

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**Uso dei farmaci antinfiammatori non-steroidi e rischio di demenza nel Cardiovascular Health Study**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/63089> since

*Terms of use:*

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



## Newsletter numero 6 del 15.01.2008

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

- Efficacia comparativa delle terapie farmacologiche nella prevenzione delle fratture in uomini e donne con bassa densità minerale ossea o osteoporosi: una revisione sistematica
- Effetto della supplementazione di testosterone sulla mobilità funzionale, le facoltà cognitive e altri parametri in uomini anziani
- Telbivudina versus lamivudina in pazienti con epatite cronica B
- Effetto della monoterapia e della terapia combinata con inibitori del sistema renina-angiotensina sulla proteinuria nella malattia renale: una metanalisi
- Trattamento dell'artrite reumatoide iniziale: studio randomizzato di confronto tra metotrexato, metotrexato + infliximab, metotrexato + metilprednisolone mediante MRI (Magnetic Resonance Imaging)
- Aspirina a basso dosaggio e malattia di Alzheimer
- Uso dei farmaci antinfiammatori non-steroidi e rischio di demenza nel *Cardiovascular Health Study*
- Effetti di rivastigmina sul tremore e sui sintomi motori in pazienti con demenza associata a morbo di Parkinson
- Pattern prescrittivo di farmaci antiepilettici in Italia: uno studio nazionale della popolazione generale negli anni 2000-2005
- Confronto tra diverse strategie di dosaggio iniziale di duloxetina in pazienti con disturbo depressivo maggiore
- Rischio di ospedalizzazione per pancreatite acuta associata all'uso di antipsicotici tradizionali e atipici: studio caso-controllo basato sulla popolazione
- Bevacizumab + interferone alfa-2a per il trattamento del carcinoma renale metastatico: un trial di fase III randomizzato e in doppio cieco
- Paclitaxel + bevacizumab versus paclitaxel in monoterapia per il cancro metastatico della mammella
- Capecitabina e oxaliplatino nella terapia del cancro gastroesofageo in fase avanzata

**Efficacia comparativa delle terapie farmacologiche nella prevenzione delle fratture in uomini e donne con bassa densità minerale ossea o osteoporosi: una revisione sistematica**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da un'alterazione sistemica della mineralizzazione scheletrica che comporta un incremento della fragilità ossea e del rischio di fratture. La prevalenza di questa patologia è in costante aumento nella popolazione generale, con notevoli implicazioni socio-economiche a causa dei rilevanti costi diretti ed indiretti ad essa associati. Ciò ha portato negli ultimi anni alla necessità di effettuare delle valutazioni comparative, in termini di efficacia e sicurezza, delle opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento dell'osteoporosi.

Alla luce di queste premesse, è stata eseguita una revisione sistematica che ha confrontato i benefici ottenuti in termini di riduzione delle fratture e di incidenza di eventi avversi delle varie terapie farmacologiche per l'osteoporosi e dei singoli agenti inclusi in ciascuna classe. Gli studi clinici, in lingua inglese, sono stati selezionati dalle principali banche dati biomediche: Medline (*dal 1966 al Novembre 2007*); ACP Journal Club, Cochrane Library, siti web del National Institute for Health and Clinical Excellence (*nessun limite temporale*); e dell'Health Technology Assessment Programme (*dal Gennaio 1998 fino al Dicembre 2006*). La revisione ha incluso, per la valutazione dell'efficacia comparativa, trial clinici randomizzati (RCT) e metanalisi che riportavano le stime del rischio di fratture.

Poiché la comparsa di fratture è dipendente dalle caratteristiche della popolazione in studio, i pazienti sono stati suddivisi in gruppi comparabili per fattori di rischio. Per le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci, sono stati selezionati studi sperimentali ed ampi studi osservazionali (>1000 pazienti) che rilevavano la correlazione tra i farmaci ed eventi avversi: 1) cardiovascolari; 2) tromboembolici; 3) neoplasie; 4) disturbi gastrointestinali del tratto superiore; ed 5) osteonecrosi.

