



Newsletter numero 159 del 15.01.2015

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

- Valutazione dell'evidenza derivante da studi osservazionali relativamente al rischio di eventi cardiovascolari fatali e non-fatali in seguito a somministrazione di terapia anti-androgena per il trattamento del tumore prostatico: una meta-analisi
- Insorgenza di cancro e fratture ossee nel follow-up dello studio RECORD
- Differenze correlate all'età nelle segnalazioni di danno epatico da farmaci: estrazione di dati dal database WHO sulla sicurezza
- Citisina versus nicotina per la cessazione della dipendenza dal fumo
- Un modello di studio per rispondere ai segnali di sicurezza relativi ai vaccini durante la pandemia influenzale
- Soppressione ovarica adiuvante in carcinoma mammario in premenopausa

Valutazione dell'evidenza derivante da studi osservazionali relativamente al rischio di eventi cardiovascolari fatali e non-fatali in seguito a somministrazione di terapia anti-androgena per il trattamento del tumore prostatico: una meta-analisi*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

E' dibattuto se la somministrazione di farmaci o pratiche che comportano deprivazione androgenica (ADT) causano danni all'apparato cardiovascolare. I farmaci più utilizzati per ottenere AT sono gli agonisti analoghi all'ormone che stimola la liberazione di gonadotropine (GnRH). Altri trattamenti prevedono l'orchietomia, l'uso di antagonisti GnRH, di estrogeni o di anti-androgeni. Numerose meta-analisi hanno già valutato il danno cardiovascolare correlato ad ADT, desumendolo da studi randomizzati e controllati. Molte di queste meta-analisi non hanno mostrato un aumentata mortalità cardiovascolare in questa popolazione. D'altra parte, gli autori di questi studi non hanno potuto stratificare la popolazione in base alle co-morbidità cardiache alla baseline.

Contrariamente ai dati derivanti dagli studi randomizzati e controllati, in numerosi studi osservazionali è stato descritto un aumentato rischio cardiovascolare derivante da ADT. Mentre negli studi randomizzati e controllati è descritta solo la mortalità cardiovascolare, negli studi osservazionali è possibile valutare anche il danno cardiovascolare non fatale. Inoltre gli studi clinici randomizzati e controllati tendono a includere pazienti con meno co-morbidità rispetto alla popolazione generale e il danno cardiovascolare conseguente ad ADT sembra essere rilevante in pazienti con danno cardiovascolare preesistente.

Scopo di questa meta-analisi è stato quello di valutare il rischio cardiovascolare da deprivazione androgenica (ADT) in pazienti con tumore alla prostata. Lo studio è nuovo perché valuta esclusivamente gli studi osservazionali per ovviare alcuni limiti degli studi randomizzati e controllati (cioè selezione della popolazione più sana rispetto alla popolazione trattata nella pratica clinica e valutazione esclusiva della mortalità cardiovascolare).

In seguito all'interrogazione delle banche dati PubMed e Embase sono stati trovati, rispettivamente, 108 e 279 articoli di potenziale interesse. Da questi ne sono stati selezionati 25 attraverso la lettura dell'abstract e, applicando i criteri di inclusione, sono stati selezionati 8 articoli più un "erratum" relativo ad uno di essi. Criteri di inclusione sono stati: la pubblicazione relativa a studi epidemiologici/osservazionali che avevano misurato il danno derivante da ADT, gruppi di riferimento chiaramente individuati, danno cardiovascolare fatale e non-fatale valutato tra i risultati, eventi cardiovascolari definiti chiaramente. Gli studi dovevano riguardare uomini con tumore alla prostata, lo stadio della malattia era chiaramente definito e il tipo di ADT era specificato.

Nei pazienti trattati con agonisti GnRH il rischio cardiovascolare di qualsiasi tipo ha mostrato un RR di 1,38 (95% CI 1,29-1,48) rispetto ai pazienti con tumore prostatico non trattati. Il dato è stato confermato anche eliminando uno qualsiasi degli studi considerati (remove-one analysis). Sempre nei pazienti trattati con agonisti GnRH il rischio di ischemia cardiaca ha mostrato un RR di 1,39 (95% CI 1,26-1,54) rispetto ai pazienti con tumore prostatico non trattati. Eliminando 3 studi che avevano analizzato il rischio cardiovascolare fatale e non-fatale combinato, RR è rimasto simile (1,38, 95% CI 1,27-1,50). Sempre senza considerare questi 3 studi, RR per ischemia cardiaca non fatale è risultata uguale a 1,44 (95% CI 1,36-1,54). L'analisi dei sottogruppi per anno di pubblicazione e per regione valutata hanno dato i seguenti risultati: negli studi pubblicati prima del 2010, RR cardiovascolare non-fatale è risultato uguale a 1,31 (95% CI 1,20-1,41) e negli studi pubblicati dopo il 2010, RR è risultato uguale a 1,44 (95% CI 1,30-1,59); negli studi effettuati negli Stati Uniti, RR cardiovascolare non-fatale è risultato uguale a 1,41 (95% CI 1,27-1,56) e negli studi effettuati in Europa, RR è risultato uguale a 1,36 (95% CI 1,23-1,51).

Per quanto riguarda i fattori confondenti è stato prima di tutto valutato il diabete. Gli autori hanno arbitrariamente assunto che la frequenza di diabete fosse due volte superiore nei pazienti trattati con ADT (30%) che in quelli non trattati con ADT (15%). Anche facendo questa ammissione, l'associazione tra ADT e rischio cardiovascolare è rimasta statisticamente significativa (RR 1,22, 95% CI, 1,14-1,31). Anche ammettendo una frequenza di diabete tripla nei pazienti trattati con ADT, il rischio cardiovascolare da ADT è rimasto statisticamente significativo (RR 1,09, 95% CI, 1,02-1,17). Gli autori hanno anche considerato lo stato di

fumatore e hanno arbitrariamente assunto che la frequenza dei fumatori fosse doppia nei pazienti trattati con ADT (30%) che in quelli non trattati con ADT (15%). Anche facendo questa ammissione, l'associazione tra ADT e rischio cardiovascolare è rimasta statisticamente significativa (RR 1,26, 95% CI, 1,18-1,36). Al contrario, ammettendo una frequenza tripla, il rischio ha perso la significatività.

Il risultato relativamente al rischio cardiovascolare non-fatale in seguito agli altri tipi di ADT è risultato significativo: RR 1,44 (95% CI 1,28-1,62) per l'orchietomia e RR 1,21 (95% CI 1,07-1,37) per gli anti-androgeni.

L'associazione tra l'uso degli agonisti GnRH e l'infarto del miocardio non-fatale e fatale è ancora più elevata: 1,57 (95% CI 1,26-1,94) e 1,51 (95% CI 1,24-1,84), rispettivamente.

