte per aborti spontanei o anomalie genetiche oppure cromosomiche, quelle nelle quali le madri hanno avuto cambiamenti del trattamento antiepilettico durante il primo trimestre di gestazione e quelle nelle quali malattie o altri trattamenti avrebbero potuto condizionare l'*outcome* fetale. Nel periodo iniziale della gravidanza i medici curanti hanno raccolto le informazioni demografiche, quelle sul tipo di epilessia, sulla frequenza delle crisi, sulle comorbidità, sulla storia familiare di malformazioni congenite maggiori, sui trattamenti farmacologici (compresa l'assunzione di folati), sull'abitudine al fumo, sul consumo di alcol e su altri potenziali fattori di

rischio. Durante il *follow-up*, i dati sono stati raccolti con cadenza trimestrale durante la gravidanza, alla nascita e fino al mese 12 postnatale. I dati sono stati inviati per via telematica al coordinatore nazionale EURAP che, dopo averli revisionati, li ha trasmessi al database centrale (Milano). L'obiettivo primario dello studio è stato valutare la prevalenza di malformazioni congenite maggiori identificabili fino a 12 mesi dopo la nascita, in bambini esposti in utero a monoterapie con i FAE indicati. Le gravidanze sono state classificate in base al farmaco e alla dose al momento del concepimento. Le anomalie nella prole sono state registrate in modo descrittivo in base ai *report* redatti dai medici e classificate da un comitato indipendente *ad hoc*, all'oscuro del tipo di esposizione. Le malformazioni congenite maggiori, definite come quelle strutturali con rilevanza chirurgica, medica, funzionale o estetica, sono state classificate secondo i criteri dello *European Surveillance of Congenital Anomalies*.

L'analisi è stata condotta sui dati raccolti fino al 9 giugno 2010. A questa data sono state identificate in modo prospettico 5366 gravidanze con esposizione a monoterapie con FAE e con 12 mesi di *follow-up* completati. Di queste, 4540 gravidanze con esposizione a 20 FAE sono risultate conformi ai criteri di eleggibilità. Tra queste 3909 (86%) sono risultate esposte ai quattro FAE di interesse: carbamazepina (1402), lamotrigina (1280), acido valproico (1010) o fenobarbitale (217).

L'86% delle gravidanze sono state arruolate in Europa. La mediana dell'età delle madri è stata 29,7 (14,1-43,3) anni; quella della durata della gestazione all'arruolamento 8 (1-16) settimane. Il 47% delle donne ha avuto una diagnosi di epilessia focale, il 39% di epilessia generalizzata idiopatica, le restanti un tipo di epilessia indeterminato o non classificato. Solo per il 35% delle gravidanze la supplementazione di acido folico è stata arbitrariamente considerata appropriata (intrapresa almeno 3 mesi prima del concepimento e protratta per il primo trimestre, indipendentemente dalla dose). Alcune donne hanno partecipato allo studio con >1 gravidanza: 2 (291 donne); 3 (12); 4 (1). Ci sono state 51 gravidanze bigemellari e 1 trigemellare (ciascuno dei gemelli è stato considerato come una separata gravidanza). Pertanto, 3909 gravidanze sono risultate rappresentative di 3521 donne. Di queste, 2625 hanno completato il periodo di gestazione senza crisi, 563 hanno avuto almeno una crisi generalizzata tonico-clonica (GTC) e 698 crisi diverse da quelle GTC (per 23 gravidanze le informazioni sulle crisi sono state assenti o incomplete).

Malformazioni maggiori sono state identificate in 230 gravidanze: 49 identificate pretermine, 148 entro due mesi dalla nascita e 33 oltre due mesi dalla nascita. Le malformazioni congenite maggiori più frequenti sono state i difetti cardiaci: fenobarbitale 6, acido valproico 22, carbamazepina 22, lamotrigina 8. Per quanto riguarda i difetti del tubo neurale, sono stati riportati 11 difetti in 1010 gravidanze di madri in trattamento con acido valproico, 5 da 1402 in trattamento con carbamazepina ed una da 217 in trattamento con fenobarbitale. Quindici difetti del tubo neurale sono stati diagnosticati prima della nascita e il supplemento di acido folico era stato prescritto in maniera appropriata in 7 delle 17 gravidanze che hanno avuto difetti del tubo neurale nella prole.

Le più basse frequenze di malformazioni sono state rilevate per il trattamento con lamotrigina <300 mg/die (2,0%, IC 95% 1,19-3,24) o con carbamazepina <400 mg/die (3,4%, 1,11-7,71%); la differenza non è risultata significativa. Rispetto al trattamento con lamotrigina <300 mg/die, il rischio di malformazioni congenite maggiori è risultato significativamente maggiore per tutti i regimi di dosaggio di acido valproico (<700 mg/die: OR 2,8, IC 95% 1,46-5,30, $p=0,0019$; da ≥ 700 a <1500 mg/die: 5,8, 3,27-10,13, $p<0,0001$; ≥ 1500 mg/die: 16,1, 8,22-31,54, $p<0,0001$); di fenobarbitale (<150 mg/die: 2,5, 1,11-5,85, $p=0,0275$; ≥ 150 mg/die: 8,2, 3,16-21,53, $p<0,0001$) e per dosaggi di carbamazepina ≥ 400 mg/die (da ≥ 400 a <1000 mg/die: 2,5, 1,45-4,88, $p=0,0012$; ≥ 1000 mg/die: 4,6, 2,28-9,31, $p<0,0001$). L'analisi multivariata ha mostrato un rischio di malformazioni congenite maggiori aumentato in caso di storia parentale di malformazioni (OR 4,4, IC 95% 2,06-9,23, $p<0,0001$)

I risultati dimostrano che il rischio di malformazioni congenite maggiori è influenzato non solo dal tipo di FAE, ma anche dalla dose e da altre variabili. I dati suggeriscono che molte donne possono intraprendere la gravidanza mantenendo il controllo delle crisi con FAE a basse dosi; seppure in molti casi l'aggiustamento posologico potrebbe essere necessario in seguito. Basse dosi di lamotrigina o di carbamazepina sembrano essere associate a basse frequenze di malformazioni.

