



Newsletter numero 90 del 15.11.2011

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

- Istillazione anterograda con Bacillo di Calmette-Guérin nei pazienti con carcinoma uroteliale non-muscolo-invasivo delle vie urinarie superiori: chi può trarne beneficio?
- Efficacia e sicurezza di linagliptin in diabetici di tipo 2 non adeguatamente compensati con una terapia combinata di metformina e sulfonilurea
- La colchicina previene la comparsa di versamento pleurico e pericardico precoce post-operatorio: sottostudio COPPS (*Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome*)
- Inizio precoce vs inizio tardivo della terapia antiretrovirale in adulti affetti da infezione da HIV con tubercolosi: lo studio CAMELIA (*CAMBodian Early versus Late Introduction of Antiretrovirals*)
- Chemioterapia simil-CHOP con o senza rituximab in pazienti giovani con linfoma diffuso a grandi cellule B con prognosi favorevole: risultati a 6 anni dello studio MInT (*MabThera International Trial*)
- Studio clinico randomizzato sulla somministrazione orale di Teriflunomide nella Sclerosi Multipla (SM) in forma remittente-ricidivante: studio TEMSO (*Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral*)
- Rischio di tromboembolismo venoso con l'uso di contraccettivi orali contenenti dosi differenti di progestinici ed estrogeni: studio di coorte danese (2001-2009)
- Sicurezza e tollerabilità dell'aripiprazolo per il trattamento dell'irritabilità in pazienti pediatriche affette da disturbo autistico
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e rischio di *stroke*: una rassegna sistematica di studi osservazionali*

Istillazione anterograda con Bacillo di Calmette-Guérin nei pazienti con carcinoma uroteliale non-muscolo-invasivo delle vie urinarie superiori: chi può trarne beneficio?

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Il trattamento standard del carcinoma uroteliale (UC) del tratto urinario superiore (UUT) è rappresentato dalla nefroureterectomia con asportazione dell'inserzione in vescica. Oltre alla chirurgia, negli ultimi anni la terapia consiste anche nell'utilizzo per istillazione diretta, di agenti chemioterapici (mitomicina, epirubicina e thiotepa) e sostanze immunomodulanti [bacillo di Calmette-Guérin (BCG) e interferone]. Attualmente, il BCG è il trattamento più comunemente usato per istillazione diretta nel UUT. Anche se l'efficacia dell'istillazione endocavitaria con BCG è validata da tempo per il trattamento curativo del carcinoma *in situ* (Tis) primario e nel trattamento adiuvante dopo resezione transuretrale del cancro ad alto rischio non-muscolo-invasivo della vescica, il suo uso per il trattamento dei tumori del UUT è ancora considerato sperimentale.

Lo scopo di questo studio osservazionale retrospettivo è l'analisi dei risultati della istillazione a lungo termine con BCG nei pazienti con carcinoma uroteliale non-muscolo-invasivo del tratto urinario superiore (UUT-NMIUC) in termini di efficacia e tollerabilità.

Tra gennaio 1986 e settembre 2010, 55 pazienti affetti da UUT-NMIUC, nei quali non è stato possibile intervenire chirurgicamente (sia per fattori legati alla neoplasia che per volontà del paziente) hanno ricevuto l'istillazione con BCG sia a scopo curativo per Tis che come chemioterapia adiuvante, dopo ablazione del cancro in fase Ta/T1. Il trattamento ablativo consisteva nella resezione percutanea o nella ablazione laser del tumore per via ureteroscopica, dopo diagnosi biotica. Tutti i dati clinici e patologici sono stati valutati retrospettivamente. La diagnosi di UUT-UC è stata confermata istologicamente e citologicamente. Il BCG è stato istillato nel seguente modo: una fiala con 360 mg di Immun BCG Pasteur F (Institut Pasteur, Parigi, Francia) o una fiala con 243 mg ImmunCyst (Sanofi Pasteur MSDAG, Baar, Svizzera) è stata risospesa in 150 ml di soluzione salina ed infusa alla velocità di 1 ml/min attraverso il catetere della nefrostomia, in modo da avere l'istillazione continua nell'UUT per due ore. Il ciclo di trattamento prevedeva 6 istillazioni settimanali, al termine delle quali, la nefrostomia è stata rimossa.

I pazienti sono stati seguiti durante un *follow-up* che includeva, per i primi due anni, la cistoscopia con citologia vescicale mediante *barbotage** (nel caso in cui il paziente fosse già stato sottoposto a cistectomia si ricorreva a citologia uretrale) ed esame citologico delle urine dopo diuresi forzata ogni 3 mesi, e poi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni. Il UUT è stato indagato mediante urografia, TC o RMN, 1 e 3 anni dopo il trattamento o in qualsiasi momento fosse ritenuto clinicamente opportuno. Nei casi di citologia positiva, l'esame citologico è stato ripetuto su urine prelevate mediante cateterismo retrogrado selettivo del UUT.

L'*outcome* primario è rappresentato dalla sopravvivenza libera da recidiva, libera da progressione e libera da nefroureterectomia per unità renale (RU) e cancro-specifica e dalla sopravvivenza globale per paziente. La recidiva (includente i non *responders*) è stata definita come un tumore ipsilaterale del UUT di stadio e grado uguali o inferiori. La progressione è stata definita come un tumore ipsilaterale del UUT di stadio e/o grado maggiori. La sopravvivenza libera da recidiva, da progressione e da nefroureterectomia è stata calcolata come tempo dalla diagnosi alla data della prima recidiva, progressione e nefroureterectomia; mentre la sopravvivenza cancro-specifica come tempo dalla diagnosi alla morte a causa della progressione del UC ad altre zone del tratto urinario. La sopravvivenza globale è stata calcolata come il tempo dalla diagnosi alla data di morte per qualsiasi causa. Per i pazienti vivi senza recidiva o progressione l'*outcome* è stato valutato al termine del *follow-up*, mentre per i pazienti morti prima della recidiva o progressione, l'*outcome* è stato valutato al momento della morte. L'*endpoint* secondario è stato la tollerabilità del trattamento. L'analisi si è basata sul campione *Intention to Treat*.

L'età media dei pazienti era di 69 anni (range: 26-87 anni). Tutti i pazienti sono stati trattati in precedenza per UC del UUT controlaterale (n=4), della vescica (n=48) o entrambi (n=3). Cinque pazienti avevano subito una nefroureterectomia controlaterale a causa di UC muscolo-invasivo del UUT e 8 erano stati sottoposti a cistectomia radicale per lo stesso motivo, in media

29 mesi prima della istillazione con BCG. Otto pazienti hanno richiesto una cistectomia radicale in media a 22 mesi dal termine dell'istillazione con BCG. Il *follow-up* mediano è stato di 42 mesi (*range*: 2-237 mesi). In totale, sono state trattate 64 RU. Il BCG a scopo curativo è stato somministrato in 42 RU con Tis e come terapia adiuvante in 22 RU dopo ablazione di tumori Ta/T1. Nove pazienti sono stati trattati con istillazioni di BCG in entrambe le RU. Il trattamento è stato somministrato, rispettivamente: in 23 pazienti (35%) in condizioni obbligate [tumore bilaterale, in condizioni di rene unico, in caso di insufficienza renale cronica, (IRC)], in 30 pazienti (47%) in condizioni relative (comorbidità multipla e/o severa che aumentasse il rischio perioperatorio per interventi di chirurgia maggiore o rischio futuro di sviluppare IRC severa), in 11 pazienti (18%) in condizioni elettive (UUT controlaterale normale).

La recidiva è avvenuta in 30 delle 64 RU (47%), 17 delle 42 (40%) con Tis e 13 su 22 (59%) con tumori Ta/T1. Un secondo e terzo trattamento con BCG è stato necessario, a causa della ricomparsa di Tis, in 8 e 2 RU, rispettivamente. La progressione si è verificata in 11 delle 64 RU (17%), 2 su 42 (5%) con Tis e 9 su 22 (41%) con tumore Ta/T1. La nefroureterectomia è stata eseguita in 7 delle 64 RU (11%; di cui solo 1 aveva ricevuto l'istillazione con BCG in condizioni elettive), 2 su 42 (5%) con Tis e 5 su 22 (23%) con tumore Ta/T1. I pazienti trattati con BCG a scopo curativo per Tis tendevano ad avere una maggior sopravvivenza libera da recidive ($p=0,42$), una significativa maggior sopravvivenza libera da progressione ($p<0,01$) ed una significativa maggior sopravvivenza libera da nefroureterectomia ($p=0,05$), rispetto a quelli trattati con BCG come terapia adiuvante dopo ablazione di un tumore Ta/T1. La sopravvivenza libera da recidive proiettata a 5 e 10 anni dei pazienti trattati con intento curativo per Tis era del 57% e del 49%, rispettivamente. Dei 55 pazienti, 20 erano vivi senza evidenza di malattia (ad un *follow-up* mediano di 41 mesi), 17 sono morti a causa della progressione dell'UC (mediana di 46 mesi) e 18 sono morti per altre cause (mediana di 37 mesi). All'interno del gruppo di pazienti vivi, in 20 RU si è proceduto a trattamento con BCG a scopo curativo per Tis ed in 7 come terapia adiuvante dopo ablazione di un tumore Ta/T1. Dei pazienti morti a causa della progressione del UC, solo 5 sono deceduti probabilmente a causa della progressione del tumore inizialmente trattato con istillazione BCG, mentre tutti hanno ricevuto BCG come terapia adiuvante. Gli eventi avversi si sono verificati in 11 pazienti (20%), con 1 caso di setticemia da *Escherichia coli*. Il programma di trattamento è stato interrotto prematuramente da 7 pazienti (13%), 5 a causa di eventi avversi e 2 per altre cause.

Questi dati indicano che la conservazione del rene potrebbe essere raggiunta nell'89% dei casi, impedendo lo sviluppo o il peggioramento dell'IRC e la necessità di ricorrere alla dialisi. Questa modalità di trattamento permette di mantenere una qualità di vita accettabile. Un controllo locale della malattia impedisce o almeno ritarda la comparsa di complicanze, come sanguinamento o dolore al fianco. Il mantenimento di una funzione renale sufficiente è, infine, un grande vantaggio qualora fosse richiesta chemioterapia a base di platino per la progressione del UC.

Nell' editoriale di accompagnamento all'articolo si sottolinea che, anche se la gestione mini-invasiva del UC del UUT ha raggiunto un ruolo significativo negli algoritmi di trattamento, il suo ulteriore sviluppo rimane una sfida per l'urologia moderna.

L'istillazione anterograda di BCG evita la nefrectomia in circa il 90% dei pazienti affetti da UUT-NMIUC. I soggetti trattati a scopo curativo per Tis hanno beneficiato in termini di controllo locale della malattia più di quelli trattati come terapia adiuvante dopo ablazione di un tumore Ta/T1. In pazienti selezionati, la terapia per istillazione con BCG dovrebbe essere considerata come trattamento di prima linea per il Tis.

Parole chiave: Bacillus di Calmette-Guérin, carcinoma uroteliale, vie urinarie superiori, studio osservazionale retrospettivo.

Riferimento bibliografico.

Giannarini G et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guérin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol.* 2011; 60(5):955-60.
Babjuk M. What are the limitations of endoscopic management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract? *Eur Urol.* 2011; 60(5):961-3.

* *barbotage*: procedura che coinvolge la ripetuta iniezione e aspirazione di fluidi, in questo caso all'interno della vescia, per studiare la citologia delle cellule presenti.

Efficacia e sicurezza di linagliptin* in diabetici di tipo 2 non adeguatamente compensati con una terapia combinata di metformina e sulfonilurea

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Il trattamento di prima linea dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è rappresentato dalla metformina in monoterapia; quando i pazienti non riescono a raggiungere un adeguato controllo glicemico con tale trattamento è possibile utilizzare farmaci, di solito le sulfoniluree, che con meccanismi d'azione complementari sono in grado di avere un effetto additivo o sinergico sul compenso glicemico. Tuttavia, in alcuni casi, è necessaria l'aggiunta di ipoglicemizzanti orali che siano in grado di incrementare la disponibilità endogena di incretine, ritardando o evitando la necessità di insulina esogena e migliorando la funzione beta-cellulare. Linagliptin è un potente e selettivo inibitore del DPP-4 (dipeptidil peptidasi 4) che in studi clinici di fase II ha prodotto miglioramenti significativi del controllo glicemico con un buon profilo farmacocinetico di sicurezza e tollerabilità.

Obiettivo dello studio è stato esaminare l'efficacia e la sicurezza di linagliptin somministrato in pazienti con DMT2 non adeguatamente compensati, in aggiunta al trattamento con metformina e sulfonilurea in combinazione.