La morbilità e la mortalità conseguente ad ADT in uomini con tumore alla prostata è stata oggetto di numerose review e meta-analisi. Una recente analisi di tutti gli studi randomizzati e controllati, dove, comunque, il rischio cardiovascolare non era tra gli end-point, ha dimostrato che il trattamento ADT è associato con un infarto più precoce in pazienti con più di 65 anni e, se il trattamento si prolunga per più di 6 mesi, anche in quelli con meno di 65 anni. Un'altra meta-analisi su studi randomizzati e controllati ha dimostrato che il trattamento ADT è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente per pazienti con malattie cardiovascolari pre-esistenti. D'altra parte, un'altra meta-analisi sempre su studi randomizzati e controllati ha concluso che il trattamento ADT non aumenta il rischio di eventi cardiovascolari mortali. Questa conclusione diversa da quanto dimostrato con questa meta-analisi, potrebbe essere dovuta alla differenza tra la popolazione degli studi clinici controllati e randomizzati e la popolazione dei pazienti visti sul territorio, meno sani e più anziani.

L'aumentato rischio cardiovascolare conseguente ad ADT può essere spiegato da meccanismi diretti e indiretti. Il meccanismo indiretto più rilevante consisterebbe ovviamente nella diminuzione dei livelli di testosterone che peggiorano il quadro lipidico e aumentano i livelli d'insulina favorendo l'insorgenza della sindrome metabolica. Inoltre, il testosterone avrebbe un effetto protettivo rispetto allo sviluppo delle placche ateromatose. Infatti, livelli normali di testosterone diminuiscono il rischio di eventi cardiovascolari. Vi sarebbe poi un effetto diretto sul sistema immunitario e, in particolare, sui linfociti T. Infatti, gli agonisti GnRH ma non gli antagonisti, stimolano la proliferazione dei linfociti T. Questo dato potrebbe spiegare il fatto che altri tipi di ADT sembrano avere meno effetti cardiovascolari degli agonisti GnRH. Uno studio ha dimostrato che l'infarto del miocardio e lo stroke sono associati positivamente con l'utilizzo di agonisti GnRH ma non con l'orchietomia. La dimostrazione che il recettore per GnRH è espresso dai cardiomiociti umani e che gli agonisti GnRH comportano cambi nella contrattilità dei cardiomiociti di ratto potrebbero spiegare questa l'osservazione clinica.

Un limite importante degli studi osservazionali è la possibilità che siano presenti bias dovuti alla selezione dei pazienti sottoposti a trattamento. In particolare, gli autori non hanno potuto valutare la frequenza dei pazienti con disturbi cardiovascolari pre-esistenti. Studi futuri dovrebbero inserire analisi che focalizzino sottogruppi di pazienti, tra cui quelli con disturbi cardiovascolari pre-esistenti. Un altro limite di questa meta-analisi è che non è stato possibile sapere quando e per quanto tempo il trattamento ADT è stato somministrato.

In conclusione, la meta-analisi di 8 studi osservazionali dimostra che in pazienti con tumore alla prostata trattati con terapia anti-androgenica aumenta il rischio cardiovascolare fatale e non-fatale.

Conflitti di interesse: Due autori sono impiegati della Ferring Pharmaceuticals, Copenhagen. Un autore è membro di un "safety board" esterno per Degarelix.

Parole chiave: terapia anti-androgena, rischio cardiovascolare, meta-analisi

Riferimenti bibliografici

Bosco C et al. Quantifying Observational Evidence for Risk of Fatal and Nonfatal Cardiovascular Disease Following Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Meta-analysis. Eur Urol 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.039>.

Insorgenza di cancro e fratture ossee nel follow-up dello studio RECORD

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Studi su roditori hanno riportato dati secondo i quali nuovi agonisti dei *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) possano essere cancerogeni. Questo ha fatto sorgere dubbi riguardo la sicurezza dei due agonisti PPAR γ in commercio, il rosiglitazone ed il pioglitazone. Tuttavia dati preclinici, compresi studi a lungo termine di carcinogenesi nei roditori e numerosi dati *post-marketing* non supportano la conclusione che il rosiglitazone aumenti il rischio di cancro. Allo stesso modo due vasti studi clinici (ADOPT e RECORD) non hanno riportato differenza nell'insorgenza di tumori tra i pazienti trattati con rosiglitazone o con sulfoniluree/metformina. Nel trial ADOPT è stato identificato un aumento dell'incidenza di fratture ossee periferiche in donne che assumevano rosiglitazone. Questo dato è stato in seguito confermato nello studio RECORD e anche per il pioglitazone.

Lo studio RECORD è stato progettato per valutare i rischi cardiovascolari del rosiglitazone, ma ha anche considerato altre valutazioni sulla sicurezza.

Un periodo di *follow-up* di 4 anni è stato aggiunto alla fine dello studio principale, al fine di confrontare l'incidenza di cancro e di fratture ossee in seguito al trattamento originariamente assegnato (rosiglitazone in combinazione con sulfonilurea o metformina, o metformina in combinazione con sulfonilurea). Qui sono riportati i risultati del *follow-up* dello studio RECORD principale per insorgenza di tumori e fratture ossee.

RECORD è stato un trial prospettico, randomizzato, multicentrico in cui sono stati comparati gli effetti del rosiglitazone in aggiunta a metformina o sulfoniluree usando pazienti trattati unicamente con metformina e sulfoniluree come gruppo di controllo.

4458 persone con diabete di tipo 2 in monoterapia con metformina o sulfoniluree (HbA_{1c} \geq 7.0–9.0%, \geq 53–75 mmol/mol) hanno partecipato allo studio; ai pazienti trattati con metformina è stato aggiunto, in modo casuale, il trattamento con rosiglitazone o sulfoniluree; ai pazienti in cura con sulfoniluree è stato associato, con lo stesso criterio, il trattamento con rosiglitazone o metformina. Lo studio aveva un disegno *open-label*, e il suo obiettivo è stato quello di valutare la non inferiorità di combinazione del rosiglitazone alla metformina/sulfoniluree per esiti cardiovascolari; l'*endpoint* primario è stato il tempo di prima ospedalizzazione o morte per cause cardiovascolari, compresa l'insufficienza cardiaca.

Alla fine dello studio RECORD principale, i partecipanti sono stati invitati a prendere parte ad un *follow-up* di 4 anni, al fine di monitorare l'insorgenza di tumori e fratture ossee. L'analisi statistica utilizzata è stata un'analisi *intent to treat*.

L'insorgenza di tumori maligni è stata segnalata in 179 pazienti (8.1%) nel gruppo rosiglitazone e in 195 pazienti (8,8%) nel gruppo metformina/sulfoniluree, con un rischio relativo di 0.92 (95% CI 0.76-1.12). Il rischio relativo è stato lo stesso confrontando rosiglitazone e sulfonilurea in pazienti già trattati con metformina (0.92, 95% CI 0.70-1.21) e confrontando rosiglitazone e metformina in pazienti già trattati con sulfoniluree (0.92, 95% CI 0.70-1.22). I tumori più comuni riscontrati in tutto lo studio RECORD sono stati il cancro colon-rettale, il cancro alla prostata, il cancro al seno, il cancro al polmone e il cancro non-melanoma della pelle. Il tumore è stato segnalato dallo studio come causa della morte in 131 pazienti, 59 (2.7%) nel gruppo rosiglitazone, e 72 (3.2%) nel gruppo metformina/sulfoniluree.

Più pazienti nel gruppo rosiglitazone hanno subito fratture ossee rispetto al gruppo di controllo. I siti che più frequentemente hanno subito una frattura in entrambi i gruppi sono stati l'arto superiore e l'arto inferiore distale, e più fratture si sono verificate nel gruppo rosiglitazone rispetto al metformina/sulfoniluree per entrambi i siti.