Lo studio ha alcuni limiti. Primo, il rischio di *under-reporting* e di *biased reporting* è stato gestito istruendo i medici a segnalare qualsiasi cosa essi ritenessero anormale, segnalazioni che sono state certificate dal comitato indipendente di classificazione. Ciononostante, per 11 casi non è stato possibile stabilire la conformità ai criteri per la definizione di malformazioni congenite maggiori. Questi casi non sono stati raggruppati in una specifica categoria di trattamento ed è inverosimile che la loro esclusione possa aver condizionato i risultati. Secondo, nel registro non sono state incluse come controlli donne epilettiche non trattate e donne sane. Quindi, non è possibile stabilire l'influenza dei trattamenti vs il non trattamento. Comunque, nella pratica la scelta per i medici e per le madri affette da epilessia attiva rispetto alla gravidanza non è trattamento vs non trattamento; si tratta piuttosto di identificare il trattamento più sicuro. Terzo, nell'analisi non sono stati considerati i dati sull'aggiustamento della dose dopo il concepimento. Gli autori giustificano questa scelta argomentando che i rischi associati alle differenti dosi di FAE al concepimento sono l'informazione più rilevante quando si considerano trattamenti alternativi per le donne epilettiche che hanno programmato una gravidanza. Quarto, EURAP è un registro che si avvale in gran parte della collaborazione di medici ospedalieri con specifici interessi verso l'epilessia, che tendenzialmente gestiscono popolazioni di pazienti selezionate. Questo aspetto potrebbe aver influenzato le frequenze complessive delle malformazioni congenite maggiori, senza tuttavia invalidare il confronto interno tra i trattamenti. Infine, la coorte è eterogenea (hanno partecipato più di 30 paesi). L'analisi multivariata ha però dimostrato che la regione geografica di arruolamento non ha influenzato l'*outcome*. Pertanto, l'eterogeneità della coorte, invece che un limite, potrebbe aumentare la generalizzabilità dei risultati.

Parole chiave: farmaci antiepilettici, malformazioni congenite, studio retrospettivo.

Conflitto d'interesse: Numerose aziende farmaceutiche hanno finanziato lo studio e numerosi autori dichiarano di aver ricevuto contributi da aziende farmaceutiche o altri soggetti.

Riferimento bibliografico: Tomson et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 609-617.

Iniezione singola di progesterone depot prima dell'intervento chirurgico e sopravvivenza in donne con carcinoma mammario operabile: *trial* randomizzato controllato

A cura della Dr.ssa Laura Franceschini

Nel trattamento chirurgico del cancro al seno il *timing* ideale per eseguire l'intervento è da tempo in studio: nel 1989 per la prima volta si è ipotizzata una correlazione tra l'assetto ormonale al momento della chirurgia e un migliore impatto sulla sopravvivenza a lungo termine; da allora studi non randomizzati hanno suggerito risultati migliori per le pazienti sottoposte ad intervento chirurgico durante la fase luteinica del ciclo mestruale (con gli effetti degli estrogeni "antagonizzati" dal progesterone), ma si tratta di dati ancora controversi.

Questo è il primo studio prospettico randomizzato e controllato sul timing dell'intervento chirurgico, che ha come obiettivo valutare gli effetti dell'assetto ormonale al momento della chirurgia sulla sopravvivenza e sull'intervallo libero da malattia.

Lo studio, un trial randomizzato e controllato, è stato condotto in India in un centro oncologico terziario e ha arruolato, tra ottobre 1997 e dicembre 2004, 1000 pazienti.

I criteri di eleggibilità erano: pazienti con cancro al seno operabile di stadio T1-T3 (tumore primitivo ≤ 6 cm), N0-N1, senza evidenza di malattia metastatica e nessun precedente intervento ad eccezione di un ago aspirato o una biopsia. Sono state incluse, a differenza di altri studi precedenti incentrati solamente su donne in menopausa, anche donne in età fertile.

Per la maggior parte delle pazienti la diagnosi di cancro era stata confermata preoperatoriamente con esame citologico su ago aspirato; tutte le pazienti sono state programmate per la chirurgia standard e la scelta di effettuare un intervento conservativo o una mastectomia radicale era a discrezione del chirurgo curante e della paziente. La decisione riguardo al tipo di intervento chirurgico è stata fatta indifferentemente prima o dopo la randomizzazione.

Le pazienti sono state randomizzate a ricevere un'iniezione intramuscolare di idrossiprogesterone depot (500 mg da 5 a 15 giorni prima dell'intervento). Questo intervallo di tempo è stato determinato perchè l'emivita dell'idrossiprogesterone depot è di 15 giorni e il dosaggio permette di raggiungere concentrazioni plasmatiche ormonali molto più alte rispetto al picco fisiologico della fase luteinica del ciclo mestruale. Se la chirurgia non poteva essere eseguita entro i 15 giorni successivi all'iniezione di idrossiprogesterone, veniva somministrata un'ulteriore dose di farmaco. Le pazienti nel braccio di controllo sono state sottoposte a chirurgia senza idrossiprogesterone.

Dopo l'intervento chirurgico, le pazienti hanno ricevuto un trattamento adiuvante secondo le linee guida standard del periodo dello studio. La chemioterapia adiuvante è stata condotta con regimi di ciclofosfamide, metotrexate e fluorouracile (CMF), somministrati i giorni 1 e 8 e ripetuti ogni 28 giorni, o ciclofosfamide, doxorubicina o epirubicina e fluorouracile (CAF/CEF).

Il regime CMF è stato lo standard di cura nella parte iniziale dello studio, modificato poi, dopo il 2000, con l'inclusione delle antracicline nel protocollo (CAF/CEF) di chemioterapia adiuvante.

Dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia, le pazienti con tumori positivi per i recettori per gli estrogeni (ER) e/o progesterone (PgR) hanno ricevuto terapia ormonale adiuvante, che consisteva in tamoxifene 20mg/die per 5 anni o, in alcune pazienti in menopausa, inibitori dell'aromatasi, anch'essi per la stessa durata. Negli anni precedenti (dal 1997 al 2000), tutte le donne in menopausa hanno ricevuto tamoxifene a prescindere dallo stato recettoriale ormonale. Tutte le pazienti che hanno subito l'intervento conservativo sono poi state sottoposte a terapia radiante dopo la chemioterapia. I criteri per la radioterapia erano: tumore maggiore di 5 cm e/o più di 3 linfonodi ascellari metastatici (con linfonodi metastatici si intende evidenza di invasione metastatica nei linfonodi ascellari rimossi chirurgicamente).

Al termine della terapia primaria, le pazienti sono state osservate ad intervalli di 6 mesi con esame clinico. I medici che hanno eseguito il *follow-up* non erano a conoscenza dei bracci di assegnazione. L'esame mammografico è stato effettuato ogni 18 e 24 mesi. Un *work out* metastatico è stato consigliato durante il *follow-up* solo nelle pazienti con segni o sintomi di recidiva. Le pazienti con recidiva di malattia sono state trattate con adeguate terapie locali e/o sistemiche.