E' uno studio clinico di fase III, randomizzato, placebo-controllato, doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 24 settimane, condotto per valutare efficacia, sicurezza e tollerabilità di linagliptin. Hanno partecipato 100 centri in 11 continenti. Dopo un periodo di *run-in* di 2 settimane, i pazienti sono stati randomizzati (3:1) e stratificati per valore di HbA1c (emoglobina glicata) [<69 vs ≥ 69 mmol/mol ($<8,5$ vs $\geq 8,5\%$)] a linagliptin 5 mg/die o placebo. Durante le prime 12 settimane, è stato aggiunto anche un trattamento di supporto (pioglitazone e solo in Canada insulina) se i pazienti confermavano valori di glicemia a digiuno $>13,3$ mmol/l o di glicemia *random* $>22,2$ mmol/l, rispettivamente. Ugualmente, se nelle ultime 12 settimane dello studio, i pazienti presentavano valori di glicemia $>11,1$ mmol/l o di glicemia *random* $>22,2$ mmol/l, veniva aggiunto lo stesso trattamento di supporto. Sono stati arruolati uomini e donne di età ≥ 18 e ≤ 80 anni, con un BMI ≥ 40 Kg/m² e HbA1c ≥ 53 mmol/l ($\geq 7\%$) e ≤ 86 mmol/l ($\leq 10\%$) nonostante il trattamento con metformina ≥ 1500 mg/die e la dose massima tollerata di sulfonilurea (le dosi di questi farmaci non dovevano aver subito modificazioni nelle 10 settimane precedenti l'arruolamento). Criteri di esclusione sono stati: infarto del miocardio, stroke o attacco ischemico transitorio nei 6 mesi precedenti l'arruolamento, funzione epatica compromessa, insufficienza renale, acidosi metabolica acuta o cronica, galattosemia. I pazienti trattati con rosiglitazone, pioglitazone, analoghi del GLP-1, insulina o farmaci per l'obesità nei 3 mesi precedenti l'arruolamento sono stati esclusi. Dei 1598 pazienti arruolati, 1058 sono stati randomizzati, 793 e 265 a linagliptin e placebo, rispettivamente. Un totale di 600 pazienti (56,7%) presentava HbA1c <69 mmol/mol ($>8,5\%$) (56,6% placebo; 56,7% linagliptin) mentre 458 pazienti (43,3%) presentavano HbA1c ≥ 69 mmol/mol ($\geq 8,5\%$) (43,4% placebo; 43,3% linagliptin). I pazienti che hanno interrotto precocemente il trattamento sono stati 79 [linagliptin: n=58 (7,3%); placebo: n=21 (8%)] per l'insorgenza di eventi avversi, scarsa compliance o rifiuto del farmaco in studio. Le condizioni di base e demografiche della popolazione in studio sono state simili nei 2 gruppi di trattamento: l'età media (SD, deviazione standard) 58,1 (9,8) anni, l'HbA1c di base media (SD) 65,5 (6,5) mmol/mol [8,14% (0,81%)], con il 77% dei pazienti con HbA1c 53 e <75 mmol/mol (7 e $<9\%$, rispettivamente), glicemia a digiuno di base media (SD) 8,9 (2) mmol/l, il 57% dei pazienti aveva una funzione renale normale, e 762 pazienti (73,3%) presentavano una diagnosi di DMT2 da un periodo >5 anni al momento dello *screening*. Le complicanze macro e microvascolari correlate al diabete erano presenti, rispettivamente, nell'80,2% e 81,2% e nel 47,1% e 45,6% dei pazienti del gruppo placebo e linagliptin; la sindrome metabolica è stata diagnosticata nel 65,4% e nel 69,1% dei pazienti rispettivamente del gruppo placebo e linagliptin. HbA1c di base è stata simile nei 2 gruppi, 66 mmol/mol nel gruppo placebo (8,14%) e 66 mmol/mol (8,15%) nel gruppo linagliptin. Linagliptin si è dimostrato superiore nella riduzione media aggiustata di HbA1c al basale e a 24 settimane [riduzione media aggiustata dal basale a 24 settimane placebo-corretti: -7 mmol/mol; 95% CI (intervallo di confidenza) -8,0 a -5,5 (-0,62%; 95% CI -0,73 a -0,50); $p < 0,0001$]. Al basale, la glicemia a

digiuno è stata 9 e 8,8 mmol/l per il gruppo placebo e linagliptin rispettivamente. Linagliptin ha determinato una miglior riduzione media aggiustata della glicemia a digiuno rispetto al placebo (riduzione media aggiustata dal basale a 24 settimane placebo-corretti: -0,7 mmol/l; 95% CI -1 a -0,4; $p < 0,0001$). Tra i partecipanti con HbA1c ≥ 53 mmol/mol ($\geq 7\%$), 29,2% del gruppo linagliptin e 8,1% dei pazienti del gruppo placebo, hanno raggiunto HbA1c < 53 mmol/mol ($< 7,0\%$) (OR 5,5; $p < 0,0001$). Dei pazienti con iniziale HbA1c da 53 a < 64 mmol/mol (7% a $< 8\%$), il 46,3% dei pazienti trattati con linagliptin ed il 14,4% dei pazienti con placebo hanno raggiunto HbA1c < 53 mmol/mol ($< 7\%$). Questo obiettivo è stato raggiunto anche da pazienti con HbA1c da 64 a < 75 mmol/mol (8% a $< 9\%$) trattati con linagliptin (22,2%) rispetto al placebo (4,2%) e da pazienti con HbA1c > 75 mmol/mol ($> 9\%$), 5,9% nel gruppo linagliptin vs 2,1% nel gruppo placebo. La percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione in HbA1c ≥ 6 mmol/mol ($\geq 0,5\%$) è stata 58,2% con linagliptin e 30,2% con placebo. Infine, 32,5% dei pazienti nel gruppo linagliptin ha mostrato una riduzione in HbA1c ≥ 11 mmol/mol (1%) rispetto all' 11,5% nel gruppo trattato con placebo. I pazienti trattati con linagliptin e con HbA1c di base ≥ 75 mmol/mol ($\geq 9\%$) hanno mostrato una maggiore riduzione in HbA1c rispetto alla coorte totale [-13 mmol/mol; 95% CI -14,2 a -11,1; (-1,16%; 95% CI -1,30 a -1,02)] rispetto al placebo [-5 mmol/mol; 95% CI -7,2 a -1,9; (-0,41%; 95% CI -0,65 a -0,17); $p < 0,0001$]. Linagliptin ha determinato una riduzione in HbA1c rispetto al placebo anche nei pazienti anziani. La funzione beta-cellulare è risultata significativamente migliorata rispetto al basale nel gruppo linagliptin. L'indice HOMA- β^{**} al basale è stato 36,8 (2,1) vs 45 (2,2) (mU/l) (mmol/l) per il gruppo placebo e linagliptin, rispettivamente. Dopo 24 settimane le variazioni in HOMA- β sono state una riduzione di 9,1 mU/l (4,3 mmol/l) nel gruppo placebo e un incremento di 7,8 mU/l (2,5 mmol/l) nel gruppo linagliptin. La differenza di trattamento tra i 2 gruppi è stata 16,9 (mU/l) / (mmol/l) (95% CI 7.1-26.7; $p = 0.0008$). L'insulino-resistenza (IR), come indicato dall'indice HOMA-IR, al basale è stata 3,4 (0,2) vs 4,1 (0,2) (mU/l)x(mmol/l) per il gruppo placebo e linagliptin, rispettivamente. Eventi avversi (più frequentemente ipoglicemia) si sono verificati nel 66,3% del gruppo linagliptin e nel 59,7% del gruppo placebo; eventi avversi seri sono stati riportati nel 3,2% nel gruppo linagliptin e nel 3,8% dei pazienti nel gruppo placebo. La percentuale d'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata bassa: 2,9% per il gruppo linagliptin e 1,9% per il gruppo placebo. In generale il trattamento con linagliptin in combinazione con metformina e sulfonilurea è stato ben tollerato e non sono sorti nuovi problemi legati alla sicurezza del farmaco. Dei pazienti che hanno ricevuto linagliptin, il 5,4% ha ricevuto terapia di supporto rispetto al placebo (13%) e la necessità d'intervento con tale terapia è stata 3 volte più bassa per linagliptin rispetto al placebo (OR 0,361; $p < 0,0001$). In conclusione, linagliptin, aggiunto ad una terapia con metformina e sulfonilurea in combinazione è stato ben tollerato e ha determinato miglioramenti statisticamente e clinicamente significativi del controllo glicemico in pazienti con DMT2. Il favorevole profilo di tollerabilità dimostrato indica che la stessa dose di linagliptin (5 mg) potrebbe essere adatta per tutti i pazienti, senza la necessità di aggiustamenti della dose. Le modificazioni dell'indice HOMA dimostrate sono coerenti con un miglioramento della funzione della beta-cellula.

In pazienti con DMT2, il linagliptin aggiunto alla combinazione metformina/sulfonilurea migliora il controllo glicemico ed è ben tollerato. Linagliptin potrebbe rappresentare un'opzione valida di trattamento in pazienti con DMT2 che mostrano un controllo glicemico inadeguato nonostante la terapia con metformina e una sulfonilurea in combinazione.

Parole chiave: linagliptin/inibitori del DPP-IV, Diabete mellito di tipo 2, RCT.

Conflitti di interesse: Alcuni autori sono dipendenti della Boehringer Ingelheim, che ha sponsorizzato lo studio.

Riferimento bibliografico:

Owens DR et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med.* 2011 Nov;28(11):1352-61.

* *Linagliptin* è stato approvato dall'EMA in data 24/08/2011 con il nome di *Tradjenta*® al dosaggio di 5 mg/die. È indicato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. ATC A10BH05. Non ancora in commercio in Italia.

** L'indice H.O.M.A. (Homeostatic model assessment) ci fornisce informazioni sull'insulino-resistenza (HOMA-IR); HOMA-β è l'indice HOMA che riporta la funzionalità delle cellule beta-pancreatiche.

La colchicina previene la comparsa di versamento pleurico e pericardico precoce post-operatorio: sottostudio COPPS (Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome)

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La comparsa di versamento sia pleurico che pericardico, rappresenta un evento relativamente comune nel paziente sottoposto ad intervento di cardiocirurgia. La maggior parte di questi versamenti compaiono nell'immediato postoperatorio, presentano generalmente un decorso benigno e vengono denominati "versamenti non specifici". Versamenti pleurici e pericardici che compaiono entro 1 mese dall'intervento sono definiti "versamenti precoci". Molti versamenti si risolvono spontaneamente, specialmente i versamenti non-specifici; altri versamenti, invece, possono evolvere verso il tamponamento cardiaco, mettendo a rischio la vita del paziente oltre che prolungarne l'ospedalizzazione e incrementare i costi di gestione. Ad oggi nessuna terapia farmacologica si è dimostrata capace di impedire l'insorgenza di versamenti dopo chirurgia cardiaca. La colchicina potrebbe essere un farmaco potenzialmente utilizzabile, che è stato dimostrato essere sicuro ed efficace nella prevenzione della comparsa di pericarditi oltre che della sindrome post-pericardiotomia.

Obiettivo di questo sottostudio del trial COPPS è stato valutare la sicurezza e l'efficacia della colchicina nel prevenire l'insorgenza di versamenti pleurici e pericardici nel primo mese dopo intervento di cardiocirurgia.

Tutti i pazienti arruolati nello studio COPPS (studio di fase III, multicentrico, randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato) sono stati inclusi in questa analisi. In totale sono stati studiati 360 pazienti, età media $65,7 \pm 12,3$ anni, 66% maschi. Lo studio aveva incluso qualsiasi tipo di intervento chirurgico cardiaco (*bypass* aorto coronarico, chirurgia aortica, chirurgia valvolare, chirurgia combinata) tranne il trapianto, a causa degli sconosciuti rischi derivanti dall'utilizzo della colchicina in questo intervento (immunodepressione e interazioni farmacologiche). I criteri d'esclusione prevedevano: anamnesi positiva per epatopatia severa o attuale ipertransaminasemia > 1,5 volte i limiti normali, creatininemia > 2,5 mg/dL, anamnesi positiva per miopatia o elevati livelli di CK preoperatori, discrasie ematiche o patologie gastrointestinali note, gravidanza o allattamento, pazienti di sesso femminile in età fertile che non adottavano metodi contraccettivi, ipersensibilità alla colchicina, contemporaneo trattamento con colchicina per altre indicazioni.

I pazienti (180 per braccio), in terapia standard post intervento di chirurgia cardiaca, sono stati randomizzati a ricevere per os placebo o colchicina (1,0 mg bid per il primo giorno seguito da una dose di mantenimento di 0,5 mg bid per 1 mese in pazienti di peso corporeo ≥ 70 kg; le dosi venivano dimezzate nei pazienti con peso corporeo < 70 kg o nei pazienti intolleranti alla dose più alta).

L'incidenza dei versamenti post-operatori pleurici o pericardici è stata valutata in entrambi i gruppi di trattamento giornalmente nella prima settimana dopo l'intervento, quindi settimanalmente. La presenza di versamento pericardico è stata determinata tramite ecocardiografia transtoracica o transesofagea, per la classificazione dei versamenti pericardici sono stati utilizzati i criteri di Weitzman et al[†]. La presenza di versamento pleurico è stata rilevata tramite radiografia del torace. Radiografie toraciche ed ecocardiografie aggiuntive sono state eseguite fino a regressione completa del versamento, basandosi sulle condizioni cliniche del paziente e sulla dimensione/presenza del versamento.