Fratture ossee ad anca, bacino, femore, e vertebre sono state identificate come fratture potenzialmente ad alta morbilità. L'incidenza complessiva di tali fratture è stata dell'1,4% (31 pazienti) in entrambi i gruppi di trattamento con incidenza circa due volte maggiore nelle donne, ma nessuna differenza tra i gruppi di trattamento (RR 1.01; 95% CI 0.61-1.65). L'incidenza complessiva di fratture a parte superiore del braccio, mano o piede è risultata più alta nel gruppo rosiglitazone (86, 3.9%) rispetto al gruppo metformina/sulfoniluree (46, 2.1%), con un rischio relativo di 1.87 (1.32-2.67).

I dati del follow-up di 4 anni, in combinazione con i dati principali dello studio RECORD, non suggeriscono un aumento del rischio di insorgenza di tumori in pazienti trattati in combinazione con rosiglitazone rispetto a pazienti trattati unicamente con metformina/sulfoniluree. Nonostante il rosiglitazone sia associato ad un aumentato rischio di fratture ossee periferiche nelle donne, e probabilmente negli uomini, i dati combinati non suggeriscono un aumento di fratture potenzialmente ad alta morbilità (anca, bacino, femore, e della colonna vertebrale).

Parole chiave: Rosiglitazone, tumore, fratture ossee.

Conflitto di interessi: Nigel Jones e Paula Curtis sono dipendenti di GlaxoSmithKline. Philip Home, o istituzioni con cui è collegato, ricevono finanziamenti dalla maggior parte dei produttori di prodotti ipoglicemizzanti per la sua consulenza, ricerca, o attività di docenza, tra cui GlaxoSmithKline e Takeda. Tutti gli autori sono stati coinvolti nella progettazione dello studio, hanno avuto accesso ai dati, e sono stati in grado di controllare le sue analisi. Tutti gli autori hanno partecipato alla scrittura e revisione del rapporto.

Riferimenti bibliografici:

Jones NP, Curtis PS, Home PD., *Cancer and bone fractures in observational follow-up of the RECORD study*. Acta Diabetol. 2014 Dec.

Differenze correlate all'età nelle segnalazioni di danno epatico da farmaci: estrazione di dati dal database WHO sulla sicurezza

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Negli Stati Uniti, il danno epatico farmaco-indotto è la principale causa di morte per insufficienza epatica acuta negli adulti. Gli anziani (60 anni e oltre) mostrano outcome generalmente simili ai giovani adulti. Al contrario, i bambini con insufficienza epatica acuta indotta da farmaci possono mostrare risultati molto più scarsi rispetto agli adulti, con una mortalità ad un anno dal trapianto di fegato del 73% per insufficienza epatica indotta da antiepilettici. L'insufficienza epatica acuta farmaco-indotta rappresenta solo il 20% degli eventi di insufficienza epatica acuta nei bambini e gli eventi epatici rappresentano solo l'1% degli eventi avversi pediatrici segnalati a livello globale. In generale, gli eventi avversi gravi rappresentano il 3-6% dei ricoveri. Il paziente medio ambulatoriale Medicare consuma 4 farmaci o più al giorno, e la maggior parte (63%) è sottoposto a politerapia e ciò contribuisce allo sviluppo di reazioni avverse. Gli anziani (≥ 65 anni) rappresentano il 13% della popolazione degli Stati Uniti e contribuiscono per circa 1/3 segnalazioni di reazioni avverse gravi. La popolazione anziana degli Stati Uniti sta crescendo rapidamente e raddoppierà entro il 2050 pertanto la valutazione ed il riconoscimento dei fattori di rischio per danno epatico indotto dai farmaci in questa popolazione vulnerabile è di primaria importanza. Oltre all'età, altri fattori specifici influenzano il danno epatico indotto dai farmaci. Ad esempio, la maggior parte dei farmaci che causano danno epatico vengono somministrati ad alte dosi giornaliere e subiscono un metabolismo epatico significativo. Inoltre, la maggior parte dei farmaci ($\geq 85\%$) ad elevata dose giornaliera (>100 mg) e con alta lipofilia (coefficiente di ripartizione ottanolo / acqua, o $\log P \geq 3$) sono significativamente con epatotossicità. L'età e lo sviluppo influenzano il metabolismo dei farmaci, l'infiammazione e rigenerazione. I bambini mostrano cambiamenti legati all'età nell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione. La massa del fegato, la rigenerazione, e il flusso sanguigno epatico diminuiscono con l'invecchiamento, con conseguente minore effetto di primo passaggio epatico negli anziani, anche se l'attività degli enzimi più di Fase I e II risultano inalterati dall'invecchiamento.

A causa di questi cambiamenti fisiologici legati all'invecchiamento, i farmaci ad elevata lipofilia, con elevato effetto di primo passaggio, quelli sottoposti ad escrezione biliare o che causano danno autoimmune, possono più comunemente causare epatotossicità negli anziani. Per ridurre al minimo il rischio di danno epatico grave e imprevedibile in popolazioni vulnerabili, è essenziale comprendere meglio la sensibilità e le manifestazioni di danno epatico indotto da farmaci specifici per l'età.

Per valutare l'impatto dell'età sulla frequenza di eventi epatici sono state analizzate le relazioni WHO sulla sicurezza di 236 farmaci associati a epatotossicità. I farmaci associati con una elevata frequenza di segnalazioni in un determinato gruppo di età sono stati ulteriormente analizzati riguardo proprietà fisico-chimiche, dose giornaliera o altre caratteristiche al fine di generare ipotesi riguardanti una suscettibilità età-specifica.

È stata condotta un'analisi di data mining di un ampio database di sicurezza globale, VigiBase™ per caratterizzare le differenze legate all'età nella frequenza di eventi epatici e dei suoi fenotipi clinici. Sono stati determinati i rapporti di frequenza delle segnalazioni per una coppia di eventi, rispetto a tutti gli altri farmaci e gli eventi nel database (relativo rapporto di segnalazione). Le stime età-specifiche sono state calcolate in base ai gruppi di età: bambini (0-17 anni), adulti (18-64 anni) e anziani (65 anni o più). Applicando una statistica bayesiana, la frequenza delle segnalazioni relative ad eventi epatici è stata convertita in media geometrica empirica bayesiana (EBGM) del relativo rapporto di comunicazione con un intervallo di confidenza del 90% per 3 diversi gruppi di età. Se non era disponibile nessuna informazione di età i casi sono stati esclusi. I valori EBGM dimostrano la forza dell'associazione del farmaco e la coppia degli eventi avversi. Un EBGM ≥ 2 per una combinazione di eventi avversi farmaco è considerato a livello internazionale come un frequenza di segnalazione significativamente aumentata (un'associazione positiva tra il farmaco e l'evento avverso).

Per esaminare la frequenza di segnalazione di eventi epatici da differenti fenotipi clinici, l'EBGM e l'intervallo di confidenza del 90% sono stati calcolati utilizzando 4 termini specifici per eventi epatici, tra cui insufficienza epatica acuta e un termine globale di danno epatico precedentemente utilizzato in un'analisi Vigibase™.