L'obiettivo primario era la sopravvivenza libera da malattia (DFS), definita come il tempo dalla randomizzazione alla recidiva di malattia a livello locale (carcinoma invasivo), regionale, o a distanza oppure morte per qualsiasi causa; un tumore della mammella controlaterale, tra cui carcinoma duttale in situ, secondi tumori primitivi sono stati documentati ma non considerati *end point*.

Gli obiettivi secondari erano: sopravvivenza globale (OS) definita come il tempo tra la randomizzazione e morte da tutte le cause in tutte le pazienti; DFS e OS nelle pazienti con metastasi ai linfonodi ascellari.

Poiché studi retrospettivi condotti in precedenza avevano riportato un beneficio della chirurgia durante la fase luteinica in gran parte in pazienti con linfonodi positivi, è stata inoltre studiata un'analisi di sopravvivenza in questo sottogruppo.

Le pazienti sono state stratificate in base allo stato menopausale (premenopausa vs post-menopausa) e alle dimensioni del tumore (< 2, 2-5, e >5 cm).

500 pazienti sono state randomizzate a ciascun braccio e l'analisi finale è stata effettuata su 976 pazienti dopo l'esclusione di 24. Le pazienti perse al *follow-up* nei due bracci erano simili (4% nel braccio di controllo e del 3,6% nel braccio progesterone) e i due bracci ben equilibrati per età, dimensioni del tumore, stato dei linfonodi, assetto dei recettori ormonali e di HER2/neu e il tipo di chirurgia. Anche l'utilizzo di terapia ormonale adiuvante e radioterapia è risultata simile nei due bracci, così come il regime di chemioterapia scelto. Non sono stati riportati eventi avversi in relazione all'iniezione di idrossiprogesterone e non si sono verificati decessi post-operatori.

Ad un *follow-up* mediano di 65 mesi, si sono registrate 273 recidive (128 nel braccio progesterone e 145 nel braccio controllo) e 202 morti. Il tasso di sopravvivenza libera da

malattia (DFS) a 5 anni è stato pari al 73,9% nel braccio progesterone vs 70,2% del braccio di controllo (HR 0,87, IC 95%, 0,68-1,09; p=0,23) e i tassi di sopravvivenza globale (OS) a 5 anni erano 80,2% e 78,4% rispettivamente nel braccio progesterone e controllo (HR 0,92; IC 95% 0,69-1,21; p=0,53). Non è quindi emerso alcun effetto statisticamente significativo dell'idrossiprogestosterone preoperatorio nella popolazione in studio.

Fra le pazienti con linfonodi ascellari positivi, ci sono state 83 e 105 recidive rispettivamente nel gruppo progesterone e controllo. In questi pazienti (n= 471) a 5 anni la DFS è stata di 65,3% nel braccio progesterone e 54,7% nel braccio di controllo (HR 0,72; IC 95%, 0,54-0,97; p=0,02) e l' OS a 5 anni in pazienti con linfonodi positivi è stata 75,7% nel braccio progesterone e 66,8% nel braccio di controllo (HR 0,70, IC 95% 0,49-0,99; p=0,04). Non c'era differenza statisticamente significativa nella DFS a 5 anni e nei tassi di OS tra il braccio progesterone e quello di controllo nelle pazienti con linfonodi negativi.

In un'analisi post hoc, gli effetti del progesterone preoperatorio non hanno mostrato differenze significative in base allo stato menopausale, alle dimensioni del tumore, allo stato dei recettori ormonali o di HER2/neu. Gli effetti del progesterone preoperatorio sulla sopravvivenza differivano in base allo stato dei linfonodi ascellari (interazione, p=0,04 per DFS e P=0,02 per OS). Solo lo stato dei linfonodi ha influenzato fortemente la DFS a 5 anni e l'OS: è stata eseguita un'analisi di Cox dei rischi per DFS e OS separatamente per le pazienti con linfonodi negativi e quelle con linfonodi positivi. Nelle pazienti con linfonodi positivi, l'HR per DFS nel gruppo progesterone, corretto per lo stato menopausale, dimensioni del tumore e stato dei recettori ormonali, era 0,71 (IC 95%, 0,53-0,95), mentre nelle pazienti con linfonodi negativi era 1,21 (IC 95% 0,78-1,89). L'HR per OS per il progesterone preoperatorio, nelle pazienti con linfonodi positivi corretto per menopausa, dimensioni del tumore, stato recettoriale, era 0,67 (IC 95%, 0,47-0,95), mentre nelle pazienti con linfonodi negativi era 1,45 (IC 95% 0,87-2,42).

Lo studio presenta alcuni limiti: non sono stati misurati i livelli ormonali plasmatici, perciò non è noto il grado di differenza tra il braccio trattamento e quello di controllo; l'effetto del progesterone può essere stato sottostimato dall'inclusione delle donne in età fertile, che nel braccio di controllo potevano essere in fase luteinica; infine la unicentralità dello studio può avere influenzato i risultati che andrebbero comunque riconfermati in uno studio multicentrico.

In conclusione i risultati dello studio hanno mostrato che una singola iniezione di idrossiprogestosterone prima dell'intervento chirurgico porta un miglioramento significativo intermini di sopravvivenza e intervallo libero da malattia non in tutte le pazienti, ma soltanto in quelle con linfonodi positivi.

Se confermato da altri studi, questo potrebbe rappresentare un intervento semplice e poco costoso, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, dove l'incidenza di metastasi linfonodali alla diagnosi è ancora elevata.