L'*outcome* principale è stato la valutazione dell'incidenza di versamenti pleurici e pericardici nel primo mese post-operatorio nei due bracci (placebo e colchicina), gli *outcome* secondari hanno

comparato la durata dell'ospedalizzazione nei due gruppi di trattamento e hanno ricercato i potenziali fattori di rischio per la comparsa dei versamenti post-operatori.

L'incidenza complessiva di versamenti post-operatori (pericardici e/o pleurici) è stata di 92 casi (25,6%) su 360 pazienti, con un picco di eventi al termine della prima settimana dopo l'intervento. La distribuzione degli eventi nel tempo è stata la seguente: 45 (48,9%) dei 92 casi nella prima settimana dopo l'intervento, 24 (26,1%) dei 92 casi nella seconda settimana, 9 (9,8%) dei casi nella terza e 9 (9,8%) nella quarta settimana dopo l'intervento.

Nel primo mese si sono verificati 87 (94,6%) dei 92 casi, mentre i rimanenti 5 (5,4%) nel secondo mese. L'incidenza specifica per braccio è stata 57 eventi (31,7%) su 180 nel gruppo placebo e 35 (19,4%) su 180 nel gruppo trattato con colchicina. La colchicina ha ridotto il tasso combinato di versamenti pleurici e/o pericardici (19,4% vs 31,7%, rispettivamente, $p=0,011$, riduzione del rischio relativo [RRR] = 38,8%, NTT [number of patients needed to treat] = 8). L'incidenza di versamenti pericardici post-operatori è stata 64 (17,8%) su 360: 41 (22,8%) su 180 nel gruppo placebo e 23 (12,8%) su 180 nel gruppo colchicina. I versamenti pleurici post-operatori sono stati 68 (18,9%) su 360: 46 (25,6%) su 180 nel gruppo placebo e 22 (12,2%) su 180 nel gruppo colchicina. La colchicina ha ridotto significativamente l'incidenza di versamenti post-operatori pericardici (12,8% vs 22,8% $p=0,019$, RRR= 43,9%, NNT= 10) e pleurici (12,2% vs 25,6%, $p=0,002$, RRR= 52,3, NNT= 8). I pazienti trattati con colchicina hanno avuto una degenza in ospedale più breve rispetto al placebo ($9,4 \pm 3,7$ vs $10,3 \pm 4,3$ giorni, $p=0,034$), ridotta permanenza in riabilitazione ($11,9 \pm 6,4$ vs $13,9 \pm 6,8$ giorni $p=0,004$) e ridotta permanenza totale in ospedale (intervento e periodo in riabilitazione $21,3 \pm 8,6$ vs $24,2 \pm 8,8$ giorni, $p=0,002$). Gli eventi avversi si sono verificati in maniera simile nei due gruppi (8,9% vs 5% $p=0,212$) e sono stati di tipo gastrointestinali quali diarrea, dolori addominali, nausea, vomito. Non è stato segnalato nessun evento avverso grave. Attraverso un'analisi univariata, si è osservato che i versamenti si sono presentati in misura maggiore nei soggetti di sesso femminile (44,6% vs 30% $p=0,015$), in pazienti sottoposti ad interventi diversi dal *bypass* aorto-coronarico (63,0% vs 49,6% $p=0,029$), ed in soggetti che avevano subito incisioni pleuriche (52,2% vs 35,1% $p<0,001$).

La gestione del paziente che sviluppa versamento pleurico o pericardico dopo intervento cardiocirurgico può risultare complessa e problematica. Il trattamento farmacologico viene effettuato in maniera empirica e si basa principalmente sull'utilizzo di FANS e cortisonici, in casi più gravi può risultare necessario eseguire un intervento di drenaggio percutaneo (pericardiocentesi o toracentesi). Al momento attuale nessuna terapia preventiva si è dimostrata capace di impedire la comparsa di versamenti dopo intervento di chirurgia cardiaca. Nel presente sottostudio del *trial* COPPS, la somministrazione della colchicina ha portato alla prevenzione della comparsa di versamenti sia pericardici (RRR 43,9%) che pleurici (RRR 52,3%), senza causare importanti eventi avversi. La colchicina è risultata efficace e sicura nel trattamento e prevenzione delle pericarditi ed è stata proposta come prima opzione di trattamento per le pericarditi ricorrenti e come terapia opzionale per le pericarditi acute nelle linee guida Europee del 2004 sulla gestione delle patologie del pericardio. Nello studio COPPS, inoltre, il farmaco si è dimostrato capace di ridurre l'incidenza a 12 mesi di sindrome post-pericardiotomia rispetto al placebo. Questo sottostudio estende la conoscenza sulla colchicina, dimostrando che la terapia preventiva farmacologica con colchicina riduce l'insorgenza dei versamenti dopo intervento cardiocirurgico.

Questo studio documenta la sicurezza e l'efficacia della colchicina nella prevenzione primaria dell'insorgenza di versamenti pleurici e pericardici in pazienti sottoposti ad intervento di cardiocirurgia.

Parole chiave: colchicina, versamenti pleuropericardici, cardiocirurgia.

Riferimento bibliografico: Imazio, et al. Colchicine prevents early postoperative pericardial and pleural effusions. *Am Heart J.* 2011 Sep;162(3):527-32.

[†] I criteri di Weitzman et al classificano i versamenti pericardici in: piccoli versamenti caratterizzati da uno spazio pericardico anecogeno (anteriore più posteriore) <10mm durante la diastole, medi versamenti da 10 a 20mm, grandi versamenti >20mm.

Inizio precoce vs inizio tardivo della terapia antiretrovirale in adulti affetti da infezione da HIV con tubercolosi: lo studio CAMELIA (CAMbodian Early versus Late Introduction of Antiretrovirals)

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Nei pazienti con infezione da HIV, la tubercolosi è una delle più importanti cause di morte, specialmente in condizioni di risorse limitate. È ben noto che la mortalità è approssimativamente del 30% entro 2 mesi dalla terapia antitubercolare dopo sospensione della terapia antiretrovirale (ART), mentre resta al centro di un ampio dibattito il tempo di inizio della ART in pazienti con tubercolosi. La combinazione di effetti tossici, l'aumento del rischio della sindrome infiammatoria da immuno-ricostituzione (IRIS)*, nonché una bassa aderenza alla terapia dovuta al numero di pillole somministrate sono le problematiche che emergono in corso di una ART iniziata precocemente e che, quindi, danno supporto all'ipotesi di un inizio più tardivo dell'ART. D'altra parte, il rapido ripristino dell'immunocompetenza necessaria per curare la tubercolosi ed il miglioramento della risposta immune verso specifici patogeni, con riduzione del rischio di infezioni opportunistiche, supportano l'ipotesi di un inizio precoce della terapia. Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomandano di iniziare il trattamento ART appena possibile, possibilmente entro le 8 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare.

L'obiettivo del presente studio è valutare se l'inizio precoce della ART, entro 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare, rispetto a quello tardivo, dopo 8 settimane, può ridurre la mortalità nei pazienti con immunodeficienza avanzata.

CAMELIA è uno studio di superiorità (non placebo controllato), *open-label*, prospettico, randomizzato, multicentrico, disegnato per determinare l'effetto della terapia ART precoce verso quella tardiva sulla mortalità tra pazienti con infezione da HIV senza precedenti esposizioni a farmaci antiretrovirali, con una conta di linfociti CD4+ ≤ 200 per mm^3 ed una diagnosi di tubercolosi confermata dalla positività del test per la ricerca del bacillo acido-resistente.

Nel periodo 31 gennaio 2006–27 maggio 2009 sono stati arruolati, da 5 strutture della Cambogia, 661 adulti, ospedalizzati e non, randomizzati ad iniziare la ART 2 settimane \pm 4 giorni (terapia precoce, $n=332$) o 8 settimane \pm 4 giorni (terapia tardiva, $n=329$) dopo l'inizio della terapia antitubercolare. La randomizzazione è stata stratificata per le sedi partecipanti e per la conta linfocitaria CD4+ all'arruolamento (≤ 50 o da 51 a 200 per mm^3). In ogni sede, i pazienti sono stati valutati a 2, 4, 8, 10, 14, 18, 22, 26, 34, 42 e 50 settimane dall'inizio della terapia, di nuovo a 58 e 78 settimane ed ogni 6 mesi fino alla fine della raccolta dati. I trattamenti antitubercolari consistevano in una dose giornaliera standard di isoniazide, rifampicina, etambutolo e pirazinamide per i primi due mesi, seguita da una dose giornaliera di isoniazide e rifampicina per i successivi 4 mesi. All'arruolamento ed in caso di fallimento terapeutico o di ricorrenza della tubercolosi, sono stati effettuati i test per la ricerca del micobatterio in coltura e per la sensibilità al farmaco. In caso di farmaco-resistenza, il trattamento è stato modificato secondo le linee-guida dell'OMS o in base ai risultati dei test di suscettibilità ai farmaci di seconda linea. Per tutti i pazienti era previsto un consulto per verificare l'aderenza al trattamento ed una profilassi con trimetoprim-sulfametossazolo e fluconazolo (se $\text{CD4+} < 100$ per mm^3). In accordo con le linee-guida nazionali cambogiane, ART includeva la triplice terapia, stavudina, lamivudina, efavirenz, con la raccomandazione di sostituire, dopo un anno di *follow-up*, stavudina con zidovudina, per il rischio di tossicità mitocondriale, ed efavirenz con nevirapina, al fine di ridurre la spesa farmaceutica ed evitare il rischio di danno al feto in donne in gravidanza.

La sopravvivenza rappresentava l'*endpoint* primario dello studio, mentre gli *endpoint* secondari includevano gli esiti della tubercolosi, la conta dei linfociti CD4+, la carica virale al di sotto della soglia di rilevazione ($2,4 \log_{10}$ copie/ml), la comparsa di eventi avversi e di IRIS associati alla tubercolosi (definita come peggioramento o emergenza dei sintomi della tubercolosi dopo inizio della ART in qualsiasi paziente che non aveva evidenze di un'infezione acquisita recentemente), l'evoluzione verso una tubercolosi farmaco-resistente, l'infezione con un patogeno precedentemente riconosciuto e gli eventi avversi associati alla ART.

Le caratteristiche della popolazione in studio erano distribuite omogeneamente tra i due gruppi: età media 35 anni, prevalente sesso maschile, BMI=16,7, una conta linfocitica CD4+ pari a 25 per mm³ e viremia pari a 5,6 log₁₀ copie/ml. L'83,7% dei pazienti nel gruppo ART precoce (n =278 su 332) e l'84,5% (n =278 su 329) nel gruppo ART tardiva hanno presentato uno striscio di espettorato positivo per bacillo acido-resistente. Nel gruppo ART precoce sono stati identificati 282 pazienti (84,9%) con colture positive per il micobatterio tubercolare, 12 (3,6%) con colture positive per il micobatterio non tubercolare e 38 (11,4%) con colture negative. Nel gruppo ART tardiva sono stati identificati 295 pazienti (89,7%) con colture positive per micobatterio tubercolare, 4 (1,2%) con colture positive per quello non tubercolare e 30 (9,1%) con colture negative. Nel gruppo ART precoce, 259 pazienti (78% su 332) hanno completato il *follow-up*, durato in media 25 mesi, 59 (17,8%) sono deceduti, 6 (1,8%) si sono ritirati dallo studio, 2 (0,6%) si sono trasferiti presso altre strutture ed è stato perso il *follow-up* per 6 pazienti (1,8%). Nel gruppo ART tardiva, invece il 68,4% dei pazienti (n =225) ha completato il *follow-up* ed il 27,4% (n =90) è deceduto.

I pazienti che hanno iniziato la ART precocemente hanno mostrato un tasso di sopravvivenza significativamente più alto rispetto al gruppo che ha iniziato la ART tardivamente (*log-rank test*: p=0,004). Il tasso di mortalità era 8,28 (IC95%: 6,42-10,69) su 100 anni-persona nel gruppo ART precoce e 13,77 (IC95%: 11,2-16,93) nel gruppo ART tardiva (p=0,002). Anche dall'analisi multivariata, aggiustata per sede e per conta linfocitaria al basale, è emersa una riduzione della mortalità di quasi il 40% nel gruppo trattato con ART precoce rispetto a quello con ART tardiva (HR 0,62; IC95%: 0,44-0,86; p=0,006). All'interno del gruppo trattato precocemente, l'analisi stratificata per conta linfocitaria (categorie: ≤ 50 mm³ e compresa tra 51 e 200 mm³), al fine di valutare l'effetto modificatore del numero dei linfociti, non ha evidenziato differenze significative di rischio tra i pazienti con minore e maggiore numero di linfociti. Dopo 50 settimane, la viremia era non quantificabile nel 96,5% dei pazienti, senza differenze tra i due gruppi (p= 0.82), mentre l'aumento medio di CD4+ è stato di 118 cellule/mm³ (range 67-191) nel gruppo trattato con ART precoce e 112 cellule/mm³ (range 53-175) nel gruppo trattato con ART tardiva. L'incidenza di IRIS associata a tubercolosi è stata più alta nel gruppo trattato precocemente che in quello trattato tardivamente (rispettivamente, 3,76 (IC95%: 3,14-4,47) vs 1,53 (IC95%: 1,13-2,03) casi per 100 mesi-persona). Ne consegue che i pazienti che iniziavano la ART precoce presentavano un rischio di IRIS significativamente maggiore rispetto a quelli che iniziavano la ART tardiva (rispettivamente n eventi =110 vs 45; HR 2,51; IC95%: 1,78-3,59; p<0,001).