236 farmaci con una causalità provata per danno epatico ed una maggiore frequenza di segnalazioni sono stati valutati in questo studio. I farmaci in studio sono stati definiti sulla base dei seguenti criteri: (1) inclusione nella lista unificata dei farmaci associati a epatotossicità, (2) riportati nel VigiBase™ con i codici degli eventi epatici e (3) associati ad un aumento della frequenza di segnalazione di eventi epatici (definita come EBGM pari o superiore a 2).

Sono state confrontate la frequenza di eventi epatici tra i diversi gruppi di età e i farmaci analizzati associati ad un aumentato rischio di eventi epatici negli specifici gruppi di età. I farmaci identificati sono stati ulteriormente analizzati per: dose giornaliera; lipofilia, emivita plasmatica; interazioni col trasportatore; metabolismo, inibizione del metabolismo, produzione di metaboliti reattivi o addotti con glutazione; insufficienza mitocondriale (in vitro o in vivo); polimorfismi genetici associati a epatotossicità o alterato metabolismo; differenze legate all'età nella clearance; escrezione biliare, ipersensibilità o altre caratteristiche per fascia di età.

Sono stati analizzati 1813187 casi di eventi relativi ai 236 farmaci in esame: 150782 casi (9%) riguardavano eventi epatici. Nel 16% di questi casi mancavano le informazioni sull'età e sono stati esclusi dall'analisi, lasciando 126.875 casi per la valutazione.

Complessivamente, le fasce di età 0-17, 18-64, e 65 anni o più vecchi comprendevano il 6%, il 62%, e il 32% delle segnalazioni di eventi epatici, rispettivamente. L'insufficienza epatica acuta (12%) e il danno epatocellulare (82%) sono stati più frequenti tra i bambini rispetto agli adulti (8%) e agli anziani (6%) ($p < 0,001$), mentre le segnalazioni di lesione colestatica sono risultate più frequenti tra gli anziani (33%, $p < 0,00001$). La potenzialità di causare disfunzione mitocondriale era più diffuso tra i farmaci pediatrici mentre l'alta lipofilia e l'escrezione biliare erano più comuni tra i farmaci associati a una maggiore frequenza di segnalazione negli anziani.

Confrontando la frequenza delle segnalazione di eventi epatici tra i gruppi di età, 10 farmaci sono stati associati con una frequenza di segnalazioni di eventi epatici significativamente maggiore tra gli anziani, tra cui: antibiotici (amoxicillina/ acido clavulanico, flucloxacillina, acido fusidico, roxitromicina e terapia di combinazione soniazide, pirazinamide e rifampicina), steroidi (ciproterone e danazolo), e altri (clorpromazina, carbimazolo, e nimesulide). Rispetto agli adulti e agli anziani, 29 farmaci con una frequenza di segnalazioni di eventi epatici significativamente maggiore nei bambini, tra cui: farmaci antiretrovirali (abacavir, indinavir, ritonavir, e zidovudina), agenti del SNC (pemolina e acido valproico), antimetaboliti (metotrexato e mercaptopurina), e gli antibiotici (oxacillina e minociclina).

Un'alta dose giornaliera (>100 mg) era presente nella maggior parte dei farmaci identificati (87%), con una prevalenza superiore di quella normalmente riportata (<32%) di questa dose

giornaliera tra i 230 farmaci più comunemente utilizzati negli Stati Uniti ($p < 0,0001$). La prevalenza di elevata dose giornaliera è risultata simile tra anziani e bambini (90% vs 86%, rispettivamente). Tra i diversi gruppi di età, la maggior parte dei farmaci vanno incontro a metabolismo epatico.

Per quanto riguarda le proprietà fisico-chimiche, farmaci associati con una maggiore frequenza di segnalazione pediatrica avevano la tendenza ad essere associati a disfunzione mitocondriale rispetto ai farmaci associati con una frequenza di segnalazioni superiore negli anziani (59% vs. 20%, $p = 0,06$). D'altra parte, i farmaci associati con una frequenza di segnalazioni superiore negli anziani presentavano maggiore lipofilia ($\log P \geq 3$), rispetto ai farmaci associati con una maggiore frequenza di segnalazione pediatrica (50% vs. 21%). Altre differenze notevoli (ma non statisticamente significative) sono state evidenziate nell'escrezione biliare e nell'inibizione della pompa che esporta i sali biliari più comunemente con farmaci associati con una frequenza segnalazione più alta negli anziani rispetto ai ragazzi (70% vs. 45%, 30% vs. 14%, rispettivamente). Nessuna differenza è stata riportata nell'ipersensibilità, nell'inibizione metabolica, o sulle proteine di resistenza multifarmaco 2,3,4.

Nel dataset globale VigiBase™ sono state evidenziate differenze fenotipo-specifiche nella frequenza di segnalazione di eventi epatici tra i diversi gruppi di età, con report di insufficienza epatica più acuta e danno epatocellulare tra i bambini e maggiore lesione colestatica (con meno danno epatocellulare) segnalato tra gli anziani.

Gli autori sostengono che uno dei punti di forza di questo studio è stato quello di includere un uso del globale del VigiBase™, con oltre 8 milioni di rapporti di sicurezza dei farmaci nel corso di decenni, che abbracciano tutte le età e i farmaci commercializzati. L'ampio dataset fornisce casi sufficienti per stratificare i dati in varie categorie di età di interesse e di identificare gli eventi correlati con le varie classi di età.

Uno dei limiti riportati riguarda il fatto che VigiBase™ include eventi avversi riportati in gran parte volontariamente da operatori sanitari, pazienti, e le autorità di regolamentazione, e ciò varia a seconda delle regioni e dei paesi (la segnalazione degli eventi avversi è, ad esempio, obbligatoria in alcuni paesi e volontaria in altri). Pertanto i potenziali errori di segnalazione di eventi avversi spontanei dovrebbe essere considerato quando vengono interpretati i risultati: score elevati potrebbero essere dovuti alla presenza di una patologia, alla pubblicità su reazioni avverse al farmaco con conseguente distorsione dei report, assunzione di altri farmaci con il farmaco sospetto, o differenze di dosaggio o la frequenza. Inoltre, le analisi presentate sono state limitate dalla mancanza dei dati di età nel 16% dei casi. Quindi, questi dati WHO generano ipotesi riguardanti eventuali associazioni causali tra farmaci ed eventi, che dovranno essere ulteriormente esaminati in studi di epidemiologia e ricerca clinica. Un altro limite del VigiBase™ è la mancata conoscenza dell'esatto dosaggio del farmaco, la frequenza e la durata del trattamento, e la relazione cronologica dei farmaci con eventi, quindi l'incidenza del danno epatico non può essere valutata.

Parole chiave: danno epatico da farmaci, età, database WHO

Conflitto di interesse: alcuni autori sono impiegati della GSK.

Riferimento bibliografico:

Hunt, CM et al. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: Data-mining of WHO Safety Report Database. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70 :519–526,2014.