Nell'editoriale di accompagnamento, l'autore solleva alcune perplessità riguardo allo studio e pone alcune domande: perché il beneficio del progesterone dovrebbe essere visto solo nelle pazienti con linfonodi positivi? La spiegazione più ovvia è che questo sia semplicemente un risultato falsato da uno studio troppo piccolo per trarre conclusioni in donne con linfonodi negativi. Anche se, essendo d'accordo sull'esistenza di un'influenza umorale che durante la chirurgia possa portare alla stimolazione metastatica, è ragionevole pensare che tale incidenza sia più evidente in pazienti con tumori linfonodi positivi, cioè con un maggiore potenziale metastatico. Questo trial mette in evidenza quanto poco ancora si conosce sul meccanismo d'azione del progesterone nel cancro al seno, in netto contrasto con gli effetti degli estrogeni e della loro deprivazione; proprio la carenza di informazioni sulle effettive azioni del progesterone non permette un'adeguata valutazione dello studio. Infatti, l'altra domanda che si pone l'editorialista, è se si debba ritenere che l'effetto del progesterone nei confronti del tumore sia proapoptotico o antiangiogenico; e se i suoi effetti varino in relazione all'assetto recettoriale, allo stato di fertilità oppure al grado del tumore.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: carcinoma mammario, idrossiprogestosterone, RCT

Referenze bibliografiche:

Badwe R et al. Single-injection depot progesterone before surgery and survival in women with operable breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 20;29(21):2845-51
Dowsett M, Presurgical progesterone in early breast cancer: so much for so little?. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 20;29(21):2839-41

Gabapentina associata a naltrexone per il trattamento della dipendenza alcolica

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

La FDA ha approvato diversi farmaci per il trattamento della dipendenza alcolica, tra cui disulfiram, naltrexone e acamprosato. Altri farmaci, come il topiramato, si sono dimostrati efficaci in questo tipo di dipendenza. Tuttavia, molte persone rispondono solo parzialmente o per niente a questi farmaci. Vi è quindi la necessità di sperimentare nuovi trattamenti farmacologici. È ben noto che il periodo immediatamente dopo la cessazione del consumo di alcool è quello a più alto rischio di ricadute e in tale periodo possono essere presenti insonnia, irritabilità, problemi di concentrazione, ansia e disforia. Questo insieme di sintomi, e il *craving* secondario ad essi, non sono particolarmente sensibili ai farmaci che riducono il consumo di alcol o il *craving*, come il naltrexone. È stato dimostrato che gli anticonvulsivanti, e tra questi la gabapentina, sono in grado di migliorare i sintomi di astinenza alcolica acuta e di prevenire le ricadute, soprattutto nei pazienti con i sintomi descritti sopra.

Il presente studio si pone come obiettivo primario quello di valutare se gabapentina, quando associata per le prime 6 settimane di un ciclo di 16 settimane con naltrexone, possa essere ben tollerata e migliorare l'efficacia del naltrexone.

Obiettivi secondari sono la valutazione degli effetti dell'associazione naltrexone-gabapentina su parametri come il sonno e l'umore e l'analisi dell'effetto predittivo di una anamnesi positiva per sintomi da astinenza alcolica nei confronti della risposta a questa combinazione di farmaci.

È un *trial* clinico randomizzato controllato. Dopo lo *screening* e la valutazione iniziale, i pazienti alcol-dipendenti sono stati randomizzati a ricevere naltrexone più gabapentina (n=50), naltrexone più gabapentina-placebo (n=50) o naltrexone-placebo più gabapentina-placebo (n=50). Naltrexone o il suo placebo sono stati somministrati alla dose di 25 mg per 2 giorni e poi di 50 mg/giorno per 16 settimane. Gabapentina (capsule 300 mg) o il suo placebo sono stati titolati secondo il seguente schema: una capsula alla sera (300 mg/die) il giorno 1; una capsula mattino e sera (600 mg) il giorno 2; una capsula mattino, pomeriggio e sera (900 mg/die) nei giorni 3 e 4; e una capsula al mattino e pomeriggio e due capsule alla sera (1200 mg/die) dal 5° al 42° giorno (6 settimane).

I criteri di inclusione sono stati: 1. positività ai criteri DSM-IV per la dipendenza da alcol, 2. consumo medio di cinque o più bevande alcoliche al giorno per gli uomini o quattro o più bevande alcoliche al giorno per le donne, 3. sobrietà per 4 giorni prima della randomizzazione, 4. abitare entro 50 miglia dal centro di studio in una situazione abitativa stabile. Sono stati esclusi i pazienti che soddisfacevano i criteri DSM-IV per la dipendenza da altre sostanze (ad eccezione della nicotina); che avevano fatto uso di droghe illegali negli ultimi 30 giorni o che avevano un test delle urine positivo per sostanze stupefacenti; che presentavano i criteri DSM-IV per un disturbo di Asse I; che avevano ideazione suicidaria o omicida; che necessitavano di farmaci psicotropi o anticonvulsivanti; in condizioni mediche instabili; con enzimi epatici (ALT e AST) di oltre tre volte il valore normale; che avevano assunto disulfiram, acamprosato, o uno dei farmaci dello studio negli ultimi 30 giorni; che avevano assunto un farmaco oppioide; che avevano spese legali in corso; e che si erano sottoposti a più di una precedente disintossicazione medica ospedaliera.

Durante le 16 settimane di studio i partecipanti si sono sottoposti anche ad un trattamento comportamentale combinato. I partecipanti sono stati visitati da un medico e da un terapeuta alle settimane 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 e 16 di trattamento. L'assunzione di alcol e il *craving* sono stati valutati utilizzando rispettivamente il metodo *timeline follow-back calendar** e la

scala *Obsessive Compulsive Drinking***². I prelievi ematici per la funzionalità epatica e la transferrina desialata (%CDT) sono stati eseguiti alle settimane 3, 6, 10 e 16.

Dei 195 soggetti eleggibili, ne sono stati randomizzati 150, 50 per ciascun gruppo. L'età media era di 40 anni e la maggior parte erano maschi caucasici. In media avevano bevuto 12-13 bicchieri al giorno per circa i tre quarti dei giorni nei 90 giorni precedenti la randomizzazione.

Outcome relativi al consumo alcolico

- Tempo del primo consumo alcolico eccessivo: è emersa un'interazione fra i diversi gruppi di trattamento ($p=0,02$). Durante le prime 6 settimane, il gruppo naltrexone-gabapentina ha avuto un più lungo tempo di ricaduta rispetto al gruppo naltrexone ($p=0,04$), il cui tempo di recidiva non era diverso da quella del gruppo placebo. Tuttavia, per il resto del trial, non ci sono state differenze tra i gruppi di trattamento.

- Percentuale dei giorni di eccessivo consumo alcolico: è emersa una differenza significativa tra i gruppi di trattamento nel corso delle 16 settimane di studio ($p=0,02$). Durante le prime 6 settimane, il gruppo naltrexone ha avuto un comportamento peggiore rispetto al gruppo con placebo ($p=0,002$), mentre la percentuale dei giorni con consumo di alcol per il gruppo naltrexone-gabapentina è stata simile a quella del gruppo placebo ($p=0,160$), ma significativamente inferiore a quello del gruppo naltrexone ($p<0,001$). Dopo aver terminato la somministrazione di gabapentina, non si sono evidenziate differenze significative tra i gruppi.