Relativamente alla comparsa di eventi avversi, non sono state apprezzate differenze sensibili: l'incidenza nel gruppo trattato precocemente era pari a 2,93 (IC95%: 2,58-3,32) e quella nel gruppo trattato tardivamente era di 3,21 (IC95%: 2,83-3,63) per 100 mesi-persona.

I pazienti adulti con infezione da HIV, recente diagnosi di tubercolosi ed una conta linfocitaria ≤200 per mm³ che iniziano una ART due settimane dopo l'inizio della terapia antitubercolare presentano un significativo aumento della sopravvivenza rispetto a quelli che iniziano la ART dopo 8 settimane. Tuttavia, in questi pazienti si osserva un aumento di IRIS indotta da tubercolosi.

Come sottolineato nell'editoriale di accompagnamento, questi risultati vanno interpretati con estrema cautela, sebbene siano importanti nel supportare l'ART precoce nei pazienti con HIV e tubercolosi. Infatti, la maggior parte dei pazienti con tubercolosi polmonare ha una prognosi abbastanza favorevole, in assenza di farmaco-resistenza e raramente l'IRIS è letale. Nella pratica clinica emergono, inoltre, delle problematiche oggettive che esulano dal *setting* dello studio. Anzitutto, la difficoltà di diagnosticare la tubercolosi e la bassa sensibilità dei test per il bacillo acido-resistente comporta di iniziare una terapia antitubercolare solo su basi cliniche. D'altra parte, un'ART in un paziente HIV-infetto può smascherare una latente infezione tubercolare. Secondo, l'aderenza alla terapia è altamente compromessa dal cospicuo numero di compresse da assumere ogni giorno (tre per la terapia antiretrovirale e due per la profilassi antibatterica), non scevro da aumento del rischio di eventi avversi. In ultimo, va considerato che il trattamento può essere complicato ulteriormente dalla necessità di trattare un'eventuale farmaco-resistenza con una conseguente minore tollerabilità.

Conflitto di interesse: Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

Parole chiave: tubercolosi e infezione da HIV, terapia antiretrovirale, studio di superiorità.

Riferimento bibliografico:

Blanc FX, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *New Engl J Med* 2011;365:1471-81.

Török ME and Farrar JJ. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. *New Engl J Med* 2011;365:1538-40.

**La sindrome infiammatoria da immuno-ricostituzione (IRIS) è una sindrome di recente identificazione e consiste nella presentazione atipica o marcatamente infiammatoria di un'infezione opportunistica o di un tumore. E' la diretta conseguenza dell'attivazione del sistema immunitario contro diverse strutture dell'organismo.*

Chemioterapia simil-CHOP con o senza rituximab in pazienti giovani con linfoma diffuso a grandi cellule B con prognosi favorevole: risultati a 6 anni dello studio MInT (MabThera International Trial)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

A livello mondiale, i linfomi sono tra le neoplasie più diffuse; in particolare, il linfoma diffuso a grandi cellule B è la variante più frequente e rappresenta il più comune linfoma aggressivo. Pazienti giovani affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B a rischio basso o intermedio/basso (0-1 fattore di rischio, secondo l'Indice Prognostico Internazionale, IPI, basato su caratteristiche clinico-laboratoristiche della malattia e del paziente) hanno una prognosi più favorevole rispetto a pazienti a rischio intermedio/alto o alto (2-3 fattori di rischio).

Uno studio condotto dal *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte* (GELA) ed uno condotto dall'*US Intergroup* hanno dimostrato che l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-CD20, rituximab al regime terapeutico CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) migliora gli esiti nei pazienti anziani affetti da tale patologia; tale risultato è stato ottenuto anche nei pazienti giovani con lo studio MInT, terminato nel 2003, che ha mostrato come rituximab, in associazione a 6 cicli di chemioterapia simil-CHOP, determina un aumento della percentuale di remissioni complete e una diminuzione della percentuale di progressioni durante il trattamento, in un *follow-up* medio di 3 anni.

Lo studio di seguito presentato è il *follow-up* a 6 anni del *trial* MInT, condotto al fine di stabilire se i benefici derivanti dall'associazione tra chemioterapia e rituximab, in pazienti giovani affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B con prognosi favorevole, persistono per un periodo di tempo più esteso.

Lo studio MInT, un *trial* clinico randomizzato in aperto, è stato condotto dal 16 maggio 2000 al 22 ottobre 2003 presso 172 Centri di 18 diversi Paesi, dove sono stati arruolati pazienti di età compresa tra 18-60 anni con diagnosi di linfoma diffuso a grandi cellule B CD20-positivo, senza o con un solo fattore di rischio (secondo l'IPI aggiustato per età) allo stadio II-IV della malattia o allo stadio I con *bulky disease* (massa tumorale rilevante con diametro superiore a 5 cm, 7,5 cm o 10 cm, secondo quanto predefinito da ciascun Paese).

I criteri di esclusione sono stati: aspettativa di vita inferiore a 3 mesi, mancanza del consenso informato, partecipazione ad altri studi clinici, linfoma secondario dopo chemioterapia o radioterapia per altre patologie, linfoma cerebrale, linfoma del tessuto linfatico associato alla mucosa gastrointestinale (MALT), trattamento specifico (inclusi anticorpi murini) per precedenti linfomi, infezioni in atto trattate con antibiotico o agenti antivirali, patologie cardiache, patologie polmonari croniche, grave ipertensione scompensata, diabete scompensato, insufficienze renale o epatica non correlate al linfoma, disfunzioni cerebrali, gravidanza e allattamento, patologie psichiatriche, HIV o epatite B o C, patologia linfoproliferativa post-trapianto e disfunzioni d'organo.

Nello studio MInT, i pazienti erano stati randomizzati a ricevere 6 cicli di chemioterapia simil-CHOP in associazione o meno a rituximab. La randomizzazione era stata eseguita in maniera centralizzata e computerizzata, stratificando i pazienti in base al Centro di appartenenza, alla presenza di *bulky disease*, all'IPI aggiustato per età e al regime chemioterapico intrapreso (CHOP-21, CHOEP-21, MACOP-B e PMitCEBO*). I pazienti sono stati sottoposti anche a radioterapia (30-40 Gy, secondo gli standard nazionali) in presenza di *bulky disease*; in caso di interessamento di sedi extranodali la radioterapia è stata eseguita a discrezione del medico.

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare la sopravvivenza libera da eventi, mentre tra gli obiettivi secondari sono stati prefissati la risposta e la progressione durante il trattamento, la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza globale e la frequenza degli eventi tossici.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a *follow-up* ogni 3 mesi nei primi 2 anni di trattamento e successivamente ogni 6 mesi. I risultati sono stati ottenuti mediante analisi *intention to treat*. Nell'analisi multivariata, gli *hazard ratios* e gli intervalli di confidenza del 95% sono stati calcolati con l'uso del modello cox-proporzionale.

Sono stati arruolati 823 pazienti di cui 413 randomizzati a ricevere chemioterapia in associazione a rituximab (gruppo R-CHEMIO) e 410 chemioterapia da sola (gruppo CHEMIO). Dopo un *follow-up* medio di 72 mesi, la sopravvivenza libera da eventi è stata del 55,8% (IC95%: 50,4-60,9; 166 eventi) nel gruppo CHEMIO e del 74,3% (IC95%: 69,3-78,6; 98 eventi) nel gruppo R-CHEMIO. La sopravvivenza libera da progressione a 6 anni è risultata significativamente più bassa per il gruppo CHEMIO (63,9%; IC95%: 58,4-68,9) rispetto al gruppo R-CHEMIO (80,2%; IC95%: 75,4-84,1). Si sono verificati, inoltre, 77 casi di recidive (43 nel gruppo CHEMIO e 34 nel gruppo R-CHEMIO) e 113 morti (73 nel gruppo CHEMIO e 40 nel gruppo R-CHEMIO). La sopravvivenza globale a 6 anni è stata maggiore per i pazienti del gruppo R-CHEMIO (90,1%; IC95%: 86,4-92,9) rispetto ai pazienti del gruppo CHEMIO (80,0%; IC95%: 75,3-83,9).

L'analisi multivariata ha evidenziato che la sopravvivenza libera da eventi era influenzata dal trattamento con rituximab (HR 0,49; IC95%: 0,38-0,62; $p < 0,0001$), dalla presenza di un fattore di rischio secondo l'IPI aggiustato per età (HR 1,70; IC95%: 1,31-2,21; $p < 0,0001$) e dalla presenza di *bulky disease* (HR 1,43; IC95%: 1,12-1,83; $p = 0,005$).

In seguito al trattamento chemioterapico con o senza rituximab, sono stati evidenziati diversi sottogruppi di pazienti. In particolare, dopo R-CHEMIO è stato definito un *sottogruppo favorevole* (IPI=0, senza *bulky disease*) con una migliore sopravvivenza, rispettivamente, libera da eventi, libera da progressione e globale (84,3%, 89,6% e 94,9%) ed un *sottogruppo meno favorevole* (IPI=1 e/o *bulky disease*) (71,0%, 77,1% e 88,6%). Sebbene non siano state osservate differenze significative in termini di sopravvivenza libera da eventi tra i diversi regimi chemioterapici in assenza di rituximab, l'associazione con l'anticorpo monoclonale evidenziava differenze rilevanti. Solo nel caso della chemioterapia PMitCEBO l'associazione con rituximab non ha determinato alcun miglioramento della sopravvivenza libera da eventi. I pazienti trattati con i regimi CHOP-21 e CHOEP-21 hanno, invece, beneficiato dell'associazione con rituximab. In particolare, la sopravvivenza libera da eventi con il solo regime CHOEP-21 è risultata maggiore rispetto al solo regime CHOP-21 (60,1% vs 50,4%). Tuttavia, tale differenza non si è osservata più quando sono stati associati i due schemi chemioterapici al rituximab (75,1% vs 75,4%).

Dall'analisi in base all'*intention to treat* è emerso che sia per il sottogruppo favorevole che per quello meno favorevole la sopravvivenza libera da eventi era molto simile sia con il regime R-CHOP-21 che R-CHOEP-21. Nel sottogruppo favorevole la sopravvivenza a 6 anni era del 91,3% (IC95%: 67,6-97,9) vs 82,9% (IC95%: 68,5-91,1), mentre nel sottogruppo meno favorevole era del 71,8% (IC95%: 63,1-78,8) vs 71,9% (IC95%: 62,9-79,1). Dopo un *follow-up* medio di 72 mesi, sono state riscontrate anche 34 neoplasie secondarie: 18 nel gruppo CHEMIO (4,1%; IC95%: 2,9-5,7) e 16 nel gruppo R-CHEMIO (3,9%; IC95%: 2,2-6,2).

Alla luce dei risultati esposti, il *follow-up* del trial MInT mostra che i vantaggi derivanti dalla chemioterapia simil-CHOP associata a rituximab, dopo 3 anni di trattamento persistono fino a 6 anni di *follow-up*, con un miglioramento in termini di sopravvivenza libera da eventi, libera da progressione e globale, senza aumento di tossicità o a discapito dell'insorgenza di neoplasie secondarie. Quest'ultimo risultato è, tuttavia, in contrasto con quanto dimostrato da una recente analisi retrospettiva, secondo la quale la chemioterapia ad alte dosi associata a

rituximab, in pazienti affetti dalla stessa patologia, è correlata ad un aumento dell'incidenza di forme neoplastiche secondarie.

Come riportato dagli autori, un problema emerso durante la definizione del disegno dello studio ha riguardato la scelta del numero di cicli di terapia da eseguire, a causa dell'assenza di dati derivanti da studi adeguatamente randomizzati e poiché alcuni Paesi utilizzano uno schema a 6 cicli ed altri ad 8 cicli. Tenuto conto dei risultati eccellenti ottenuti dallo studio MInT utilizzando un regime a 6 cicli di terapia R-CHOP-21, tale schema è stato applicato come standard in molti Paesi.

Gli autori riportano, inoltre, che ogni Paese ha avuto la possibilità di scegliere il tipo di regime chemioterapico simil-CHOP da utilizzare, partendo dall'ipotesi che effetti clinicamente rilevanti del rituximab dovrebbero manifestarsi in associazione a vari regimi chemioterapici. Ciò è risultato valido per tutte le chemioterapie eseguite, fatta eccezione per il regime PMitCEBO, per il quale non è stato osservato alcun miglioramento in associazione a rituximab. Secondo gli autori, le cause di tale risultato non sono note e non si può escludere un fattore di casualità poiché pochi sono stati i pazienti sottoposti a tale regime. Nonostante ciò, gli scarsi risultati ottenuti con il regime PMitCEBO sottolineano che solo il regime CHOP può essere associato a rituximab per il trattamento di linfomi diffusi a grandi cellule B.

I risultati molto positivi ottenuti con il regime R-CHOP-21 nel sottogruppo favorevole giustificano, per la prima volta nella storia del trattamento di tale patologia, la riduzione del numero di cicli chemioterapici.