Citisina versus nicotina per la cessazione della dipendenza dal fumo

A cura del Dott. Vincenzo Urso

La citisina è un alcaloide contenuto in una pianta appartenente alla famiglia delle leguminose. Allo stesso modo della vareniclina, la molecola possiede attività farmacologica di agonista parziale sui recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChRs) sottotipo $\alpha 4\beta 2$ ed una emivita di 4.8 ore. Il farmaco attualmente viene prodotto e commercializzato da Aflofarm Pharma come

Desmoxan e da Sopharma come Tabex ed è disponibile in commercio da molti decenni principalmente nei paesi dell'Est Europa. Quattro revisioni sistematiche, ad oggi, hanno riportato che citisina risulta superiore al placebo nel mantenimento dell'astinenza dal fumo sia nel breve che nel lungo termine, inoltre, quando assunta ai dosaggi raccomandati (da 1.5 a 9 mg al giorno per 25 giorni), non risulta associata ad un aumento dell'incidenza di eventi avversi (20.5% vs 19.6%) sebbene si è riscontrato un lieve aumento dei disturbi gastrointestinali (11.9% vs 7.2%). Nonostante l'approvata efficacia del farmaco ed il suo basso costo (Citisina da 20 a 30\$ per 25 giorni di trattamento; terapia sostitutiva a base di nicotina da 112 a 685\$ per 8-10 settimane di trattamento; vareniclina da 474 a 501\$ per 12 settimane di trattamento) il farmaco rimane pressoché sconosciuto nel resto del mondo. Ad oggi nessuno studio clinico ha confrontato la citisina con la terapia sostitutiva a base di nicotina nella disassuefazione dal fumo.

Per tali motivi, è stato elaborato questo studio clinico di non inferiorità allo scopo di investigare se un trattamento di 25 giorni con citisina associato a terapia comportamentale risulta non inferiore a 8 settimane di terapia nicotinicistica sostitutiva associata a terapia comportamentale nella cessazione dell'abitudine al fumo.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato, a gruppi paralleli è stato condotto in Nuova Zelanda nel periodo di tempo che andava dal 29 Marzo 2011 al 4 Febbraio 2013. I partecipanti venivano arruolati su tutto il territorio nazionale. I pazienti inclusi erano di età superiore a 18 anni, fumatori quotidiani e motivati a smettere. Venivano escluse le donne in gravidanza o allattamento, soggetti che assumevano farmaci per la disassuefazione dal fumo, soggetti arruolati in altri programmi anti-fumo o altri studi clinici, pazienti con feocromocitoma, pressione sistolica sopra i 150 mm Hg o diastolica sopra i 100 mm Hg o entrambe, pazienti schizofrenici o che riportavano un episodio di evento cardiovascolare nelle 2 settimane precedenti l'arruolamento. I pazienti arruolati venivano randomizzati mediante programma computerizzato a ricevere o terapia nicotinicistica sostitutiva o citisina in rapporto di 1:1. La randomizzazione veniva stratificata in rapporto a sesso, etnia (Maori, Isole del Pacifico, non-Maori e non-Isole del Pacifico), grado di dipendenza determinato mediante test di Fagerström il quale distingueva i fumatori in due gruppi: fumatori a basso grado di dipendenza con score ≤ 5 , e fumatori ad alto grado di dipendenza con score ≥ 5 . A tutti i soggetti veniva offerto supporto comportamentale a bassa intensità per via telefonica (una media di 3 chiamate di 10-15 minuti per un periodo di 8 settimane). I soggetti trattati con terapia nicotinicistica sostitutiva ricevevano una fornitura o di cerotti alla nicotina (7mg, 14mg, 21mg) o di gomme da masticare (2mg, 4mg) o di pastiglie (1mg, 2mg) per un periodo di trattamento di 8 settimane. Il dosaggio da utilizzare e la forma farmaceutica venivano stabiliti in base a linee-guida per la cessazione del fumo ed alle preferenze del soggetto. I soggetti del gruppo citisina venivano riforniti per un periodo di tempo di 25 giorni e veniva loro chiesto di ridurre progressivamente il consumo di sigarette nei primi 4 giorni di trattamento in modo tale che non fumassero più al quinto giorno (data interruzione). Ai soggetti del gruppo citisina veniva offerto un coupon per rifornirsi con terapia a base di nicotina. Questi dovevano assumere le tavolette a base di citisina per 25 giorni e nel caso in cui essi non avessero interrotto il fumo entro giorno 25 potevano riscattare il coupon e passare alla terapia nicotinicistica sostitutiva. Venivano raccolti al baseline i dati demografici, storia di dipendenza dal fumo, trattamenti concomitanti, volontà di smettere (con punteggio pari a 1 indicante scarsa volontà e punteggio pari a 5 indicante forte volontà), sintomi di astinenza e craving verso il fumo (valutati mediante la Mood and Physical Scale). L'endpoint primario era rappresentato dall'astinenza continuativa dal fumo (indicata dalla data di interruzione riportata dal paziente, con una tolleranza di massimo 5 sigarette giornaliere inclusi i 5 giorni precedenti l'interruzione) ad un mese dopo la data di interruzione. L'endpoint secondario, valutato ad una settimana ed a 1, 2 e 6 mesi dopo la data di interruzione del fumo riportata dal paziente, era rappresentato dalla compliance al trattamento (numero di compresse di citisina assunte o tipo, dosaggio e quantità di prodotti a base di nicotina utilizzati); uso di alcol; motivazione a smettere; sintomi d'astinenza; sintomi di craving verso il fumo; e, se ancora fumatori, la data di ritorno al fumo ed il numero di sigarette giornaliere. Su 3001 soggetti valutati, 1310 risultavano eleggibili e venivano suddivisi in 2 gruppi di 655 pazienti. La citisina risultava non solamente non inferiore alla terapia nicotinicistica sostitutiva ma dimostrava anche maggiore efficacia: il tasso di astinenza continuativa risultava