- Consumo di bevande alcoliche giornaliero: è emersa una differenza significativa tra i gruppi di trattamento durante le 16 settimane di studio ($p=0,01$). Durante le prime 6 settimane, il gruppo naltrexone non è stato significativamente migliore rispetto al gruppo placebo, mentre il gruppo naltrexone-gabapentina è stato significativamente migliore rispetto sia al gruppo placebo ($p=0,01$) che al gruppo naltrexone ($p=0,02$). Dopo aver terminato la somministrazione di gabapentina, non si sono evidenziate differenze significative tra i gruppi.

Craving

Non ci sono state differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda il punteggio della scala *Obsessive Compulsive Drinking* in entrambe le fasi dello studio.

Biomarcatori di consumo alcolico

Il gruppo naltrexone-gabapentina ha mostrato valori significativamente meno positivi di γ -glutamyltransferasi, rispetto agli altri due gruppi di trattamento durante la fase con gabapentina ($p=0,02$) e valori meno positivi dopo la sospensione di gabapentina, ma senza significatività ($p=0,06$).

Il gruppo naltrexone-gabapentina ha mostrato valori significativamente meno positivi di %CDT rispetto agli altri due gruppi durante la fase con gabapentina ($p=0,012$). Dopo aver terminato la somministrazione di gabapentina, non si sono evidenziate differenze significative tra i gruppi.

Qualità del sonno, umore e risposta al trattamento

Durante la fase con gabapentina, non è emersa alcuna differenza significativa nel sonno tra i gruppi placebo e naltrexone, ma il gruppo naltrexone-gabapentina ha mostrato un sonno significativamente migliore rispetto sia al gruppo placebo ($p=0,02$) che al gruppo naltrexone ($p=0,03$). La scarsa qualità del sonno era significativamente correlata all'eccessivo consumo alcolico, ma solo nel gruppo naltrexone.

I punteggi relativi all'umore non mostrano differenze significative tra i tre gruppi di trattamento.

Storia di astinenza alcolica e risposta al trattamento

Tra i partecipanti con una storia di astinenza da alcol, quelli del gruppo naltrexone-gabapentina hanno avuto in modo significativo meno recidive rispetto a quelli del gruppo placebo ($p=0,03$), mentre i partecipanti senza storia di astinenza da alcool, non hanno presentato alcuna differenza tra i gruppi di trattamento.

Effetti collaterali

Entrambi i gruppi con farmaci attivi hanno segnalato più vertigini rispetto al gruppo placebo ($p=0,006$). Il gruppo naltrexone-gabapentina ha riportato maggiore sonnolenza diurna rispetto agli altri due gruppi ($p=0,02$) e maggiore visione offuscata ($p=0,02$) ed eiaculazione precoce ($p=0,02$) rispetto al gruppo placebo. Tutti questi effetti collaterali sono stati lievi-moderati.

Dall'analisi dei risultati ottenuti gli autori sottolineano che gabapentina, in combinazione con naltrexone, sembra essere ben tollerata e migliori l'efficacia complessiva in misura maggiore rispetto a naltrexone da solo e a placebo; sorprendentemente il naltrexone non è stato superiore al placebo e, in alcuni *outcome*, addirittura peggiore. La maggior parte degli effetti

positivi dell'associazione di gabapentin sono scomparsi al termine della somministrazione della gabapentina stessa

Lo studio presenta alcuni limiti: ha avuto un solo centro di studio con un numero limitato di partecipanti; i soggetti non avevano altre significative condizioni psichiatriche, non necessitavano di farmaci psichiatrici, avevano una condizione medica stabile ed erano motivati a mantenere l'astinenza.

In conclusione, l'associazione di gabapentina (1200 mg/die) al naltrexone (50 mg/die) per il trattamento della dipendenza alcolica sembra essere efficace e ben tollerata. Nonostante ci siano dati che mostrano che questa associazione possa essere maggiormente efficace in coloro che hanno avuto pregressi sintomi di astinenza, sono necessari ulteriori studi per confermare questa ipotesi. Ulteriori studi sono inoltre necessari per analizzare il ruolo della gabapentina da sola.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: naltrexone, gabapentina, dipendenza alcolica

Referenze bibliografiche: Anton RF et al. Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence. *Am J Psychiatry* 2011; 168:709-717.

* *Timeline Followback (TLFB):* Il TLFB è un metodo per la valutazione del comportamento recente per quanto riguarda l'assunzione di alcol. Viene chiesto ai pazienti di valutare in modo retrospettivo il loro consumo quotidiano di alcol in un periodo di tempo che può variare da 7 giorni a 24 mesi prima dell'intervista.

** *Obsessive Compulsive Drinking Scale:* Il questionario è una scala di 14 domande retrospettive, con riferimento alle 2 settimane precedenti la somministrazione del test. Le domande possono essere così classificate: 1 domanda sull'intensità del desiderio; 7 domande sugli aspetti ossessivi/compulsivi: come i pensieri e i comportamenti influenzano la vita quotidiana; 4 domande sul controllo dei pensieri e sul controllo del bere; 2 domande sulla quantità di alcol bevuto ossia sulle ricadute.

Distribuzione dell'uso dei triptani e delle co-prescrizioni cardiovascolari: studio farmacologico in Italia

A cura della Prof.ssa Sandra Sigala

L'emicrania è una cefalea disabilitante ed intermittente, che coinvolge il sistema nervoso e vascolare. Il primo approccio farmacologico è rappresentato dai classici analgesici (FANS, paracetamolo, aspirina), ma quando queste opzioni non sono efficaci, la terapia è principalmente rappresentata da farmaci agonisti dei recettori 5-HT₁ (triptani). L'efficacia dei triptani è documentata da numerosi studi clinici e revisioni della letteratura, anche se molti dei dati di efficacia sono ottenuti verso il placebo.

Dati recenti hanno dimostrato che i pazienti emicranici sono più a rischio di sviluppo di patologie cardiovascolari, come accidenti cardiocerebrovascolari. Inoltre, il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con emicrania è ulteriormente aumentato dall'uso dei triptani, in seguito al meccanismo d'azione, che induce vasocostrizione.

Questo studio retrospettivo si propone di valutare l'incidenza, la prevalenza e la distribuzione dell'uso dei triptani, in particolare nei pazienti che ricevono triptani nonostante la co-prescrizione con farmaci cardiovascolari.