In conclusione, il *follow-up* a 6 anni dello studio MInT conferma i risultati osservati con 3 anni di *follow-up*, con un miglioramento degli esiti a lungo termine per i pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B con prognosi favorevole, trattati con chemioterapia simil-CHOP associata a rituximab. La definizione di due sottogruppi prognostici favorisce, inoltre, un miglior approccio terapeutico per tali pazienti.

Parole chiave: rituximab, chemioterapia simil-CHOP, linfoma diffuso a grandi cellule B, RCT.

Conflitti d'interesse: Lo studio MInT, incluso il *follow up*, è stato sponsorizzato da Roche. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti della Roche.

Riferimento bibliografico:

Pfreundschuh M, et al; for the MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011; 12(11): 1013-1022.

*** REGIMI CHEMIOTERAPICI:**

CHOP-21: 750 mg/m² ciclofosfamide, 50 mg/m² doxorubicina, e 2 mg vincristina, tutti somministrati ai giorni 1, 22, 43, 64, 85 e 106; 100 mg prednisone per os nei giorni 1-5, 22-26, 43-47, 64-68, 85-89 and 106 to 110

CHOEP-21: come CHOP-21, più 100 mg/m² etoposide e.v., o 200 mg/m² per os nei giorni 1-3, 22-24, 64-66, 85-87, e 107-108

MACOP-B: 350 mg/m² ciclofosfamide e 50 mg/m² doxorubicina, entrambi e.v. nei giorni 1, 15, 29, 43, 57, e 71; 400 mg/m² methotrexate e.v. nei giorni 8, 36, and 64; 1.4 mg/m² vincristina e.v. nei giorni 8, 22, 36, 59, 64, and 78; 10 mg/m² bleomicina e.v. nei giorni 22, 50, and 78; 40 mg/m² prednisone per os o i.m. nei giorni 1-84.

PMitCEBO 7 mg/m² mitoxantrone, 300 mg/m² ciclofosfamide, and 150 mg/m² etoposide, tutti somministrati e.v. nei giorni 8, 22, 36, 50, 64 e 78; e 50 mg prednisone per os nei giorni 1-28 e a giorni alterni 29-84.

Studio clinico randomizzato sulla somministrazione orale di Teriflunomide[§] nella Sclerosi Multipla (SM) in forma remittente-ricidivante: studio TEMSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral)

A cura della Dott.ssa Francesca Bedussi

La teriflunomide, metabolita attivo della leflunomide, è stata proposta come nuova terapia per *os, disease-modifying*, per il trattamento della sclerosi multipla (SM) in forma remittente-ricidivante. Si tratta di un inibitore reversibile della diidroorotato deidrogenasi, un enzima mitocondriale che svolge un ruolo chiave nella sintesi delle pirimidine indispensabili per la replicazione del DNA. Il farmaco è in grado di ridurre attivazione, proliferazione e risposta autoimmune dei linfociti T e B e di preservare, attraverso un pathway di salvataggio, le cellule a lenta divisione che impiegano supplementi esogeni di nucleotidi pirimidinici per replicarsi e svolgere le loro funzioni. Nello studio di fase II, eseguito su pazienti affetti da SM in forma remittente-ricidivante, il trattamento con 7 o 14 mg/die di teriflunomide per via orale ha ridotto significativamente la progressione della malattia.

Lo studio di fase III TEMSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral) ha l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza della terapia con teriflunomide somministrata per via orale in pazienti affetti da SM in forma remittente-ricidivante.

Si tratta di uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, a gruppi paralleli, condotto su 1088 soggetti, dal 24 settembre 2004 al 13 marzo 2008, in 127 centri clinici in 21 diversi paesi. I criteri di inclusione sono: età compresa fra 18 e 55 anni; diagnosi di SM secondo i criteri di McDonald⁺, in forma remittente-ricidivante, con o senza progressione; punteggio $\leq 5,5$ alla Expanded Disability Status Scale (EDSS)^{*}; almeno 2 ricadute cliniche nei 2 anni precedenti o 1 sola ricaduta nell'anno precedente; nessuna ricaduta nei 60 giorni precedenti la randomizzazione. Sono stati esclusi i pazienti affetti da altre patologie sistemiche e le donne gravide o che avevano programmato una gravidanza nel periodo dello studio. Dopo la fase di screening fino a 4 settimane, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere per 108 settimane, rispettivamente, placebo, 7 o 14 mg di teriflunomide in un'unica dose giornaliera per via orale. Completato lo studio, i pazienti potevano partecipare ad un'estensione dello stesso in cui i randomizzati a ricevere placebo venivano ulteriormente randomizzati a ricevere 7 o 14 mg di teriflunomide.

L'endpoint primario è il tasso annuale di recidive, definito come il numero di ricadute certe per anno in ogni singolo paziente. La fase attiva della malattia è caratterizzata dalla comparsa di nuovi segni e sintomi o dal peggioramento di quelli preesistenti, stabili per un periodo di almeno 30 giorni e persistenti per almeno 24 ore in assenza di febbre. Per confermare il quadro clinico, si deve verificare un incremento di 1 punto nella valutazione di 2 sistemi funzionali alla EDSS, di 2 punti in 1 sistema funzionale (escluse le funzionalità intestinale, vescicale e cerebrale) o di 0,5 sul punteggio totale rispetto ad una precedente valutazione in fase non attiva. I pazienti erano stati invitati a presentarsi al centro di riferimento entro 7 giorni dall'inizio di una sospetta recidiva e, a giudizio del medico curante, la sintomatologia poteva essere trattata attraverso l'infusione endovenosa di glucocorticoidi. L'endpoint secondario chiave è la conferma dell'efficacia della teriflunomide nel rallentare la progressione della disabilità nel periodo considerato, valutazione eseguita confrontando i punteggi raggiunti alla EDSS in momenti differenti dello studio (screening, visita al tempo zero, ogni 12 settimane e qualora il paziente dovesse essere indagato per un'eventuale recidiva). La progressione è definita dall'aumento del punteggio EDSS di almeno 1 punto rispetto al basale (o di almeno 0,5 in pazienti con punteggio al basale $> 5,5$), persistente per almeno 12 settimane. L'endpoint chiave all'imaging è il volume totale delle lesioni alla RMN, mentre gli altri sono numero delle lesioni captanti gadolinio nelle immagini T1-pesate, volume delle lesioni ipointense nelle immagini T1-pesate, numero di lesioni uniche attive (definito come il numero di lesioni captanti gadolinio nelle immagini T1-pesate o nuove/più estese lesioni nelle immagini T2-pesate, senza doppio conteggio) ed entità dell'atrofia cerebrale. La RMN è stata effettuata al basale ed è stata ripetuta alle settimane 24, 48, 72, 108; le immagini, acquisite nel centro di riferimento, sono state inviate al MRI Analysis Center a Houston per la raccolta e l'analisi dei dati. La valutazione mediante Fatigue Impact Scale (FIS, maggiore è il punteggio (da 0 a 160), maggiore è il sintomo) dei pazienti che riferivano affaticabilità ha rappresentato un ulteriore

endpoint secondario. La sicurezza del farmaco è stata valutata sulla base degli eventi avversi segnalati dai pazienti o dagli investigatori. Test ematochimici sono stati eseguiti al momento dello screening, al tempo zero, ogni 2 settimane per le prime 24 settimane e poi ogni 6 settimane fino al termine dello studio. La visita clinica e l'esame obiettivo neurologico sono stati eseguiti alla settimana 12 e successivamente ogni 24 settimane. Un'ecografia addominale è stata eseguita al basale ed ogni 24 settimane, per segnalare eventuali casi di pancreatite, riportata in pazienti in terapia con leflunomide (evento raro).

Dei 1088 pazienti randomizzati, 1086 (99,8%) sono stati inclusi nello studio. Di questi pazienti, 796 (73,2%) hanno completato lo studio, con percentuali simili nei tre gruppi in esame. Fra coloro che hanno interrotto prematuramente il trattamento, 31 (gruppo placebo), 22 (gruppo teriflunomide 7 mg) e 20 (gruppo teriflunomide 14 mg) hanno terminato il follow-up come prestabilito. Il numero di pazienti che ha interrotto la terapia a causa della progressione della patologia è stato significativamente inferiore nel gruppo teriflunomide 14mg rispetto al placebo ($p=0,02$). Non sono state osservate differenze demografiche e cliniche significative nei tre gruppi in esame. Sebbene la maggior parte presentasse la forma di SM remittente-recidivante, un sottogruppo di pazienti risultava affetto dalla forma secondariamente progressiva o da quella progressivo-recidivante. In media il volume totale della lesione alla RMN risultava approssimativamente pari a 19ml, con il 36,2% dei soggetti che presentava lesioni captanti il gadolinio al basale. Il 73% dei partecipanti non ha modificato la terapia nei 2 anni precedenti l'ingresso nello studio.

Il trattamento con teriflunomide ha drasticamente ridotto il tasso annuo di recidive (0,54 gruppo placebo vs 0,37 gruppi 7 mg e 14 mg teriflunomide; $p<0,001$), allungando il tempo libero da malattia. E' stato registrato un numero maggiore di ricadute nei pazienti reclutati precocemente nello studio. La percentuale di soggetti in cui la progressione della malattia ha portato al peggioramento della disabilità, con segni e sintomi stabili per almeno 12 settimane, è pari al 27,3, 21,7 e 20,2% con placebo, 7 mg e 14 mg teriflunomide, rispettivamente; con una riduzione del rischio relativo, rispetto al placebo, del 23,7% per il gruppo trattato con 7 mg ($p=0,08$) e del 29,8% nel gruppo trattato con 14 mg ($p=0,03$). La teriflunomide ad entrambi i dosaggi migliora notevolmente anche l'imaging: il volume totale delle lesioni rispetto al basale ha subito, infatti, meno variazioni negli individui trattati ($p=0,03$ 7mg vs placebo; $p<0,001$ 14mg vs placebo). In entrambi i gruppi la RMN ha mostrato, inoltre, un minor numero di lesioni captanti gadolinio nelle immagini T1-pesate rispetto al placebo ($p<0,001$, per entrambe le comparazioni) e lo stesso vale per il numero di lesioni uniche attive ($p<0,001$). Non sono state registrate, invece, variazioni rispetto al placebo dell'atrofia cerebrale nei tre gruppi. Il punteggio alla FIS non ha subito variazioni statisticamente significative rispetto al basale nei tre gruppi. Un numero simile di pazienti nei gruppi trattati con 7 mg o 14 mg teriflunomide e nel gruppo placebo ha riportato eventi avversi (87,5; 89,1 e 90,8%, rispettivamente), di cui alcuni gravi (12,8; 14,1 e 15,9%) ed altri che hanno portato all'interruzione del trattamento (8,1; 9,8 e 10,9%). Fra gli eventi avversi più comuni quelli con una maggior incidenza nei gruppi in trattamento attivo e dipendenti dalla dose sono stati: diarrea, nausea, alopecia ed aumentato livello sierico dell'alanina aminotrasferasi (ALT); raramente questi eventi sono stati causa di interruzione del trattamento nei tre gruppi (interruzione per diarrea: 0, 0,3 e 0,3% placebo vs trattato; nausea: 0; 0,3 e 0%; alopecia: 0, 0,5 e 1,4%). L'incidenza di elevati valori di ALT, ≥ 1 volta la norma, era superiore nei pazienti trattati, rispettivamente: gruppo teriflunamide 7 mg (54%), teriflunomide 14 mg (57,3%), placebo (35,9%); mentre il numero di pazienti con livelli ≥ 3 volte la norma era simile nei tre gruppi (6,3; 6,7 e 6,7%). Infezioni gravi sono state riportate nell'1,6% del gruppo placebo e nel 2,5 e 2,2% dei gruppi 7 mg e 14 mg teriflunomide, rispettivamente. Un solo caso di pancreatite è stato registrato in un paziente randomizzato a ricevere placebo. Non sono stati riportati decessi. La percentuale di pazienti con ipersensibilità lieve (lesioni cutanee) era maggiore nei trattati (10,3% 7mg e 11,2% 14mg), rispetto al placebo (7,2%). Non ci sono stati casi di shock anafilattico o altre reazioni immunitarie gravi. L'estensione dello studio ha dimostrato, mediante analisi ad interim[#], che sicurezza ed efficacia permanevano anche dopo due anni di trattamento. Infine, nonostante uno dei criteri di esclusione fosse lo stato gravidico o l'aver programmato una gravidanza nel periodo dello studio, vi sono stati 4 aborti nelle 11 donne che hanno comunque intrapreso una gravidanza, suggerendo quindi la possibile teratogenicità del farmaco. Altre 6 donne sono andate incontro ad interruzione volontaria della

gravidanza, mentre una donna del gruppo 14 mg teriflunomide ha proseguito la gravidanza, partorendo un bambino che, fino al termine dello studio, era risultato sano.

In pazienti affetti da SM in forma remittente- recidivante, la somministrazione orale di una singola dose/die (soprattutto 14 mg) di teriflunomide riduce significativamente il tasso di recidive annuo, la progressione della malattia e quindi l'aggravamento della disabilità e l'evidenza all'imaging di lesioni in fase attiva, con un buon profilo di sicurezza.