significativamente maggiore nel gruppo trattato con citisina (40%, 264 su 655) rispetto al gruppo trattato con nicotina (31%, 203 su 655) (differenza di rischio 9.3 punti percentuale; 95% intervallo di confidenza [CI], da 4.2 a 15.5). Mediante regressione logistica si otteneva un odds ratio di 1.5 per l'astinenza con citisina (95% CI, da 1.2 a 1.9; $P = 0.003$). Un'analisi specifica condotta in relazione al sesso mostrava un maggiore tasso di astinenza ad un mese, nelle donne rispetto agli uomini nel gruppo trattato con citisina. Gli outcomes secondari di cessazione del fumo a 1 settimana ed a 1,2 e 6 mesi concordavano con gli outcomes primari. Ad una settimana, il 66% (392 su 596) dei partecipanti nel gruppo trattato con terapia nicotinicistica sostitutiva utilizzava nicotina rispetto al 4% (26 su 600) dei soggetti trattati con citisina. Nel gruppo trattato con citisina ad una settimana dopo la data di interruzione si sarebbero dovute consumare 63 compresse ma i partecipanti riportavano un consumo medio di 49 ± 24 compresse di citisina. Ad un mese dopo la data di interruzione si sarebbero dovute consumare 100 compresse ma i partecipanti riportavano un consumo medio di 72 ± 34 compresse di citisina. In linea generale, il 53% (344 su 655) dei partecipanti era in compliance con le linee guida per il trattamento con citisina (per es. avevano assunto 80 o più compresse), mentre il 67% (437 su 655) dei soggetti del gruppo trattato con nicotina era in compliance con le linee guida (per es. avevano usato terapia nicotinicistica sostitutiva sia ad una settimana che ad un mese). Ad un mese dalla data di interruzione del fumo, il 22% dei partecipanti del gruppo citisina e 55% dei partecipanti del gruppo terapia nicotinicistica sostitutiva, rimanevano nel rispettivo gruppo di trattamento. 19 partecipanti del gruppo citisina avevano usato contemporaneamente terapia nicotinicistica sostitutiva. Gli eventi avversi riportati spontaneamente dai pazienti avvenivano più frequentemente nel gruppo trattato con citisina (288 eventi riportati da 204 partecipanti) rispetto al gruppo nicotina (174 eventi riportati da 134 partecipanti) con un rapporto del tasso di incidenza di 1.7 (95% CI, da 1.4 a 2.0; $P < 0.001$). Nel gruppo trattato con citisina, il 67% degli eventi avversi veniva riportato tra la randomizzazione ed il primo mese dopo la data di interruzione del fumo rispetto al 49% del gruppo trattato con terapia nicotinicistica sostitutiva. I principali eventi avversi verificatisi nel gruppo citisina erano la nausea il vomito e disturbi del sonno. In generale, il 21% dei pazienti del gruppo citisina ed il 34% dei pazienti del gruppo terapia nicotinicistica sostitutiva non smettevano definitivamente di fumare al giorno di interruzione. Il tempo mediano di ricaduta nel fumo era significativamente più lungo nel gruppo trattato con citisina rispetto all'altro: 53 giorni (95% CI, da 36 a 100) versus 11 giorni (95% CI, da 6 a 22) ($P < 0.001$ per log-rank test; hazard ratio, 0.8 [95% CI, da 0.7 a 0.9, $P = 0.001$]). 348 pazienti del gruppo citisina ricadevano entro 6 mesi nella dipendenza dal fumo contro 389 pazienti del gruppo trattato con terapia con nicotina.

Citisina è risultata superiore alla terapia nicotinicistica sostitutiva nella cessazione dell'abitudine al fumo nei pazienti motivati a smettere, per tali motivi citisina può rappresentare un valido aiuto da utilizzare in prima linea nel trattamento della dipendenza dal fumo anche grazie al suo basso costo.

Parole chiave: disassuefazione, studio clinico, astinenza, terapia sostitutiva.

Conflitto di interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico:

Natalie Walkere et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. *N Engl J Med* 2014;371:2353-62.

Un modello di studio per rispondere ai segnali di sicurezza relativi ai vaccini durante la pandemia influenzale

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Lanciare una campagna vaccinale e poi ritirarla a causa di segnali di sicurezza emersi, come nel caso del programma vaccinale contro l'influenza suina ritirato a 10 settimane dal lancio per un aumento dell'incidenza della sindrome di Guillain-Barré di circa 7 volte maggiore tra i vaccinati, comporta un aumento della sfiducia nei confronti della sistema sanitario. Difatti, le misure

cautelative in risposta a segnali di sicurezza emersi durante una pandemia sono difficili da adottare sia da un punto di vista scientifico sia politico perchè devono essere valutate e bilanciate sia le conseguenze immediate della diffusione della pandemia rispetto ai rischi della vaccinazione sia le conseguenze a lungo termine sulla futura richiesta di vaccinazione. I modelli matematici simulati recentemente si sono concentrati sulla trasmissione dell'influenza, sull'allocazione ottimale del vaccino, sugli antivirali e sugli interventi a più livelli ma non hanno considerato la risposta normativa ad eventuali segnali di sicurezza che emergono in corso di un programma vaccinale.

È stato simulato un modello di analisi decisionale multi-criterio (MCDA) con l'obiettivo di valutare il processo decisionale normativo in ambito dei segnali di sicurezza che emergono durante una pandemia influenzale. Nello specifico, il modello ha valutato l'effetto di differenti misure regolatorie in termini di diffusione e gravità della pandemia, peso degli eventi avversi, e potenziali cambiamenti nell'atteggiamento di richiesta futura del vaccino.

Sono stati simulati diversi modelli matematici.

Il primo si basa sul sistema di sorveglianza della campagna vaccinale anti-influenzale, *Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM)*, a cui affluiscono dati di oltre 4 milioni di vaccinati contro l'influenza. In questo scenario sono stati valutati due segnali di sicurezza emersi durante le precedenti campagne vaccinali, convulsioni febbrili e sindrome di Guillain-Barrè, e la loro combinazione. È stata simulata la dimensione dell'effetto delle convulsioni febbrili associate alla vaccinazione come se ci fosse una differenza del tasso di incidenza di 150 casi in eccesso per 100.000 dosi di vaccino in una coorte di bambini 0-5 anni rispetto ad una coorte storica di vaccinati stagionali. Similmente, è stata simulata la dimensione dell'effetto della sindrome di Guillain-Barre come se ci fosse una differenza del tasso di incidenza di 40 casi in eccesso per 1 milione di dosi rispetto ad una coorte storica di vaccinati stagionali.

Modello di diffusione dell'influenza sulla base del modello di diffusione Bass* del vaccino anti-influenzale.

Sulla base del modello di diffusione Bass è stato costruito un modello di trasmissione dell'influenza considerando i seguenti parametri influenzali: diffusione e gravità della patologia e tempo tra il picco delle vaccinazioni e quello influenzale. Sono stati implementati due differenti scenari di pandemia, moderato e grave. Lo scenario moderato era caratterizzato da influenza a scarsa diffusione e gravità e con il picco delle vaccinazioni precedente al picco influenzale. Lo scenario grave era rappresentato da influenza ad alta diffusione, da moderata a grave, e picco delle vaccinazioni coincidente con il picco influenzale.

Modello di analisi decisionale multi-criterio (MCDA).

Una volta identificato un segnale di sicurezza di un vaccino, viene valutato il modello MCDA utilizzando quattro tipologie di risposta delle agenzie regolatorie che riassumevano i potenziali comportamenti normativi assumibili: 1) nessuna azione: nessuna comunicazione da parte delle agenzie al pubblico; 2) comunicazione del rischio: tramite sito web o lettera l'agenzia emana una nota informativa al medico/operatore sanitario descrivendo il segnale di sicurezza in questione, identificando le persone "a rischio" di sviluppare il determinato evento avverso al vaccino (ovvero, bambini al di sotto dei 5 anni per convulsioni febbrili e adulti dai 50 anni e oltre per Guillain-Barrè), ma non raccomanda nessun provvedimento cautelativo sull'utilizzo; 3) ritiro selettivo: l'agenzia emana una nota informativa sulla sicurezza del vaccino e ne limita l'utilizzo alle sole persone non "a rischio"; 4) ritiro: trasmissione della nota informativa e ritiro del vaccino per tutti gli individui.

A seconda dei provvedimenti attuati, si generano differenti atteggiamenti universali di richiesta futura della copertura vaccinale. Nello specifico, in assenza di comunicazione la richiesta resta invariata, in caso della sola comunicazione per le persone a rischio diminuisce, in caso di ritiro selettivo si riduce a zero per le persone a rischio e diminuisce per il resto della popolazione, mentre si annulla del tutto con il ritiro generale perchè le dosi non sono più disponibili.