L'analisi di **efficacia comparativa**, eseguita su 76 RCT e 24 metanalisi, può essere sintetizzata nei seguenti punti:

a) *Efficacia comparativa dei farmaci vs placebo sulla riduzione del rischio di fratture*

- Esistono delle buone evidenze a supporto della riduzione di rischio di fratture vertebrali con l'uso di alendronato, etidronato, ibandronato, risedronato, acido zoledronico, estrogeni, calcitonina, PTH, raloxifene.
- Nella prevenzione delle fratture all'anca, invece, le evidenze sono giudicate buone per alendronato, risedronato ed estrogeni, ma non per l'acido zoledronico.
- Nella prevenzione del rischio di fratture, sia vertebrali che all'anca, non si riscontrano effetti statisticamente significativi per il calcio, mentre gli effetti della vitamina D sono fortemente variabili in funzione dei dosaggi utilizzati, delle formulazioni e della popolazione selezionata negli studi.

b) *Efficacia comparativa tra farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica o a classi differenti*

- All'interno della classe dei bifosfonati, non è stata dimostrata una maggiore efficacia nella prevenzione delle fratture per nessun principio attivo.
- Non è stata dimostrata la superiorità dei bifosfonati nella riduzione del rischio di fratture vertebrali rispetto a calcitonina, calcio e raloxifene.
- Sulla base di 6 trial clinici di potenza statistica insufficiente, la prevenzione delle fratture non differisce tra bifosfonati ed estrogeni.

c) *Effetti su sottogruppi di pazienti con differenti fattori di rischio*

- La maggior parte dei trial clinici si riferiscono a donne in post-menopausa (popolazione ad alto rischio) e supportano evidenze di efficacia di alendronato, etidronato, ibandronato, risedronato, calcitonina, teriparatide e raloxifene nella prevenzione delle fratture vertebrali, non vertebrali e dell'anca, mentre per gli estrogeni i dati risultano controversi.
- Pochi studi, riguardanti popolazioni a basso rischio di fratture, riportano come outcome primario la riduzione di tali eventi. In questo sottogruppo di pazienti, due metanalisi attribuiscono, rispettivamente, al raloxifene un decremento di fratture vertebrali [RR 0.67; CI 95%: 0.46-0.98], ed agli estrogeni una riduzione delle fratture non vertebrali [RR 0.53; CI 95%: 0.35-0.79], rispetto al placebo.
- Solo 9 studi includono uomini, per i quali è stata osservata una riduzione del rischio di fratture dell'anca con risedronato, di fratture vertebrali con calcitonina e di fratture totali con teriparatide.

La valutazione dei dati di **sicurezza (\*)** è stata effettuata su 417 RCT, 25 altri studi clinici controllati, 11 trial in aperto, 31 studi osservazionali, 9 articoli riguardanti casistiche di osteonecrosi da bifosfonati.

Dall'analisi si evince un aumento del rischio di eventi tromboembolici nei pazienti in terapia con raloxifene [OR 2.08; CI 95%: 1.47-54.80], estrogeni [OR 1.36; CI 95%: 1.01-1.86] ed estrogeni-progestinici [OR 2.27; CI 95%: 1.72-3.02], mentre l'etidronato incrementa il rischio di ulcere esofagee, perforazioni gastrointestinali, ulcerazioni e sanguinamenti.

Quando confrontati al placebo, gli estrogeni riducono il rischio di tumore della mammella [OR 0.79; CI 95%: 0.66-0.93], contrariamente agli estrogeni-progestinici che sembrano aumentare la frequenza dell'evento [OR 1.28; CI 95%: 1.03-1.60].

Le casistiche relative ad osteonecrosi della mandibola sono riferite soprattutto ai bifosfonati iniettabili, ma i dati pubblicati non permettono la valutazione della frequenza di questo evento.

Le evidenze disponibili presentano dei limiti metodologici, poiché la maggior parte degli studi non possiede una potenza statistica sufficiente per individuare differenze significative nel rischio di fratture o di eventi avversi rari. Inoltre, i dati, che riguardano prevalentemente donne in post-menopausa ad alto rischio di fratture, non forniscono informazioni soddisfacenti su altri sottogruppi di pazienti (\*\*). Nessun trial di ampie dimensioni, eseguito confrontando testa a testa due o più farmaci per l'osteoporosi, ha stabilito la superiorità di un trattamento farmacologico rispetto ad un altro.