Gli autori sottolineano che un effetto a lungo termine del trattamento, anche se raro, potrebbe essere rappresentato dallo sviluppo di leucoencefalopatia multifocale progressiva. Tale possibilità andrà ulteriormente indagato.

Parole chiave: teriflunomide, sclerosi multipla, studio clinico di fase III, randomizzato in doppio cieco, placebo-controllato

Conflitti di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Sanofi-Aventis. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1293-303.

Note

[§] La redazione ha deciso di presentare questo studio in quanto, pur essendo il farmaco teriflunomide ancora in attesa di autorizzazione all'immissione in commercio da parte della FDA, esso è il metabolita attivo prodotto nel fegato e nella parete intestinale in seguito ad apertura dell'anello isoxazolico del farmaco leflunomide (considerato essenzialmente un pro farmaco), già in commercio in Italia.

Leflunomide è autorizzato dall'AIFA nel trattamento di pazienti adulti affetti da: artrite reumatoide attiva come farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD - Disease-Modifying AntiRheumatic Drug), artrite psoriasica attiva.

⁺ Criteri di McDonald (McDonald et al., *Ann Neurol* 2001, aggiornati in *Ann Neurol*, 2005): raccolgono le "linee guida" per la diagnosi precoce di SM, considerando il contributo delle indagini paracliniche nel dimostrare la presenza di disseminazione spaziale e temporale delle lesioni. Rispetto ai criteri di Poser, il contributo della Risonanza Magnetica viene considerato di primaria importanza e la classificazione dei pazienti limitata a tre categorie: Sclerosi Multipla, Sclerosi Multipla possibile e "non Sclerosi Multipla".

^{*} Attualmente, la valutazione del grado di severità della SM si effettua tramite una serie di scale cliniche fra le quali, la più utilizzata è quella proposta da Kurtzke e denominata Expanded Disability Status Scale (EDSS). Nell'EDSS si analizzano 8 sistemi funzionali, ad ognuno dei quali si attribuisce un punteggio che va da 0 a 5 o da 0 a 6 con aumenti di 0,5 punti. Il punteggio finale va da 0 (esame neurologico normale) a 10 (massimo grado di gravità). Questa scala è una misura riassuntiva di "impairment" e "disability".

[#] Analisi statistica, distinta da quella finale, che viene effettuata mentre uno studio è ancora in corso al fine di monitorarne i dati di efficacia e fattibilità ed eventualmente interromperlo precocemente sulla base di regole predefinite, nel caso uno dei due trattamenti si sia dimostrato chiaramente inferiore o chiaramente superiore.

Rischio di tromboembolismo venoso con l'uso di contraccettivi orali contenenti dosi differenti di progestinici ed estrogeni: studio di coorte danese (2001-2009)

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

L'influenza di certe combinazioni di contraccettivi orali sul rischio di eventi trombotici rimane uno dei problemi più dibattuti relativi all'impiego di questi prodotti. Alcuni studi hanno dimostrato un aumento del rischio di tromboembolismo venoso tra le utilizzatrici attuali di contraccettivi orali combinati, mentre si osserva una riduzione del rischio in relazione alla durata d'uso ed alla riduzione della dose di estrogeno.

E' stato valutato il rischio relativo e assoluto di un primo evento di tromboembolismo venoso tra le utilizzatrici di contraccettivi orali con progestinici diversi e differenti dosi di estrogeni sulla base del grado di certezza della diagnosi. Il rischio è stato valutato anche tra le utilizzatrici di farmaci contenenti solo progestinici o dispositivi intrauterini rilascianti ormoni.

L'analisi è stata condotta in una coorte storica nazionale di donne danesi con età compresa tra 15 e 49 anni, tra il 1995 e il 2009, ristretta al periodo successivo all'entrata in commercio dei contraccettivi orali combinati contenenti drospirenone nel 2001. Le informazioni necessarie sono state ricavate da 4 registri danesi: *Statistics of Denmark*, il registro nazionale dei pazienti, il registro nazionale delle cause di morte e il registro nazionale dei farmaci. *Statistics of Denmark* contiene i dati di tutti i cittadini danesi, identificati da un codice personale attribuito alla nascita o al momento dell'immigrazione. Sono state così identificate le donne danesi idonee allo studio, ottenendo anche informazioni sul titolo di studio, l'istruzione in corso o terminata, le condizioni di vita e l'emigrazione. Il registro nazionale dei pazienti contiene le diagnosi alla dimissione provenienti da tutti gli ospedali pubblici e privati della Danimarca dal 1977. Per includere nell'analisi i primi eventi di tromboembolismo venoso, sono state escluse le donne affette da un qualsiasi tipo di evento trombotico venoso o arterioso antecedente il periodo di studio (1977-2000) e le donne con diagnosi di tumori ginecologici, cancro agli organi addominali, al seno, al polmone o leucemia, accertati prima o durante il periodo di studio. Sono state escluse quelle donne che erano state sottoposte ad ooforectomia bilaterale e unilaterale, isterectomia o sterilizzazione e quelle con disturbo della coagulazione manifestato per la prima volta, compreso il fattore V Leiden eterozigote o omozigote, la variante 20210 del gene per la protrombina eterozigote o omozigote, insufficienza di proteina C, S e anti-trombina III. Il registro nazionale delle cause di decesso è stato preso in considerazione in questo studio per gli eventi fatali di tromboembolismo venoso durante il periodo di studio, mentre il registro nazionale dei farmaci in uso dal 1994 contiene le informazioni sulle prescrizioni dispensate, compresi i contraccettivi orali. I farmaci sono stati suddivisi in base al tipo di progestinico, alla dose di estrogeno ed alla durata d'uso. I contraccettivi con levonorgestrel e 30-40 µg di etinilestradiolo sono stati ulteriormente suddivisi come fasici con 30-40 µg di etinilestradiolo o combinati con 30 µg di etinilestradiolo. Gli autori hanno condotto un'analisi in vari *step* con le seguenti categorie di utilizzo: *starting use*, definito come l'uso di contraccettivi orali combinati senza storia di contraccezione ormonale antecedente la prima prescrizione; *new use*, definito come l'uso iniziato dopo una pausa di almeno 12 settimane per qualsiasi prescrizione di un contraccettivo ormonale; *restarted use*, definito come l'uso di contraccettivo orale dopo una pausa di 4-11 settimane e *switched use*, definito come l'uso di un contraccettivo orale seguito dalla somministrazione di una preparazione differente, con una pausa inferiore a 4 settimane tra un farmaco e l'altro. Gli autori hanno calcolato la durata del *new use* con le dosi definite giornaliere (DDD) calcolate dalla data di prescrizione fino alla data fine delle DDD dell'ultima richiesta o alla data di insorgenza di un evento in studio. La durata di *restarted use* è stata definita come il periodo dalla data di re-inizio fino alla data fine delle DDD dell'ultima prescrizione effettuata o alla data di un evento in studio. La durata del *switched use* è stata calcolata come la durata totale dell'uso prima dello *switch* e durante il trattamento attuale del nuovo farmaco, fino alla data fine delle DDD dell'ultima prescrizione effettuata o alla data di un evento in studio. Per tenere conto del trattamento prima dell'inizio dello studio (errore di tipo *left-censoring*), gli autori hanno valutato l'uso di contraccettivi orali prima del 1995. Nel fare questo, sono state assegnate le utilizzatrici continue di contraccettivi ormonali alla categoria di appartenenza per durata di uso da gennaio 2001. Gli autori dello studio hanno valutato alcuni possibili fattori di confondimento. Il livello di istruzione e il relativo periodo in anni sono stati utilizzati per individuare la classe sociale. Sono stati applicati 4 strati: pazienti con solo livello di istruzione elementare (9-10 anni di scuola), pazienti con scuola media in corso o completata (2-3 anni dopo le scuole elementari), donne con scuola media e superiore in corso o conclusa (3-4 anni dopo la scuola media) e donne con scuola superiore e istruzione elevata in corso o conclusa (5-6 anni dopo la scuola media). Una quinta categoria ha incluso le donne senza informazioni correlate all'istruzione, solitamente le più giovani. Un altro possibile fattore di confondimento era l'indice di massa corporea (BMI) associato all'uso di contraccettivi orali combinati, mentre per l'abitudine al fumo, i dati non erano disponibili, anche se in Danimarca il fumo è

fortemente correlato al livello di istruzione. Dal registro nazionale dei pazienti, gli autori hanno identificato le donne con tromboembolismo venoso che erano state sottoposte ad intervento chirurgico maggiore nelle 4 settimane prima del ricovero. L'analisi di sensibilità è stata condotta includendo e non queste donne. Per tutti gli eventi di tromboembolismo venoso nel periodo 2001-2009 è stato fatto un controllo incrociato con il registro nazionale dei farmaci per la terapia anticoagulante (iniziata dopo 4 settimane dalla conferma di tromboembolismo venoso). Pertanto l'analisi è stata ristretta per confermare solo gli eventi.

Su 8010290 anni-donna di osservazione, 4307 hanno manifestato un primo evento di tromboembolia venosa. Dei 4246 eventi diagnosticati tra le non utilizzatrici di contraccettivi ormonali o fra le utilizzatrici di farmaci inclusi nello studio, 2847 sono stati confermati e 1399 non avevano ricevuto terapia anticoagulante o erano stati trattate per un periodo inferiore a 4 settimane. In confronto alle non utilizzatrici di contraccettivi ormonali, il rischio relativo di tromboembolismo venoso nelle utilizzatrici di contraccettivi orali contenenti 30-40 µg di etinilestradiolo con levonorgestrel è stato di 2,9 (IC95%: 2,2-3,8), con desogestrel è stato di 6,6 (IC95%: 5,6-7,8), con gestodene 6,2 (IC95%: 5,6-7,0) e con drospirenone di 6,4 (IC95%: 5,4-7,5). Utilizzando le utilizzatrici di contraccettivi orali a base di levonorgestrel come riferimento e dopo aggiustamento per la durata dell'uso, il *rate ratio* (RR) di tromboembolismo venoso confermato per le utilizzatrici di contraccettivi orali con desogestrel è stato di 2,2 (95% CI 1,7-3,0), con gestodene 2,1 (95% CI 1,6-2,8) e con drospirenone 2,1 (95% CI 1,6-2,8). Il rischio di tromboembolismo venoso non è aumentato con l'uso di soli progestinici o dispositivi intrauterini rilascianti ormoni. Se i contraccettivi orali contenenti desogestrel, gestodene o drospirenone aumentano il rischio di tromboembolismo venoso di sei volte e quelli con levonorgestrel di 3 volte con un rischio assoluto di tromboembolismo venoso tra le utilizzatrici attuali del gruppo precedente, in media di 10 per 10000 anni-donna, 2000 donne necessiterebbero di passare dall'uso di contraccettivi orali a base di desogestrel, gestodene o drospirenone a quelli a base di levonorgestrel, per prevenire un evento di tromboembolia venosa in un anno.

Questa analisi riconferma il rischio differenziale di tromboembolismo venoso tra le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati con differenti progestinici e dosi diverse di estrogeni. Con la stessa dose di estrogeno, i contraccettivi orali combinati contenenti i progestinici desogestrel, gestodene, ciproterone o drospirenone conferiscono più o meno lo stesso rischio relativo di tromboembolismo venoso, un rischio che è circa due volte maggiore rispetto all'uso di contraccettivi orali combinati con la stessa dose di estrogeno e levonorgestrel. I contraccettivi orali fasici combinati con levonorgestrel possono conferire un rischio leggermente più alto ma non significativo di tromboembolismo venoso rispetto ai contraccettivi orali contenenti levonorgestrel e 30 µg di etinilestradiolo, che potrebbe essere dovuto ad una dose leggermente più alta di estrogeno nel gruppo precedente. La stima dell'RR tra i differenti gruppi di trattamento è risultata meno sensibile, ma tuttavia ridotta del 25 % tra il gruppo con eventi confermati rispetto al gruppo di eventi non confermati. Complessivamente le stime degli RR sono risultate simili nei diversi anni di studio. La valutazione del rischio relativo nelle donne trattate con contraccettivi orali a base di levonorgestrel e 30 µg di etinilestradiolo, in confronto alle non utilizzatrici di contraccettivi ormonali non variava: 2,3 (95% CI 1,7-3,1) durante il periodo 2001-2005 e 2,4 (95% CI 1,6-3,6) da giugno 2007 a giugno 2009. Al contrario, la stima per i contraccettivi orali con drospirenone e 30 µg di etinilestradiolo è risultata ridotta (non significativamente) da 4,7 (95% CI 3,9-5,7) nel periodo 2001-2005 a 4,1 (95% CI 3,2-5,3) durante il periodo 2007-2009, che può spiegare una riduzione dell'RR dopo giugno 2007. L'informazione sull'esposizione è risultata completa e utile per l'analisi, eliminando il *bias di recall*, comune negli studi caso-controllo ed i problemi di aggiornamento continuo dei dati sull'esposizione negli studi di coorte. Inoltre, gli autori hanno eliminato il problema del *left-censoring*, valutando l'utilizzo dei contraccettivi orali combinati per un periodo maggiore a 6 anni, prima dell'inizio dello studio. Sono stati ottenuti risultati consistenti dall'analisi di sensibilità sulle diverse linee di esposizione, diversi sotto-periodi e categorie di trattamento. Infine sono stati validati gli eventi di tromboembolismo venoso, collegando i dati individuali di diagnosi alla terapia anticoagulante. Questo studio presenta comunque alcuni limiti. Gli autori non hanno potuto valutare le predisposizioni familiari e l'indice di massa corporea. L'obesità è un fattore di rischio ben documentato di tromboembolismo venoso. La prescrizione preferenziale di contraccettivi orali con progestinici di terza generazione o drospirenone nelle

donne obese non risolve il rischio 2 volte maggiore di questi farmaci in confronto ai contraccettivi orali contenenti levonorgestrel, specialmente dopo il 2006.