Nel modello sono state inserite alcune funzioni matematiche sviluppate da un gruppo di esperti per valutare il potenziale esito del provvedimento regolatorio: 1) beneficio atteso della vaccinazione sulla temuta influenza, 2) rischio atteso della vaccinazione in termini di convulsioni febbrili; 3) rischio atteso della vaccinazione in termini di sindrome di Guillain-Barré; 4) variazioni attese della predisposizione alle future richieste di vaccino durante le successive stagioni influenzali.

Sulla base del primo modello, il segnale di sicurezza per convulsioni febbrili era identificato più spesso a due mesi dalla prima vaccinazione mentre quello relativo alla sindrome di Guillain-Barré a sei mesi. La potenza statistica necessaria per identificare il segnale di sicurezza era stata raggiunta nel 100% delle simulazioni per convulsioni febbrili e nel 90% delle simulazioni per sindrome di Guillain-Barré.

Una volta identificato un segnale di sicurezza durante la pandemia, la trasmissione della nota informativa sul rischio emerso, nel caso di uno scenario moderato, e il ritiro selettivo per le persone a rischio in caso di scenario grave, erano i provvedimenti cautelativi preferiti dalle agenzie regolatorie rispetto a nessuna azione o al ritiro generale del vaccino. In generale, gli effetti a breve termine delle misure adottate rispetto a quelli a lungo termine erano valutati in rapporto 3:1. Tuttavia, quando le decisioni intraprese hanno minimamente influenzato l'atteggiamento a breve termine, la scelta della misura da adottare è stata dettata principalmente dal suo impatto previsto sulla predisposizione alle richieste future di vaccino. La decisione poteva variare se nel modello erano considerate anche le esigenze delle aziende produttrici.

L'importanza del modello di analisi decisionale multi-criterio sta nel suggerire in maniera esplicita e trasparente i fattori decisionali determinanti agli organi preposti, in materia di misure cautelative in caso di segnali di sicurezza del vaccino che emergono durante una pandemia. Sebbene siano stati simulati solo due scenari di pandemia, il modello è flessibile per poter essere rapidamente ri-analizzato sulla base di assunzioni differenti.

Parole chiave: sicurezza dei vaccini, provvedimenti regolatori, modello di analisi decisionale

Conflitto di interesse: nessun conflitto di interesse dichiarato

Riferimento bibliografico

Maro JC et al. Responding to Vaccine Safety Signals during Pandemic Influenza: A Modeling Study. PLoS One. 2014 Dec 23;9(12).

Nota

In economia, il modello di diffusione di Bass consiste di una equazione differenziale che descrive il processo di come un nuovo prodotto possa essere adottato in una popolazione.

Soppressione ovarica adiuvante in carcinoma mammario in premenopausa

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Da 15 anni, per le donne in premenopausa affette da tumore della mammella positivo ai recettori degli estrogeni e/o del progesterone, si raccomanda la terapia adiuvante con tamoxifene. In queste pazienti, la soppressione della produzione ovarica di estrogeni riduce il rischio di recidiva, ma non è chiaro il suo valore in aggiunta a tamoxifene. In donne molto giovani, la soppressione ovarica indotta da chemioterapia è più difficile da ottenere e le linee guida internazionali per la gestione della neoplasia mammaria suggeriscono di valutare caso per caso l'aggiunta a tamoxifene di un analogo dell'ormone rilasciante gonadotropina (GnRH).

Lo scopo dello studio era determinare l'efficacia della soppressione ovarica in aggiunta a tamoxifene, e valutare il ruolo della terapia adiuvante con l'inibitore dell'aromatasi exemestano associato a soppressione ovarica, in donne in premenopausa con carcinoma della mammella.

Lo studio randomizzato, controllato, di fase 3 SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial), tra dicembre 2003 e gennaio 2011 ha arruolato 3066 donne in premenopausa con carcinoma mammario ormonosensibile in fase iniziale, sottoposte o meno a pregressa chemioterapia neoadiuvante/adiuvante. I criteri di inclusione comprendevano: stato di premenopausa documentato; carcinoma mammario operabile; neoplasia esprime recettori estrogenici o progestinici in $\geq 10\%$ delle cellule. Le pazienti dovevano essere state sottoposte a mastectomia totale \pm successiva radioterapia o chirurgia conservativa seguita da radioterapia. La dissezione ascellare o una biopsia del linfonodo sentinella erano condizioni necessarie. Potevano essere arruolate anche pazienti che avevano assunto terapia endocrina orale adiuvante prima della randomizzazione. Le donne sono state randomizzate a ricevere per 5 anni tamoxifene orale 20 mg/die (n=1021), tamoxifene + soppressione ovarica (n=1024), o exemestano orale (Aromasin, Pfizer) 25 mg/die + soppressione ovarica (n=1021). La soppressione ovarica è stata ottenuta mediante triptorelina (Decapeptyl Depot, Ipsen o Trelstar Depot, Debio) 3.75 mg/28 gg intramuscolo, ooforectomia bilaterale o irradiazione ovarica bilaterale. Le pazienti che inizialmente hanno ricevuto triptorelina potevano in seguito essere sottoposte a ooforectomia o irradiazione. Le pazienti che non avevano ricevuto chemioterapia adiuvante, sono state randomizzate entro 12 settimane dalla chirurgia definitiva, quelle che avevano ricevuto chemioterapia ed erano rimaste in premenopausa, entro 8 mesi dal completamento della chemioterapia, appena ricevuta conferma da un laboratorio locale dei livelli premenopausali di estradiolo. La randomizzazione è stata stratificata in accordo alla pregressa chemioterapia (sì vs no), allo status linfonodale (positivo vs negativo), e al metodo iniziale di soppressione ovarica. La valutazione delle pazienti e la registrazione degli eventi avversi sono state effettuate regolarmente.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival, DFS), definita dal tempo intercorso dalla randomizzazione alla prima comparsa di uno dei seguenti: recidiva di neoplasia mammaria invasiva (locale, regionale, o a distanza); carcinoma della mammella invasivo controlaterale; seconda neoplasia invasiva non mammaria; morte in assenza di recidiva o seconda neoplasia. Gli endpoint secondari includevano: l'intervallo libero da neoplasia della mammella, definito dal tempo dalla randomizzazione alla recidiva di carcinoma mammario invasivo (locale, regionale, o a distanza) o neoplasia mammaria controlaterale invasiva; l'intervallo alla recidiva di carcinoma della mammella a distanza; e la sopravvivenza globale (overall survival, OS).