I dati sono stati estratti dal database dell'Emilia Romagna (comparto Sanità), raccogliendo le prescrizioni rimborsate nel periodo 2006-2008. Il database contiene le prescrizioni relative a circa 4 milioni di persone, elaborate in maniera anonima. Sono stati inclusi i pazienti che hanno

ricevuto almeno una prescrizione di triptani (N02CC) nel 2007. I pazienti sono stati successivamente divisi in due gruppi: uno rappresentato da coloro che nel corso del 2006 non avevano ricevuto prescrizioni di triptani (nuovi consumatori), l'altro (consumatori già in trattamento) da coloro che erano già in trattamento con triptani, avendo ricevuto prescrizioni di tali farmaci nel corso del 2006. La prevalenza d'uso è stata calcolata considerando tutti i pazienti con almeno una prescrizione nel corso del 2007, mentre l'incidenza è rappresentata solo dai nuovi consumatori. La quantità di triptani utilizzata da ciascun paziente è stata calcolata in base al numero di dosi di farmaco ricevute, per qualsiasi preparazione farmaceutica (comprese, per inalazione, siringhe, ecc.). In base all'intensità d'uso, i pazienti sono stati ulteriormente classificati in 3 categorie: consumatori occasionali (2-12 dosi/anno), consumatori normali (13-30) o consumatori frequenti (>30). Inoltre, tra i consumatori frequenti, sono stati identificati coloro che abusano di triptani, rappresentati da pazienti che assumono >120 dosi di farmaco /anno. In quest'ultimo gruppo di pazienti, sono stati poi identificati i consumatori cronici di triptani, cioè coloro che utilizzano >180 dosi/anno, che rappresentano probabilmente coloro che sono affetti da cefalea cronica legata all'abuso di triptani. Per identificare i pazienti con patologie cardiovascolari, sono state considerate le co-prescrizioni con i seguenti codici ATC: C01: terapia cardiaca, C02: antiipertensivi, C03: diuretici, C07: beta-bloccanti, C08: Ca⁺⁺ antagonisti, C09: farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, C10: farmaci che modificano il profilo lipidico. Sono stati inoltre identificati due livelli diversi di prescrizione cardiovascolare: farmaci che rappresentano una controindicazione all'uso dei triptani e farmaci utilizzati in patologie nelle quali la vasocostrizione indotta da triptani può rappresentare un potenziale rischio. I beta-bloccanti propranololo, timololo e metoprololo sono stati esclusi dall'analisi perché hanno come indicazione terapeutica la profilassi dell'emicrania.

I risultati indicano che la prevalenza d'uso di triptani in Emilia Romagna (>4 milioni di abitanti) è 0.8%. Il rapporto femmine/maschi (F/M) è 3,4 e l'analisi per età indica un picco tra i 40 ed i 44 anni per le femmine e tra i 35-39 anni per i maschi. I nuovi consumatori nel 2007 sono stati 16.811 e rappresentano il 48,1% dei consumatori totali, con un rapporto F/M pari a 3. Oltre il 94% di essi hanno ricevuto una formulazione orale, mentre il 2,2% ha ricevuto una somministrazione in forma iniettiva e 1,2% per via rettale.

Dei pazienti totali, 1.179 (7%) avevano >65 anni e 444 (2,6%) <18 anni. Solo il 20,3% hanno ricevuto prescrizioni di triptani per almeno un anno ed i principi attivi sono stati: rizatriptan (29%), almotriptan (22%), sumatriptan (19%) e forvatriptan (18%).

I pazienti che hanno iniziato la terapia con la dose più basse di triptano hanno avuto la probabilità maggiore di interrompere la terapia dopo la prima prescrizione ($p \leq 0,05$). L'abuso è stato significativamente maggiore tra i pazienti già in trattamento rispetto ai nuovi consumatori ($p \leq 0,001$). Tra i nuovi consumatori che hanno ricevuto una formulazione iniettiva (373, 2,2%), 81 (21,7%) sono diventati consumatori frequenti, con 12 (3,2%) pazienti che hanno ricevuto >120 dosi e 3 (0,8%) pazienti che hanno ricevuto >180 dosi. In questa coorte, 146 (39,1%) hanno ricevuto una co-prescrizione cardiovascolare (22,5% verapamil). Il 12% (n=2009) dei nuovi consumatori ha ricevuto una co-prescrizione cardiovascolare: 100 pazienti hanno ricevuto un farmaco che rappresenta una controindicazione assoluta, in particolare 67 pazienti hanno ricevuto un nitrato.

Tra i nuovi consumatori, inoltre, 1179 pazienti avevano >65 anni, età nella quale i triptani non sono raccomandati; di questi, 431 (36,6%) hanno inoltre ricevuto una co-prescrizione cardiovascolare, ed il 5% di essi ha ricevuto prescrizioni di farmaci che rappresentano una controindicazione assoluta. Nei pazienti già in trattamento, una co-prescrizione di farmaci cardiovascolari è stata riportata nel 27,6%, oltre due volte maggiore rispetto ai nuovi consumatori. In particolare, più della metà (64,3%) di questi pazienti erano >65 anni ed il 5,6% ha avuto co-prescrizioni di farmaci controindicati.

Gli autori commentano che questi dati registrati in Emilia Romagna sono in accordo con i dati nazionali, infatti da questo database si ricava che la prevalenza di prescrizione dei triptani è 0.8%, con la media nazionale a 0,7%. Tuttavia, la percentuale è decisamente più bassa di ciò che ci si potrebbe aspettare, dato che la prevalenza di emicrania nella popolazione italiana è del 15%. Inoltre, i nuovi consumatori sono una larga proporzione dei consumatori di triptani. Queste osservazioni hanno portato gli autori a concludere che, probabilmente, alla nuova diagnosi di emicrania, il clinico prescrive il triptano come prima opzione, ma solo una bassa percentuale di pazienti continua ad usarli e questo spiegherebbe appunto l'elevata percentuale

di pazienti con una sola prescrizione. E' stato inoltre ipotizzato che questo dato potrebbe essere dovuta all'inefficacia del triptano oppure agli eventi avversi. Dato che sono soprattutto i nuovi consumatori che utilizzano triptani alla dose più bassa coloro che successivamente non hanno altre prescrizioni, gli autori ipotizzano che sia la mancata efficacia la causa dell'abbandono della terapia. La mancata efficacia può essere anche dovuta a sintomi quali vomito, ritardato svuotamento gastrico, ecc., che spesso accompagnano gli attacchi di emicrania e che possono provocare uno scarso assorbimento del farmaco.