Dopo aggiustamento per durata d'uso, le utilizzatrici di contraccettivi orali contenenti desogestrel, gestodene o drospirenone presentano un rischio due volte maggiore di sviluppare tromboembolismo venoso rispetto alle utilizzatrici di contraccettivi orali a base di levonorgestrel.

Hannaford ha commentato questo studio in un editoriale di accompagnamento. Un problema chiave di questo tipo di analisi è la qualità delle informazioni registrate, spesso inserite durante la pratica giornaliera in modo non adeguato. La registrazione delle informazioni in modo differente tra i vari gruppi di esposizione potrebbe essere correlata all'esito. Inoltre l'informazione sui potenziali confondenti è spesso assente e incompleta. I possibili fattori di confondimento dovrebbero essere sempre presi in considerazione nella interpretazione dei risultati di questa analisi.

I risultati permettono di concludere che contraccettivi orali contenenti desogestrel, gestodene o drospirenone si associano ad un rischio di tromboembolismo maggiore rispetto a quelli contenenti levonorgestrel. Molti medici sceglieranno di prescrivere un contraccettivo orale combinato contenente levonorgestrel per minimizzare il rischio di tromboembolismo venoso, ove possibile. Rimane comunque essenziale non esagerare il rischio: i contraccettivi hanno un profilo di sicurezza molto buono e possono conferire benefici importanti a lungo termine in relazione al cancro e alla mortalità

Conflitto di interessi: Lo studio è finanziato da Bayer Schering Pharma. Alcuni autori (compreso quello dell'editoriale) dichiarano di aver ricevuto compensi per attività di consulenza da aziende farmaceutiche titolari AIC di specialità medicinali a base di contraccettivi combinati.

Parole chiave: tromboembolismo venoso, contraccettivi orali combinati, studio di coorte

Riferimenti bibliografici

Lidergaard O et al. *Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9.* BMJ 2011;343:d6423

Hannaford PC. *The progestogen content of combined oral contraceptives and venous thromboembolic risk.* BMJ 2011;343:d6592.

Sicurezza e tollerabilità dell'aripirazolo per il trattamento dell'irritabilità in pazienti pediatrici affetti da disturbo autistico

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Il disturbo autistico è caratterizzato da alterazioni della socializzazione e della comunicazione, così come da comportamenti, attività o interessi limitati, ripetitivi e stereotipati. Possono essere inoltre presenti disturbi comportamentali quali aggressività verso gli altri, autolesionismo, scatti d'ira e rapidi cambiamenti d'umore. Il trattamento di questi sintomi comportamentali può comprendere un approccio combinato comportamentale e farmacologico, incluso l'utilizzo di antipsicotici atipici. La FDA ha approvato l'utilizzo di risperidone e aripirazolo per il trattamento dell'irritabilità associata a disturbo autistico nei pazienti pediatrici. Nel 2009, due studi della durata di 8 settimane, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, hanno dimostrato efficacia, sicurezza e tollerabilità a breve termine dell'aripirazolo, per il trattamento di bambini e adolescenti (6-17 anni) con irritabilità associata a disturbo autistico.

L'obiettivo dello studio è quello di valutare sicurezza e tollerabilità a lungo termine dell'aripirazolo nel trattamento dell'irritabilità associata a disturbo autistico, in pazienti di età compresa fra 6 e 17 anni.

Lo studio, della durata di 52 settimane, in aperto, è stato condotto in 53 centri degli Stati Uniti, in cui sono stati arruolati 353 pazienti (287 maschi e 66 femmine) fra settembre 2006 e giugno 2009. Sono stati inclusi sia pazienti che avevano portato a termine uno dei due *trial* precedenti della durata di 8 settimane, sia pazienti *de novo*. I criteri di inclusione degli studi precedenti erano: età compresa fra 6 e 17 anni; diagnosi di disordine autistico secondo il DSM-IV-TR, ulteriormente confermata dall'*Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R)*; presenza di uno o più dei seguenti gravi disturbi comportamentali: irritabilità, agitazione, autolesionismo; età mentale \geq a 18 mesi; punteggio \geq 4 al *Clinical Global Impressions-Severity of Illness scale* (CGI-S)** e \geq 18 all'*Aberrant Behavior Checklist irritability subscale* (ABC-I)*** allo *screening*. I pazienti *de novo* dovevano dimostrare la presenza o una storia pregressa di disturbi comportamentali, in trattamento con psicofarmaci; in quest'ultimi non era richiesto un punteggio minimo ABC-I o CGI-S ma era necessario che fossero in terapia non farmacologica stabile. Tutti i pazienti hanno iniziato la terapia con una dose di 2mg/die di aripiprazolo, incrementata ad intervalli di almeno 4 giorni, fino al raggiungimento della dose *target* di 5, 10 o 15 mg/die. In base alla tollerabilità, la dose poteva anche essere ridotta. Erano proibiti neurolettici a lunga durata d'azione, clonidina, guanfacina, guanabenz, carbamazepina e altri antipsicotici. Altri farmaci erano permessi purchè non ci fosse rischio di eventi avversi per l'interazione con aripiprazolo. I pazienti sono stati visitati al momento dell'arruolamento e poi alle settimane 1, 2, 4, 8, 14, 20, 26, 34, 42 e 52. In ognuna di queste visite sono stati monitorati gli eventi avversi, i segni vitali e il peso corporeo; gli esami di laboratorio, l'elettrocardiogramma e la valutazione dei sintomi extrapiramidali sono stati effettuati alla visita di *screening* e successivamente alle settimane 8, 26 e 52.

L'*end point* primario dello studio è stato la valutazione di sicurezza e tollerabilità a lungo termine dell'aripiprazolo in pazienti pediatriche affetti da disturbo autistico, tramite la misurazione dell'incidenza di eventi avversi e di eventi avversi gravi, compresi i sintomi extrapiramidali, del peso corporeo, degli indici metabolici, la valutazione dei segni vitali e l'esecuzione di ECG.

Dei 353 pazienti arruolati, 330 hanno iniziato il trattamento; di questi, 199 (60,3%) hanno completato le 52 settimane, con una dose media giornaliera di aripiprazolo all'ultima settimana di trattamento di 10,6 mg/dL (*range* 1,1-15,0). La dose media all'ultimo giorno di terapia per tutti i pazienti era di 9,6 mg/dL. Per l'analisi statistica i pazienti sono stati divisi in tre gruppi a seconda che avessero partecipato a uno dei due *trial* precedenti ricevendo aripiprazolo ($n = 174$, *prior aripiprazole*), placebo ($n = 70$, *prior placebo*), o che non avessero partecipato ($n = 86$, *pazienti de novo*). Tutti i parametri sono stati valutati utilizzando come riferimento di base l'inizio dello studio in aperto, tranne nel caso dei pazienti *prior aripiprazole* in cui i valori di peso, relativo z score, indici metabolici e livelli di prolattinemia sono stati confrontati con quelli antecedenti alla prima esposizione al farmaco, cioè precedenti l'inizio dello studio controllato da placebo. Gli eventi avversi che si sono manifestati durante lo studio precedente e ancora presenti non sono stati inclusi.

Il 64,2% dei pazienti era contemporaneamente in terapia con farmaci attivi sul SNC, più frequentemente analgesici e antipiretici (35,5%), ansiolitici (15,8%), psicostimolanti (15,8%) e antidepressivi (15,2%). Duecentottantasei pazienti (86,7%) hanno presentato un evento avverso, in particolare: incremento ponderale (23,0%), vomito (18,8%), rinofaringite (13,3%), aumento dell'appetito (13,0%), piressia (11,8%), infezioni del tratto respiratorio superiore (11,5%), insonnia (10,0%). Trentatré pazienti (10,0%) hanno interrotto la terapia a causa di un evento avverso: 9 pazienti *de novo* (10,5%), 10 pazienti del gruppo *prior placebo* (14,3%), 14 pazienti del gruppo *prior aripiprazole* (8%). L'evento avverso maggiormente rilevato ($>2\%$ dei pazienti) è stata l'aggressività (2,1%) e l'incremento ponderale (2,1%). Eventi avversi gravi sono stati rilevati per 9 pazienti (2,7%): 3 pazienti del gruppo *de novo* (3,5%), 1 paziente del gruppo *prior placebo* (1,4%) e 5 pazienti del gruppo *prior aripiprazole*. Il 27,9% dei pazienti aveva un peso corporeo al di sopra del 95^o percentile già all'arruolamento; l'incremento ponderale medio è stato di 6,3 kg ($n=322$). In seguito a trattamento con aripiprazolo per oltre 9 mesi ($n=220$), il cambiamento medio dello z score del peso corporeo è stato $0,33 \pm 0,50$ e il cambiamento medio dello z score del BMI è stato $0,31 \pm 0,74$. Fra i pazienti trattati per più di nove mesi, il 2% ha presentato alterazione significativa della glicemia, il 5% del colesterolo totale, il 7% del colesterolo LDL, il 30% di quello HDL, il 5% dei trigliceridi. L'aripiprazolo ha causato una riduzione della prolattina sierica in media di -6,3 ng/mL (la media al basale era 7,4 ng/mL), in seguito a un'esposizione superiore a 9 mesi.

Sintomi extrapiramidali sono stati presentati da 48 pazienti (14,5%), più comunemente tremore (3%), iperattività psicomotoria (2,7%), acatisia (2,4%), discinesia (2,4%). Nessuno ha riportato discinesia tardiva. La gravità dei sintomi extrapiramidali è stata valutata con tre scale⁺: la variazione media dei punteggi dal basale è stata rispettivamente di -0,3, 0,0 e 0,0. Nessun soggetto ha interrotto il trattamento a causa di anomalie nell'elettrocardiogramma o dei segni vitali. Un soggetto ha interrotto il trattamento a causa di un aumento delle transaminasi ≥ 3 volte il limite normale.

I risultati ottenuti in questo studio dimostrano che l'aripirazolo è generalmente ben tollerato. La percentuale di interruzione della terapia a causa di eventi avversi è stata più bassa nel gruppo precedentemente trattato con il farmaco. Il più comune evento avverso riportato è stato l'incremento ponderale, con un aumento medio dello z score del peso e del BMI di circa 0,3 deviazioni standard nei pazienti esposti al farmaco per almeno 9 mesi. Tuttavia, nei pazienti che continuano il trattamento, gli incrementi sembrano raggiungere un plateau. Gli autori sottolineano che un terzo dei pazienti aveva un peso corporeo elevato al basale, ad indicare che questi pazienti sono già a rischio di sovrappeso e l'incremento ponderale va attentamente monitorato. Dei 48 pazienti che hanno manifestato sintomi extrapiramidali, 15 hanno ricevuto un trattamento specifico, ma solo 6 hanno dovuto interrompere l'aripirazolo, a dimostrazione del fatto che, seppur frequenti, sono sintomi in genere tollerabili o gestibili. Anomalie dell'ECG sono state rare e non hanno portato all'interruzione della terapia, così come le alterazioni ematologiche, tranne nel caso del soggetto con incremento delle transaminasi. Gli autori stessi sottolineano che i risultati di questo studio sono interessanti, dato l'elevato numero di pazienti che è rimasto in terapia per tutte e 52 le settimane; tuttavia, essi stessi ammettono che non è stato valutato l'impatto sui parametri di sicurezza della rititolazione della dose nei pazienti che erano già in terapia stabile e della co-somministrazione di farmaci attivi sul SNC.

L'aripirazolo si è dimostrato generalmente sicuro e ben tollerato nel trattamento a lungo termine dell'irritabilità associata a disturbo autistico in pazienti pediatrici. L'incremento ponderale è un evento avverso comune e va attentamente monitorato.

Parole chiave: Aripirazolo; disturbo autistico; disturbo comportamentale.

Conflitti d'interesse: Lo studio è stato finanziato dalla Bristol-Myers Squibb. Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di diverse case farmaceutiche.

Riferimento Bibliografico

Marcus RN et al. Safety and Tolerability of Aripiprazole for Irritability in Pediatric Patients With Autistic Disorder: A 52-Week, Open-Label, Multicenter Study. *J Clin Psychiatry*. 2011 Sept; 72(9):1270-76.

In Italia, aripirazolo è approvato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti da 15 anni in avanti. È indicato per il trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale in pazienti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripirazolo.

*** Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)**

È un questionario che viene somministrato per confermare la diagnosi di disturbo autistico. Costituito da 93 voci, valuta 3 domini funzionali: 1) linguaggio/comunicazione; 2) interazioni sociali; 3) comportamenti e interessi ristretti, ripetitivi e stereotipati.