Sebbene le evidenze a supporto dell'efficacia di molti agenti terapeutici nella prevenzione delle fratture osteoporotiche in popolazioni ad alto rischio possano essere ritenute di buona qualità, i dati sono insufficienti per caratterizzare l'efficacia relativa e la sicurezza delle opzioni disponibili.

**Riferimento bibliografico**

MacLean C et al. Systematic Review: Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Int Med 2008; 148 ; www.annals.org.

**(\*) FDA Alert (7 gennaio 2008) : Bifosfonati e "sindrome dolorosa"**

In data 7 gennaio 2008, l'Advisory Committee dell'FDA ha pubblicato un warning riguardante la possibilità di insorgenza di dolore severo diffuso, talvolta disabilitante, a livello osseo, articolare o muscolare in seguito alla assunzione di bifosfonati.

La sintomatologia dolorosa da bifosfonati può insorgere a breve distanza dall'inizio della terapia e non deve essere confusa con la sindrome acuta simil-influenzale (febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia) caratteristica dei bifosfonati iniettabili. La maggior parte dei pazienti guarisce dopo la sospensione del farmaco, spesso in modo graduale.

Il segnale era stato evidenziato precedentemente in un articolo (Arch Int Med, 2005), che descriveva oltre 100 segnalazioni ricevute dall'FDA in pazienti trattati con alendronato per osteoporosi relative ad una sintomatologia denominata "sindrome dolorosa".

Nel maggio 2006, veniva pubblicato in Nuova Zelanda un avviso riguardante eventi avversi articolari e 7 casi gravi di sinovite da acido alendronico, di cui 3 con rechallenge positivo. Un articolo comparso sul bollettino Reazioni dell'AIFA descriveva alcuni casi di sindrome dolorosa da bifosfonati nella banca dati italiana delle segnalazioni di reazioni avverse da farmaci.

(\*\*) In Italia, ac. alendronico, ac. risedronico, ac. Ibandronico, ac. alendronico + vitamina D3, raloxifene, ranelato di stronzio, teriparatide, ormone paratiroideo vengono rimborsati dal SSN sulla base della nota AIFA 79.

Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D3. La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e l'eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorevoli ai traumi.

#### Riferimenti bibliografici

- FDA Alert [7/1/2008]: Information on Bisphosphonates.  
[www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Bisphosphonates](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Bisphosphonates).
- Wysowski DK, Chang J. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint and muscle pain. Arch Intern Med 2005;165:346-347.
- Kuehn BM. Reports of adverse events from bone drugs prompt caution. JAMA 2006; 295: 2833-36.
- Reazioni. Bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA n 6; novembre 2007.  
[www.agenziafarmaco.it/allegati/rea\\_6\\_2007.pdf](http://www.agenziafarmaco.it/allegati/rea_6_2007.pdf).

### **Effetto della supplementazione di testosterone sulla mobilità funzionale, le facoltà cognitive e altri parametri in uomini anziani**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

L'invecchiamento negli uomini è associato ad una graduale ma progressiva, diminuzione dei livelli sierici di testosterone, correlata a sua volta all'insorgenza di molti sintomi e segni di invecchiamento quali diminuzione della massa e della forza muscolare, declino cognitivo, diminuzione della densità minerale ossea e aumento del grasso addominale.

Nonostante il rapido incremento della popolazione di età  $\geq 60$  anni, poche ricerche sono state effettuate su come prevenire le disabilità correlate all'invecchiamento e, solo negli ultimi anni, si è posta l'attenzione sul potenziale effetto anti-età degli ormoni sessuali, testosterone compreso.

Questo studio randomizzato, controllato versus placebo e in doppio cieco, della durata di 6 mesi si propone di verificare gli effetti di una supplementazione con testosterone sulla mobilità funzionale e abilità fisiche, sulle capacità cognitive, la densità minerale ossea, la composizione corporea, la qualità della vita, l'assetto lipidico e su parametri di sicurezza in uomini anziani olandesi con livelli di testosterone ai limiti inferiori del range di normalità.

I soggetti inclusi nello studio avevano un'età compresa tra i 60 e 80 anni e livelli di testosterone  $< 13,7$  nM. I criteri di esclusione comprendevano ipertrofia prostatica, infarto del miocardio, livelli di testosterone  $> 13,7$  nM, anomalie nei parametri ematologici, gravi patologie renali o epatiche, epilessia o uso di antiepilettici, emicrania, diabete mellito, uso di corticosteroidi e testosterone, iperplasia prostatica.