Il sumatriptan per via iniettiva ha una prevalenza dello 0,001% e soprattutto nei maschi: questo dato trova la sua spiegazione nel fatto che viene utilizzato soprattutto nella cefalea a grappolo, più frequente nei maschi. Circa un quarto di questi pazienti riceve inoltre un farmaco cardiovascolare Ca^{++} antagonista quale il verapamil, che è efficace ed indicato nella profilassi della cefalea a grappolo.

Infine, gli autori sottolineano il dato di prescrizioni di triptani in pazienti >65 anni con co-prescrizione di farmaci controindicati o che possono presentare interazioni pericolose con i triptani.

Lo studio presenta alcuni limiti, per esempio, la diagnosi di emicrania è stata effettuata solo in base alla prescrizione di triptani. Tuttavia, in Italia, l'uso di triptani ha come indicazione unica l'emicrania e non sono noti usi *off-label* o ricreazionali. Un secondo limite è rappresentato dal fatto che sono ignote le cause dell'elevata percentuale di singola prescrizione ai nuovi consumatori, è solo possibile ipotizzare una mancanza di efficacia. Il limite più importante, però, è il fatto che la presenza di malattie cardiovascolari è solo ipotizzata dalla co-prescrizione di farmaci cardiovascolari, ma non è nota la storia clinica del paziente.

La maggior parte dei pazienti ai quali viene prescritto il triptano per il trattamento dell'emicrania non rinnova più la prescrizione dopo la prima o utilizza un basso numero di dosi all'anno. E' stata anche osservata, tuttavia, una percentuale di pazienti consumatori cronici, a rischio di emicrania da abuso di triptani.

Una non trascurabile percentuale di pazienti anziani (nei quali il triptano non è indicato) riceve una prescrizione di triptano, in presenza di co-prescrizioni con farmaci cardiovascolari controindicati o che provocano un aumento del rischio cardiovascolare.

Parole chiave: triptani, emicrania, farmaci cardiovascolari.

Conflitto di interessi: nessuno riportato.

Riferimento bibliografico: Biagi et al. Pattern of triptan use and cardiovascular coprescription: a pharmacoepidemiological study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. DOI 10.1007/s00228-011-1076-6.

- **Dispositivi medici in evidenza** -

Detezione tipo-specifica del papilloma virus umano (HPV) ad alto rischio in cellule cervicovaginali auto-prelevate e applicate alle cartucce FTA elute.

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Uno dei metodi per superare la non-aderenza delle donne ai programmi di *screening* per il papilloma virus consiste nell'offrire la possibilità di effettuare un auto-prelievo dei fluidi vaginali e mandarli ad un laboratorio di analisi. La maggior parte dei sistemi usati per l'auto-prelievo includono un mezzo liquido per il trasporto e la conservazione che richiede cautela a causa delle soluzioni pericolose e che complica il trasporto per posta ordinaria, problemi che potrebbero essere ovviati con l'uso di una FTA® Elute Micro card (GE Healthcare, United Kingdom), che utilizza come mezzo non un liquido ma carta da filtro.

Lo studio qui riportato ha avuto lo scopo di valutare se l'auto-prelievo di fluido cervicovaginale utilizzando un Viba-brush (Rovers Medical Devices B.V., Oss, The Netherlands) e una cartuccia FTA® Elute possa essere utilizzata per la tipizzazione dell'HPV, confrontando i risultati con

quelli ottenuti quando il prelievo viene effettuato da un medico con un cytobrush e l'FTA® Elute Micro card e con quelli di una analisi biotipica della cervice.

Lo studio, condotto presso il *Department of Obstetrics and Gynecology, Uppsala University Hospital* (Uppsala, Svezia), ha incluso 50 donne, tutte risultate positive per HPV ad alto rischio sulla base di un test in auto-prelievo (Qvintip, Aprovix AB, Uppsala Svezia; Hybrid Capture 2, Qiagen AB, Solna, Svezia) nei 3 mesi precedenti lo studio e che non partecipavano ai programmi di *screening* da almeno 6 anni.

Le donne sono state istruite su come effettuare l'auto-prelievo vaginale utilizzando il Viba-brush (senza toccare le setole, la spazzola doveva essere inserita 7 cm circa nella vagina effettuando due giri) e quindi su come posizionare il campione nella cartuccia FTA.

Le donne sono state sottoposte a colposcopia, un medico ha raccolto un campione per il test dell'HPV utilizzando un cytobrush standard e l'FTA elute card (Whatman, Inc., Clifton, New Jersey, art no WB120411). Infine, è stato prelevato un campione biotipico per l'esame istologico e la tipizzazione dell'HPV.

La tipizzazione è stata effettuata attraverso una real-time PCR al fine di detectare e quantificare una singola copia genica umana (*house keeping gene*; HMBS, *Homo sapiens hydroxymethylbilane synthase*; GenBank n. M95623.1) e i seguenti tipi di HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 59. Per verificare se il materiale raccolto fosse in quantità sufficiente affinché il test potesse essere considerato informativo, sono state utilizzate 10 copie del singolo gene per ogni PCR. Inoltre, il test dell'HPV è stato considerato positivo se il campione conteneva almeno 10 copie di HPV.

Tutti i campioni raccolti contenevano una quantità sufficiente di DNA genomico (almeno 10 copie di HMBS), ed i campioni ottenuti in auto-prelievo contenevano in media una quantità di DNA 3,5 volte maggiore che quelli ottenuti dal medico (7000 copie per l'auto-prelievo vs 2000 copie per il prelievo effettuato dal medico).

Tutte le donne risultate positive per l'alto rischio di HPV nel campione biotipico sono risultate positive anche dai test sui campioni ottenuti in auto-prelievo o dal medico. Per le donne con una diagnosi istologica di neoplasia cervicale intraepiteliale di grado 2-3 (22%; 11/50) i 3 campioni hanno mostrato il 100 % di concordanza.

Un più alto numero di donne sono risultate positive per HPV ad alto rischio con l'auto-prelievo (68%; 34/50) che con il prelievo ottenuto dal medico (56%, 28/50) o dall'analisi biotipica (42%; 21/50).

Concludono gli autori, che l'auto-prelievo usando il Viba-brush e la cartuccia FTA elute per la tipizzazione del HPV è un metodo di *screening* attrattivo per quelle donne che non si recano alla visita ginecologica. La carta da filtro rispetto al liquido si è dimostrata un mezzo superiore essendo più maneggevole, meno pericolosa, stabile a temperatura ambiente per anni e spedibile per posta ordinaria. Inoltre, risulta meno costoso e quindi conveniente e dotato di un buon profilo costo-efficace.