**** Clinical global impressions-Severity of Illness scale (CGI-S)**

È una scala per la valutazione della severità dei sintomi del paziente, in cui i punteggi sono: 0= non valutato; 1= normale, non malato; 2= borderline; 3= lievemente malato; 4= moderatamente malato; 5= marcatamente malato; 6= severamente malato; 7= fra i pazienti più malati.

***** Aberrant Behavior Checklist irritability subscale (ABC-I)**

È la prima delle 5 sottoscale in cui si divide l'Aberrant Behavior Checklist, scala comportamentale di 58 voci, sviluppata per misurare l'effetto di farmaci e altri interventi terapeutici, in pazienti con disabilità intellettiva da moderata a gravissima. Le altre 4 sottoscale sono: 2) letargia e ritiro sociale, 3) comportamento stereotipato, 4) iperattività e non compliance, 5) linguaggio inappropriato.

+Scale di valutazione dei sintomi extrapiramidali

Simpson-Angus Scale (SAS). È una scala a 10 items, focalizzati sulla rigidità piuttosto che sulla bradicinesia e non valutano la rigidità o il rallentamento soggettivi. I punteggi vanno da 0 a 4.

Barnes Akathisia Rating Scale (BARS). È una scala utilizzata per valutare presenza e severità dell'acatisia secondaria a trattamento farmacologico. Include sia una valutazione oggettiva che soggettiva, entrambe con punteggi da 0 a 3, oltre a una valutazione clinica globale dell'acatisia fatta su una scala da 0 a 5 in cui: 0=assente, 1=dubbia, 2=lieve, 3=moderata, 4=marcata, 5=severa.

Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). È la scala utilizzata per registrare la discinesia tardiva in pazienti che assumono antipsicotici. Formata da 12 items: da 1 a 4 valutano i movimenti orofacciali; da 5 a 7 la discinesia del tronco e delle estremità; da 8 a 10 la severità globale, giudicata dall'esaminatore, la consapevolezza del paziente e il distress associato; gli items 11 e 12 sono domande riguardanti problemi con la dentatura, perché questi possono portare a una diagnosi errata di discinesia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e rischio di stroke: una rassegna sistematica di studi osservazionali*

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Le sintesi degli studi interventistici e osservazionali pubblicati concludono che l'uso dei FANS, inibitori selettivi e non selettivi delle ciclossigenasi, aumenta il rischio di eventi cardiovascolari seri, compreso l'infarto acuto del miocardio, e che questo rischio varia per i diversi farmaci. A livello mondiale, lo *stroke* è una delle cause principali di morbidità e di mortalità. Qualsiasi eventuale aumento del rischio di *stroke*, benché piccolo, potrà avere quindi effetti sanitari importanti. Le evidenze derivanti dagli studi interventistici sull'effetto dei singoli FANS sul rischio di *stroke* sono tuttora limitate.

Effettuando una rassegna sistematica quantitativa degli studi osservazionali, questa analisi ha valutato le potenziali differenze negli effetti esercitati dai singoli FANS sul rischio di *stroke*.

Usando come chiavi di ricerca termini e argomenti medici relativi allo *stroke*, all'infarto del miocardio, allo scompenso cardiaco, alla disfunzione ventricolare sinistra, alla sindrome coronarica acuta, alla morte cardiaca improvvisa e ai singoli FANS, è stata effettuata una ricerca sistematica nella letteratura sugli eventi cardiovascolari reperibile nel *database* MedLine (PubMed). Le bibliografie degli articoli rilevanti sono state esaminate e usate come fonte aggiuntiva. Sono stati considerati eleggibili gli studi osservazionali di coorte o caso-controllo pubblicati in lingua inglese tra il 1 gennaio 1990 e il 30 novembre 2008 su riviste *peer-reviewed*. I *report* parziali (le lettere, i commenti e gli *abstract*), gli studi osservazionali non-comparativi e quelli inappropriati per gli *end-point* valutati o per le esposizioni ai farmaci sono stati esclusi. Sono stati inclusi gli studi che, confrontando il rischio di *stroke* ischemico e/o emorragico acuto tra i non utilizzatori e gli utilizzatori di specifici FANS, hanno riportato misure di associazione. La qualità degli studi è stata quantificata attribuendo loro un punteggio secondo la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)**. Per i casi incidenti e ricorrenti combinati, per i soli casi incidenti, per gli utilizzatori prevalenti e nuovi di ciascun FANS e solo per i nuovi utilizzatori è stata condotta un'analisi prespecificata dei dati riportati negli studi e sono stati ricavati valori cumulati di *relative risk* (RR) per l'insieme degli *stroke* e per lo *stroke* ischemico. L'applicazione dei criteri di esclusione ai 3.193 articoli inizialmente identificati ha portato alla selezione di 6 studi su popolazioni in Europa e negli USA: 4 studi di coorte e 2 caso-controllo *nested* (oltre 14.375 eventi di cui 10.163 *stroke* ischemici, 1.403 emorragici, compresa l'emorragia intracerebrale o subaracnoidea, e 273 non specificati). Cinque studi hanno utilizzato dati ricavati da *database* elettronici. Uno studio prospettico di coorte su anziani è stato integrato con dati elettronici sulla dispensazione dei farmaci e sulle dimissioni ospedaliere. Due studi hanno esaminato le diagnosi di pazienti sia ricoverati che esterni. Due studi sono stati ristretti allo *stroke* ischemico, 4 hanno incluso anche quello emorragico. Nell'insieme, 4 studi hanno riportato stime per lo *stroke* ischemico. Quattro studi hanno ristretto l'analisi agli eventi incidenti. Il naprossene, l'ibuprofene, il diclofenac, il celecoxib e il rofecoxib[#] sono stati i farmaci maggiormente valutati. L'uso corrente dei farmaci è stato riferito a una data indice oppure a una finestra temporale di durata variabile precedente la

data indice. Sono state riportate scarse informazioni sulla dose, sulla durata e sull'uso dell'aspirina. A 4 studi è stato attribuito il massimo punteggio NOS per la selezione dei soggetti. A tutti gli studi è stato attribuito il massimo punteggio NOS per la confrontabilità, per l'accertamento degli *outcome* (studi di coorte) o dell'esposizione (studi caso-controllo).

La metanalisi ha rilevato eterogeneità tra gli studi negli effetti esercitati da i singoli FANS, fatta eccezione per il diclofenac. Questa eterogeneità è stata più bassa nell'analisi dell'incidenza dello *stroke* e i valori cumulati del RR sono stati 1,64 (IC95%: 1,15-2,23; 3 studi) per il rofecoxib, 1,27 (IC95%: 1,08-1,48; 4 studi) per il diclofenac, 1,14 (0,76-1,69; 4 studi) per il naprossene e 1,10 (IC95%: 0,89-1,36; 4 studi) per l'ibuprofene. Meno di 3 studi hanno riportato stime di rischio per il celecoxib (2 studi, RR cumulato 1,04 [0,90-1,21]), per l'indometacina (2 studi, 1,25 [0,94-1,68]), per il valdecoxib[#] (1 studio, 1,41 [1,04-1,91]) e per l'etoricoxib (1 studio, 2,38 [1,10-5,13]). I valori cumulati del RR per lo *stroke* ischemico sono stati 1,82 (1,09-3,04) per il rofecoxib, 1,20 (0,99-1,45) per il diclofenac, 1,10 (0,95-1,27) per l'ibuprofene e 1,05 (0,71-1,55) per il naprossene.

Andersohn et al., (*Stroke* 2006;37:1725-1730) hanno riportato che rispetto al non uso di FANS, un rischio maggiore si associa all'uso della dose più alta di rofecoxib (OR per dosi <25 mg/die o ≥25 mg/die, rispettivamente, 1,57 [1,14-2,15] e 2,00 [1,41-2,84]), di etoricoxib (per dosi ≤60 mg/die o >60 mg/die, rispettivamente, 1,57 [1,14-2,15] e 2,00 [1,41-2,84]), ma non di celecoxib (per dosi ≤200 mg/die o >200 mg/die, rispettivamente, 0,97 [0,71-1,32] e 1,20 [0,46-3,11]). Roumie et al., (*Stroke* 2008;39:2037-2045) non hanno rilevato alcuna relazione tra il rischio di *stroke* e la dose assunta di celecoxib, di ibuprofene, di naprossene, di diclofenac o di indometacina, mentre hanno osservato più eventi tra gli utilizzatori di basse dosi di rofecoxib (OR per dosi <37,5 mg/die o ≥37,5 mg/die, rispettivamente, 1,35 [1,12-1,62] e 0,78 [0,42-1,45]) o di valdecoxib (per dosi <15 mg/die o ≥15 mg/die, rispettivamente, 1,73 [1,16-2,57] e 1,12 [0,72-1,78]).

L'uso a breve o a lungo termine di rofecoxib è stato comunque associato a un maggior rischio di *stroke*, con valori più elevati per quello a lungo termine (OR per periodi <3, 3-12 o ≥12 mesi rispettivamente, 1,56 [1,09-2,24], 1,63 [1,11-2,40] e 2,52 [1,51-4,21]). Analogamente, un aumento del rischio di *stroke* è stato riportato anche per l'uso a breve o a lungo termine di valdecoxib (OR per periodi <3 o 3-12 mesi rispettivamente, 1,80 [0,63-5,13] e 4,86 [1,44-16,32]) o di etoricoxib (OR per periodi <3 o ≥3 mesi rispettivamente, 1,35 [0,89-2,05] e 1,50 [0,97-2,31]), mentre una relazione opposta è stata riportata per l'uso del celecoxib (OR per periodi <3, 3-12 o ≥12 mesi rispettivamente, 1,20 [0,81-1,80], 1,12 [0,69-1,81] e 0,61 [0,23-1,60]). Uno studio ha rilevato valori di RR per ciascun FANS leggermente più alti per i nuovi utilizzatori, rispetto a tutti gli utilizzatori.

I risultati di questa metanalisi suggeriscono che l'effetto sul rischio di *stroke* è variabile tra i singoli FANS. Rispetto al non uso di FANS, l'uso di rofecoxib o di diclofenac si associa a un rischio aumentato di *stroke*.

Il rischio di *stroke* ischemico associato all'uso dei FANS rilevato da questa metanalisi è quindi quantitativamente simile a quello riportato in precedenza per l'infarto acuto del miocardio. Gli autori fanno osservare che questi risultati sono coerenti con l'ipotesi meccanicistica secondo cui in presenza di una insufficiente diminuzione dell'attività COX-1 piastrinica (<95%), l'estensione della inibizione della sintesi COX-2 dipendente della prostaciclina sarebbe un determinante indipendente e cruciale del rischio trombotico associato ai singoli FANS. Infine, sottolineano che sono necessari altri studi per stabilire il rischio di *stroke* associato all'uso dei FANS, in particolare indirizzati a chiarire aspetti quali la dose-dipendenza, la tempo-dipendenza, l'interazione con altri farmaci (ad es., l'aspirina), l'effetto su ciascun sottotipo di *stroke* e il ruolo di altri potenziali fattori di confondimento.

Parole chiave: farmaci antinfiammatori non steroidei, *stroke*, metanalisi.

Conflitto d'interesse: Alcuni autori dichiarano di essere dipendenti o di aver collaborato con aziende farmaceutiche produttrici o che sviluppano FANS.

Riferimento bibliografico:

Varas-Lorenzo C, et al., Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2011 Oct 3. doi: 10.1002/pds.2227 [Epub ahead of print].

* Il 21 ottobre 2011 l'EMA ha sta esaminando gli ultimi dati disponibili sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS non selettivi per chiarire se è necessario aggiornare il parere emesso nel 2006. I FANS sono stati oggetto di numerose revisioni europee relativamente alla sicurezza gastrointestinale e cardiovascolare e alla comparsa di gravi reazioni cutanee. Nel 2006, con l'esito dell'ultima revisione sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS non selettivi, l'EMA concludeva che il rapporto beneficio/rischio complessivo rimaneva positivo, ma che la possibilità di un lieve aumentato rischio di eventi trombotici, come attacchi di cuore o ictus con i FANS non selettivi non poteva essere escluso. Questo era particolarmente notato quando i FANS venivano utilizzati ad alti dosaggi e per il trattamento a lungo termine.

** La scala Newcastle Ottawa è stata sviluppata per valutare la qualità degli studi non randomizzati, esaminando diversi aspetti, quali, per esempio, il disegno, i contenuti e la facilità di interpretazione, al fine di raccogliere al meglio i risultati della meta-analisi

Il 30 settembre 2004, la casa farmaceutica Merck Sharp & Dohme ha comunicato il ritiro volontario dal mercato mondiale dei medicinali a base di rofecoxib, a causa di un aumento del rischio di eventi cardiovascolari gravi. L' 11 aprile 2005, la Pfizer ha comunicato la propria decisione di sospendere volontariamente in tutta Europa il valdecoxib, a causa dei dati insufficienti sul profilo di sicurezza e per la segnalazione di eventi avversi cutanei gravi.

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 Brescia) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Francesca Groppa (università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania) Dott.ssa Liberata Sportiello Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



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.