Lo studio è stato condotto su 237 soggetti randomizzati alla somministrazione 2 volte/die (a colazione e a cena) di 40 mg/cps di testosterone undecanoato (equivalenti ad una dose giornaliera totale di 160 mg/die) o a placebo.

L'aderenza alla terapia è stata monitorata attraverso la conta delle capsule residue ad ogni visita. Le visite sono state effettuate al tempo zero (analisi basale), dopo 3 mesi di terapia e al termine dello studio (6 mesi di terapia).

La mobilità e abilità fisiche sono state valutate attraverso diversi test come la misura della forza della stretta isometrica, della forza massima volontaria del ginocchio, il “get up and go test”.

Le capacità cognitive sono state valutate al mattino attraverso test psicoattitudinali (*Rey Auditory-Verbal Learning Test* per valutare la memoria verbale; il *Digit symbol substitution test* per misurare la velocità cognitiva, il *Trail-making test* per l'attenzione e la flessibilità mentale, *Bentos Judgment of Line Orientation test* per la percezione spaziale e il *3 dimensional Shepard Mental Rotation Test* per le performance visuospatiali).

La densità minerale ossea è stata misurata a livello vertebrale (L1-L4 singolarmente e insieme) e a livello femorale mediante tecniche di misurazione dell'assorbimento di raggi X da parte dell'osso (Dual Energy X-ray Absorptiometry).

Altri parametri misurati sono stati: peso, indice di massa corporea, composizione corporea totale, massa grassa e magra, livelli sierici di testosterone e delle globulina leganti l'ormone, livelli di glucosio a digiuno, assetto lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi), sensibilità e resistenza all'insulina, sindrome metabolica, pressione sistolica e diastolica e valutazione della qualità della vita (Short form 36 Health Survey).

La sicurezza della terapia sostitutiva è stata valutata mediante la misurazione dei livelli sierici di PSA (antigene prostatico specifico), della funzionalità epatica, renale e di parametri ematologici nonché la comparsa di eventuali reazioni avverse di grado moderato o gravi.

Un totale di 207 soggetti hanno completato lo studio rispetto ai 237 reclutati, nel periodo Gennaio 2004-Ottobre 2004. L'aderenza alla terapia è risultata molto buona in entrambi i gruppi: >90% dei soggetti ha assunto almeno l'80% delle capsule.

Nel braccio randomizzato al trattamento attivo, al sesto mese, il livello di testosterone totale è risultato invariato rispetto al basale rispetto ad un leggero incremento nel gruppo placebo, mentre i livelli di globulina legante l'ormone è risultato diminuito nei trattati rispetto al placebo.

In entrambi i gruppi non sono stati rilevati significativi cambiamenti per quanto riguarda la misura della forza della stretta isometrica e della forza massima volontaria del ginocchio, così come il “get up and go test” non è risultato essere influenzato dalla terapia sostitutiva.

Entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento delle capacità cognitive, ma la differenza tra i bracci è risultata modesta.

Non sono state osservate variazioni nella densità ossea in nessuno dei due gruppi; la massa grassa totale è diminuita significativamente nei soggetti che avevano ricevuto testosterone rispetto al placebo. Al termine dello studio sia il colesterolo totale che HDL è diminuito significativamente nel gruppo testosterone, al contrario dei trigliceridi e LDL che non hanno subito variazioni rispetto ai valori basali.

Le concentrazioni di glucosio e insulina sono, invece, risultate aumentate nel gruppo placebo, mentre è stata riportata una diminuzione della sensibilità all'insulina e un aumento dell'insulino resistenza nel medesimo gruppo.

Nei trattati con testosterone l'incidenza di sindrome metabolica era maggiore a causa della diminuzione dei livelli di colesterolo-HDL.

Per quanto riguarda la qualità della vita, l'analisi dei risultati del test Short form 36 Health Survey non ha mostrato differenze tra i due gruppi.

Non sono stati riportati cambiamenti significativi nella funzionalità prostatica (livelli di PSA invariati; solo 8 soggetti in totale hanno riportato livelli di PSA aumentati); a livello epatico è stato riscontrato un aumento dei livelli di creatina nel gruppo testosterone ( $p=0,05$ ).