Conflitto di interesse: nessuno.

Parole chiave: test in auto-prelievo, papilloma virus, cartuccia FTA.

Riferimento bibliografico:

Gustavsson I et al., Type-specific detection of high-risk human papillomavirus (HPV) in self-sampled cervicovaginal cells applied to FTA elute cartridge. *J Clin Virol* 2011 51: 251-4.

Miglioramento del profilo farmacocinetico e farmacodinamico dell'insulina ad azione rapida con l'uso di iniettore senza ago

A cura delle Dott.sse Anna Bin e Maria Cecilia Giron

La somministrazione di insulina senza ago con iniettore ad alta pressione rappresenta un'alternativa alla convenzionale iniezione con siringa o penna. Questi iniettori liberano insulina con un'alta velocità (>100 m/s) sottocute e ne permettono l'applicazione su una superficie

maggiore del tessuto sottocutaneo ed un più rapido assorbimento in circolazione sistemica. Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida, pur avendo migliorato il controllo della glicemia sia nel diabete di tipo 1 che in quello di tipo 2, non presentano ancora un profilo farmacologico sovrapponibile a quello che si ottiene col rilascio fisiologico dell'ormone. Infatti, questi analoghi, inducendo una riduzione di glucosio in circa 90 min ed uno stato di iperinsulinemia di 3 ore, determinano un'immediata iperglicemia ed una ritardata ipoglicemia postprandiale in molti pazienti. Un assorbimento più veloce di insulina potrebbe ridurre questi effetti negativi e fornire un rilascio più fisiologico dell'ormone durante i pasti. Scopo dello studio è stato confrontare il profilo farmacocinetico e farmacodinamico di aspart, analogo dell'insulina ad azione rapida, somministrato per via sottocutanea con iniettore, rispetto a quello che si ottiene con penna convenzionale in individui sani impiegando la tecnica del clamp euglicemico.

Lo studio, randomizzato *cross-over*, in doppio cieco, è stato condotto presso il Dipartimento di Medicina Interna del *Radboud University Nijmegen Medical Centre* (Paesi Bassi) su un campione di 18 individui sani non fumatori (rapporto M/F=5/13; età media=27,2±9,4 anni, BMI medio=23,6±2,8 kg/m², concentrazione media di glucosio plasmatico dopo il pasto=5,09±0,35 mmol/L), sottoposti al test del clamp euglicemico iperinsulinemico. Dopo una notte a digiuno e 24 ore di astinenza da fumo, alcol e caffeina, sono stati eseguiti prelievi ematici in condizioni basali, dopo trattamento con insulina aspart (0,2 UI/kg di peso corporeo; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarca) e con un volume analogo di placebo (Test Medium Penfill, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarca), mediante due iniezioni a livello dell'addome. Se nel primo test euglicemico l'insulina era somministrata mediante iniettore senza ago (Insujet, European Pharma Group bv, Schiphol-Rijk, Paesi Bassi) e il placebo con penna (NovoPen III, Novo Nordisk), viceversa nella seconda prova, con l'iniettore veniva somministrato il placebo e con la penna veniva iniettata l'insulina. Dopo il trattamento, il glucosio plasmatico dei soggetti è stato mantenuto a livelli euglicemici (circa 50 mmol/L) per 8 ore mediante infusione di destrosio 20%, la cui velocità veniva regolata in base alle rilevazioni di glucosio plasmatico effettuate ad intervalli di 5 min durante le prime 4 ore e di 10 min successivamente. Come *endpoint* primario dello studio è stato valutato il tempo necessario per raggiungere il tempo di GIR_{max} (Glucose Infusion Rate; T- GIR_{max}), cioè il tempo di massima riduzione del glucosio da parte dell'insulina. Come *endpoint* secondari di tipo farmacodinamico sono stati misurati: la concentrazione di glucosio al GIR_{max} (C- GIR_{max}), il tempo di eliminazione del 50% di glucosio (T- $GIR_{50\%}$) e la quantità totale di glucosio somministrata, calcolata dall'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni plasmatiche (GIR_{tot}). Come *endpoint* secondari di tipo farmacocinetico sono stati determinati: il tempo di massima concentrazione di insulina (T- INS_{max}), la massima concentrazione di insulina (C- INS_{max}), l'AUC dell'insulina (INS_{AUC}) e il tempo di assorbimento del 50% dell'ormone (T- $INS_{AUC50\%}$).

Il T- GIR_{max} ottenuto con l'iniettore è risultato essere significativamente inferiore rispetto a quello ottenuto con la penna (51±3 min vs 105±11 min, $P<0,0001$); analogamente, è stata osservata una riduzione di T- INS_{max} (iniettore: 31±3 min vs penna: 64±6 min, $P<0,0001$), associata ad un aumento di C- INS_{max} (iniettore: 108±13 vs penna: 79±7 mU/L, $P=0,01$). L'uso dell'iniettore ha permesso di ridurre di circa 40 min anche il T- $GIR_{50\%}$ ($P<0,0001$), che corrisponde alla durata d'azione totale dell'insulina. Al contrario, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due dispositivi in riferimento a C- GIR_{max} , GIR_{tot} e INS_{AUC} , mentre il T- INS_{AUC} è stato significativamente ridotto con l'uso dell'iniettore ($P<0,0001$), ad indicare un assorbimento più rapido dell'insulina dal tessuto sottocutaneo alla circolazione sistemica.

L'uso di iniettore permette di aumentare la quantità di insulina assorbita, favorendo un'azione immediata e dimezzando il tempo necessario per raggiungere l'effetto di massima riduzione del glucosio rispetto alla convenzionale somministrazione con penna. In conclusione lo studio evidenzia che il profilo farmacocinetico e farmacodinamico ottenuto dalla somministrazione dell'insulina ad azione rapida con iniettore risulta paragonabile a quello che si ottiene in seguito a secrezione endogena dell'ormone. L'applicazione di questa metodica di somministrazione in pazienti diabetici potrebbe ridurre il rischio di immediata iperglicemia e di ritardata ipoglicemia postprandiali.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato dall'European Pharm Group.

Parole chiave: diabete, insulina ad azione rapida, iniettore senza ago.

Riferimento bibliografico

Engwerda EE et al. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology. *Diabetes Care* 2011;34:1804-8.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008.

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 Anna Bin (Università di Padova) Dott.ssa Iliaria Campesi (Università di Sassari) Dr.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dr.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: webmaster@sifweb.org

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF
Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

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 associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, 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.

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 (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, 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.