Nell'analisi primaria, che ha confrontato tamoxifene + soppressione ovarica vs tamoxifene, dopo un follow-up mediano di 67 mesi, sono state considerate 2033 pazienti. L'età mediana era 43 anni. Il 46.7% delle pazienti (n=949) non aveva ricevuto pregressa chemioterapia e il 53.3% (n=1084) l'aveva ricevuta rimanendo in premenopausa. Il 34.9% aveva linfonodi positivi. A 67 mesi dalla randomizzazione, 299 pazienti (14.7%) avevano una recidiva, una seconda neoplasia invasiva, o erano decedute. Il tasso stimato di DFS a 5 anni era 86.6% (95% IC, 84.2-88.7) nel gruppo tamoxifene + soppressione ovarica e 84.7% (95% IC, 82.2-86.9) nel gruppo tamoxifene (hazard ratio [HR] per recidiva, seconda neoplasia invasiva o morte, 0.83; 95% IC, 0.66-1.04; P=0.10). Il 58.2% dei primi eventi coinvolgeva sedi distanti, e il 12.0% erano seconde neoplasie maligne non mammarie. L'analisi per sottogruppi, nella maggior parte dei casi non ha mostrato eterogeneità nell'effetto del trattamento; tuttavia, il sottogruppo con neoplasie HER2* positive sembrava trarre maggior beneficio dalla combinazione che dalla monoterapia con tamoxifene (HR per recidiva, seconda neoplasia invasiva o morte, 0.78; 95% IC, 0.62-0.98; P=0.03). A 5 anni, l'88.4% (95% IC, 86.1-90.3) delle pazienti assegnate a tamoxifene + soppressione ovarica erano libere da neoplasia mammaria vs 86.4% (95% IC, 84.0-88.5) di quelle assegnate a solo tamoxifene (HR per recidiva, 0.81; 95% IC, 0.63-1.03; P=0.09). In seguito ad aggiustamento per le covariate, la terapia di combinazione ha mostrato di ridurre il rischio di recidiva vs monoterapia con tamoxifene (HR, 0.75; 95% IC, 0.59-0.96; P=0.02). Tra le pazienti del gruppo exemestano + soppressione ovarica, 90.9% (95% IC, 88.9-92.6) erano libere da neoplasia della mammella a 5 anni. La recidiva a distanza è stata riportata in 185 pazienti (9.1%), senza differenze significative tra tamoxifene + soppressione ovarica e tamoxifene (HR per recidiva, 0.88; 95% IC, 0.66-1.18; P=0.40). Centosei pazienti sono andate incontro a decesso (5.2%), 4 delle quali in assenza di recidiva o seconda neoplasia invasiva. L'OS a 5 anni era 96.7% (95% IC, 95.2-97.7) nel gruppo tamoxifene + soppressione ovarica e 95.1% (95% IC, 93.4-96.3) nelle pazienti trattate con solo tamoxifene (HR per mortalità, 0.74; 95% IC, 0.51-1.09; P=0.13).

Tra le pazienti che non avevano ricevuto chemioterapia, >95% erano libere da carcinoma della mammella a 5 anni in ogni gruppo, con poche recidive a distanza, e 32.9% dei primi eventi (seconda neoplasia invasiva o morte) non erano correlati al tumore mammario. La maggior parte delle recidive si sono verificate in pazienti che avevano ricevuto chemioterapia, nelle quali il tasso di libertà da tumore della mammella a 5 anni era 82.5% (95% IC, 78.8-85.6) tra quelle assegnate a ricevere tamoxifene + soppressione ovarica, 78.0% (95% IC, 74.0-81.5) tra quelle assegnate a tamoxifene da solo (HR per recidiva, 0.78; 95% IC, 0.60-1.02), e 85.7% (95% IC, 82.3-88.5) tra le pazienti assegnate a exemestano + soppressione ovarica (HR per recidiva vs tamoxifene, 0.65; 95% IC, 0.49-0.87). Il tasso di libertà da recidiva a distanza a 5 anni in questa coorte era 83.6% per tamoxifene, 84.8% per tamoxifene + soppressione ovarica (HR, 0.87; 95% IC, 0.64-1.17) e 87.8% per exemestano + soppressione ovarica (HR per recidiva vs tamoxifene, 0.72; 95% IC, 0.52-0.98). Più del 90% dei decessi sono avvenuti in pazienti che avevano ricevuto chemioterapia. L'OS a 5 anni in questa coorte era 94.5% (95% IC, 92.0-96.2) nel gruppo tamoxifene + soppressione ovarica vs 90.9% (95% IC, 87.9-93.2) nel tamoxifene da solo (HR per mortalità, 0.64; 95% IC, 0.42-0.96). Complessivamente, 350 donne <35 anni hanno partecipato al trial, 233 delle quali sono state incluse nell'analisi primaria. Tra queste, il tasso di libertà da tumore della mammella a 5 anni era 67.7% (95% IC, 57.3-76.0) in quelle che hanno ricevuto tamoxifene, 78.9% (95% IC, 69.8-85.5) nel gruppo tamoxifene + soppressione ovarica e 83.4% (95% IC, 74.9-89.3) in quello exemestano + soppressione ovarica; il 94% di esse aveva ricevuto chemioterapia. A 67 mesi di follow-up, 25.8% delle pazienti stavano ancora ricevendo alcuni o tutti i trattamenti assegnati secondo protocollo. Tamoxifene è stato interrotto precocemente, sostituito o meno con terapia endocrina alternativa, nel 16.7% delle pazienti assegnate a tamoxifene + soppressione ovarica e 21.7% del gruppo tamoxifene. I tassi di non aderenza alla soppressione ovarica erano 5.0%, 9.2%, 14.9%, 18.3%, 21.9% a 0.5, 1, 2, 3 e 4 anni dopo la randomizzazione, rispettivamente. La soppressione ovarica è stata interamente raggiunta attraverso la somministrazione di triptorelina nel 80.7% delle pazienti. Eventi avversi attesi di grado ≥ 3 sono stati riportati nel 31.3% (95% IC, 28.5-34.3) del gruppo tamoxifene + soppressione ovarica, vs 23.7% (95% IC, 21.1-26.4) solo tamoxifene. Vampate di calore, sudorazione, riduzione della libido, secchezza vaginale, insonnia, depressione, sintomatologia muscoloscheletrica, ipertensione, intolleranza al glucosio o diabete erano più frequenti nel gruppo tamoxifene + soppressione ovarica. Osteoporosi, definita da un T score <-2.5 è stata riportata in 5.8% delle pazienti assegnate alla combinazione e 3.5% di quelle assegnate a tamoxifene.

L'aggiunta di soppressione ovarica a tamoxifene adiuvante non ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da malattia, in una popolazione di donne in premenopausa affette da carcinoma della mammella in fase iniziale. Tuttavia, nelle donne che a causa del rischio elevato di recidiva erano state sottoposte a chemioterapia adiuvante rimanendo in premenopausa, l'aggiunta di soppressione ovarica ha migliorato gli outcome di malattia rispetto a tamoxifene da solo, soprattutto nelle pazienti < 35 anni. In questa coorte, un ulteriore miglioramento è stato osservato con l'utilizzo di exemestano associato a soppressione ovarica.

Parole chiave: carcinoma della mammella; premenopausa; soppressione ovarica; RCT.

Conflitti d'interesse: lo studio è stato in parte sponsorizzato da Pfizer, produttore di exemestano, e Ipsen, produttore di triptorelina.

Riferimento Bibliografico

Francis PA, Regan MM et al. for the SOFT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 2014. [Epub ahead of print]

Note

* HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2.

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
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (II Università di Napoli) Dott.ssa Francesca Groppa (Università degli Studi di Padova) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott. Vincenzo Urso (Università degli Studi di Catania)

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.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