In totale nel 54,3% dei soggetti è stata riportata  $\geq 1$  reazione avversa, le più frequenti erano gastrointestinali, cardiovascolari e urologiche, ma senza nessuna differenza di incidenza tra i due gruppi. Sono state riportate un totale di 15 reazioni avverse serie, 5 nel gruppo randomizzato a testosterone e 10 con placebo (10 ospedalizzazioni ritenute non correlate alla terapia in studio e 2 carcinomi prostatici nel gruppo placebo).

Alla luce di tali risultati, gli autori stessi fanno alcune considerazioni:

1. i livelli di testosterone nei soggetti reclutati erano bassi (il 71% dei partecipanti aveva livelli inferiori a 12 nM); gli uomini sono stati scelti sulla base del loro stato androgenico e non del loro stato di salute o di sintomi che potessero indicare livelli ridotti di testosterone (la maggior parte dei partecipanti erano sani e non avevano problemi di salute preesistenti);
2. 6 mesi sono un periodo relativamente breve per valutare gli effetti della somministrazione della supplementazione anche se, in funzione degli end point scelti, gli effetti dovrebbero essere stati raggiunti in tale periodo, eccetto che per la densità ossea per la quale potrebbero essere necessari trattamenti a più lungo termine;
3. la dose scelta di testosterone (160 mg/die per os) è stata utilizzata anche in altri studi e nella pratica clinica; il mancato aumento dei livelli sierici dell'ormone sono attribuibili alla sua farmacocinetica. Infatti a causa del profilo farmacocinetico della somministrazione orale, i livelli misurati in seguito ad un singolo prelievo di sangue sono strettamente dipendenti dal campionamento relativo al tempo della ingestione delle capsule (vari studi sul profilo farmacologico del testosterone undecanoato hanno riportato aumentati livelli durante le 24 ore così che i livelli di ormone circolante variano e determinano significative alterazioni fisiologiche); in questo studio non è stato possibile misurare i livelli post-dose, che sarebbero stati più elevati. L'aumento dei livelli nel gruppo placebo può quindi essere dovuto al fatto di aver misurato l'ormone solo una volta e ciò ha determinato una forte regressione dalla media.

Lo studio risulta essere uno dei più ampi sugli effetti della supplementazione con testosterone, misurati da un grande numero di end point.

I risultati hanno evidenziato delle variazioni nella composizione corporea accompagnate a differenti effetti sui fattori di rischio metabolici ma non sulla mobilità, densità minerale ossea, capacità cognitive.

I risultati, quindi, non supportano le evidenze che il testosterone, a bassi dosaggi determini un netto effetto benefico su parecchi indicatori di salute e di performance funzionali e cognitive in uomini sani con bassi livelli di ormone circolante.

#### **Riferimento bibliografico**

Emmelot-Vonk MH et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men. JAMA 2008; 299: 39-50.

**Telbivudina versus lamivudina in pazienti con epatite cronica B**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Globe è uno studio di fase III condotto in 112 centri accademici di 20 Paesi, tra cui l'Italia, sponsorizzato da Index Pharmaceuticals e Novartis Pharmaceuticals, e finalizzato a confrontare la sicurezza e l'efficacia della telbivudina con lamivudina, in pazienti con epatite cronica B.

La telbivudina (B-L-2'-deossitimidina) è un L-nucleoside biodisponibile per via orale e dotato di una specifica attività nei confronti del virus dell'epatite B (HBV); la lamivudina è stata utilizzata come comparatore perché farmaco di scelta all'inizio dello studio (\*). In test preclinici, la telbivudina non ha dimostrato effetti mutageni e carcinogenici, non ha provocato significativi effetti tossici embrionali o fetali. Questi dati possono essere rilevanti ai fini dell'uso in età fertile.

Il Globe è uno studio in doppio cieco, che ha utilizzato un comparatore attivo, ed ha coinvolto 1370 pazienti, di ambo i sessi, di età tra i 16 e i 70 anni, con epatite cronica B HBeAg (antigene e dell'epatite B) positiva o negativa, reclutati tra marzo 2003 ed aprile 2004; sono stati esclusi i soggetti con concomitante epatite C, D, o infezione da HIV.

I partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere, per via orale sotto forma di compresse, 600 mg/die di telbivudina (683 pazienti) o 100 mg/die di lamivudina (687 pazienti (\*\*)). I trattamenti sono stati stratificati in base alla presenza/assenza dell'HBeAg e ai livelli dell'alanina aminotransferasi (ALT) (>2,5 o ≤2,5 volte al limite superiore della norma).

La prima rilevazione è stata programmata dopo 52 settimane, con proseguimento della terapia per un secondo anno per una valutazione a lungo termine.

L'end point primario di efficacia è stato la risposta terapeutica, definita come riduzione dei livelli serici del DNA dell'HBV al di sotto di 5 log<sub>10</sub> copie/mL insieme a normalizzazione dei livelli di ALT o alla non rilevabilità dell'HBeAg. End point secondari sono stati la risposta istologica, definita come una riduzione di almeno due punti nel punteggio del quadro necroinfiammatorio secondo Knodell, senza peggioramento del punteggio della fibrosi secondo Knodell; variazioni nei livelli serici del DNA dell'HBV; non rilevabilità dell'HBeAg e HBsAg e sierconversione; risposta virologica (un livello serico del DNA dell'HBV al di sotto di 5 log<sub>10</sub> copie/mL e perdita dell'HBeAg); normalizzazione dei livelli di ALT.

Hanno abbandonato lo studio il 2,6% dei pazienti trattati con telbivudina e il 4,7% di quelli che hanno ricevuto lamivudina. La risposta terapeutica, dopo 52 settimane di trattamento, nei gruppi telbivudina e lamivudina è stata, rispettivamente, del 75,3% e 67% (p=0,005) per i partecipanti HBeAg positivi, e del 75,2% e 77,2% per quelli HBeAg negativi (p=0,62).

Inoltre, la telbivudina si è dimostrata più efficace della lamivudina nella risposta istologica (64,7% vs 56,3%, p=0,01) dei soggetti HBeAg positivi, e nella soppressione dei livelli serici del DNA dell'HBV nei soggetti HBeAg sia positivi che negativi.

Il gruppo lamivudina è risultato maggiormente suscettibile a riacutizzazione virale (definita come almeno due consecutive determinazioni di un aumento del DNA dell'HBV ad almeno 1 log<sub>10</sub> copie/mL dal nadir durante 48 settimane di terapia) e sviluppo di resistenza (definito come riacutizzazione virale conseguente ad una mutazione indotta dal trattamento), in confronto al gruppo telbivudina.

La frequenza di eventi avversi è stata simile nei due gruppi per tutta la durata del trattamento; eventi avversi gravi sono stati registrati nel 2,6% dei trattati con telbivudina, rispetto al 4,8% del braccio lamivudina. Un aumento dei livelli di creatinichinasi è stato registrato più frequentemente nel gruppo telbivudina, mentre il gruppo lamivudina presentava più comunemente elevati livelli di alanina e aspartato aminotransferasi.

In conclusione, i risultati dimostrano che nei pazienti con epatite cronica B HBeAg positiva, la risposta terapeutica ed istologica, dopo 1 anno di terapia, è migliore nei pazienti trattati con telbivudina rispetto a quelli con lamivudina.

Nei pazienti HBeAg negativi, le risposte terapeutica ed istologica ai due farmaci sono risultate simili.

Sia nei pazienti HBeAg positivi che negativi, la telbivudina ha dimostrato una maggiore efficacia nel sopprimere il DNA dell'HBV ed una minore capacità di indurre resistenza rispetto alla lamivudina.

Nell'insieme, la telbivudina è un farmaco efficace nei pazienti con epatite cronica B. Tuttavia, studi di più lunga durata sono necessari per verificare l'eventuale perdita di risposta in seguito al manifestarsi di resistenza virale.

#### **Riferimento bibliografico**

Lai C-L et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576-88.

(\*) In Italia:

- la telbivudina (Sebivo<sup>®</sup>) è un farmaco di classe H OSP 2, approvato per il trattamento dell'epatite cronica B in pazienti adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli persistentemente elevati di ALT ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.

- la lamivudina è presente in differenti specialità medicinali: Epivir<sup>®</sup>, farmaco di classe H OSP2, indicato per la terapia di associazione in adulti e bambini con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV); Kivexa<sup>®</sup>, farmaco di classe H OSP2, un'associazione a dose fissa di due analoghi nucleosidici (abacavir e lamivudina) indicata per la terapia di combinazione in adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni con infezione da HIV; Zeffix<sup>®</sup>, farmaco di classe A, dispensabile con ricetta ripetibile, indicato per il trattamento dell'epatite cronica B nei pazienti adulti con malattia epatica compensata con evidenza di attiva replicazione virale, livelli sierici di ALT persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva del fegato e/o fibrosi, o con malattia epatica scompensata.

(\*\*) Le modalità di somministrazione sono in accordo con quanto riportato nelle scheda tecniche dei farmaci.

#### **Effetto della monoterapia e della terapia combinata con inibitori del sistema renina-angiotensina sulla proteinuria nella malattia renale: una metanalisi**

A cura del Dott. Alessandro Oteri

La proteinuria rappresenta un importante fattore di rischio per la progressione della malattia renale cronica e può determinare la comparsa di insufficienza renale terminale. L'inibizione del sistema renina angiotensina, attraverso una riduzione dell'escrezione renale di proteine, riduce la proteinuria e ritarda la progressione di tale patologia.

Il potenziale ruolo degli antagonisti dell'angiotensina II (sartani) nella riduzione della proteinuria è stato recentemente discusso, mentre la loro efficacia relativa in confronto agli ACE-inibitori e quella della terapia combinata rimangono ancora incerte.

Sulla base di tali premesse, questa recente revisione sistematica e metanalisi ha valutato l'effetto dei sartani sull'escrezione urinaria di proteine in pazienti affetti da nefropatia in confronto a placebo, ad altri farmaci antipertensivi e alle loro combinazioni. Poiché con molta probabilità, il miglioramento

della funzionalità renale presuppone una notevole riduzione della proteinuria, è stato valutato l'effetto della terapia con sartani nell'arco di diversi mesi e fino ad 1 anno.

La revisione è stata condotta su 49 trial clinici randomizzati (RCT), pubblicati tra Gennaio 1990 e Settembre 2006 (per un totale di 6181 partecipanti) nei quali veniva valutato l'effetto dei sartani in monoterapia ed in terapia combinata in pazienti con o senza diabete, affetti da microalbuminuria o proteinuria e per i quali erano disponibili dati basali sull'escrezione urinaria di proteine, a breve termine (1-4 mesi di follow up) e a lungo termine (5-12 mesi di follow up).

Dei 49 RCT inclusi, 12 erano di confronto con placebo, 9 confrontavano sartani e calcio antagonisti, 23 sartani e ACE-inibitori e 16 sartani e associazioni di ACE-inibitori + sartani mentre ulteriori 23 studi confrontavano l'uso di ACE inibitori in monoterapia verso la terapia combinata ACE-inibitori + sartani.

Rispetto al placebo, i sartani hanno ridotto la proteinuria sia nel confronto ad 1-4 mesi di trattamento (frequenza media di riduzione della proteinuria pari a 0.57 [0.47-0.68]) che nel confronto a 5-12 mesi di trattamento (frequenza media pari a 0.66 [0.63-0.69]).

Risultati analoghi sono stati ottenuti nel confronto tra sartani e calcio antagonisti, con una frequenza media di riduzione della proteinuria di 0.69 (0.62-0.77) ad 1-4 mesi di trattamento e 0.62 (0.55-0.70) a 5-12 mesi di trattamento.

Ciononostante, sia rispetto al placebo che ai calcio antagonisti, l'effetto antiproteinurico dei sartani non è risultato significativo ( $p=0.07$  per 1-4 mesi e  $p=0.30$  per 5-12 mesi).

Il confronto diretto tra ACE-inibitori e sartani ha evidenziato una efficacia clinica simile delle due classi farmacologiche nei confronti della proteinuria sia ad 1-4 mesi di trattamento (frequenza media 0.99 [0.92-1.05]) che a 5-12 mesi (frequenza media 1.08 [0.96-1.22]).

L'associazione sartani + ACE-inibitori ha ridotto la proteinuria in misura maggiore rispetto ai singoli agenti utilizzati in monoterapia. La frequenza media di riduzione della proteinuria per la terapia combinata verso sartani è risultata pari a 0.76 (0.68-0.85) a 1-4 mesi di follow up e 0.75 (0.61-0.92) a 5-12 mesi mentre per la terapia combinata verso ACE-inibitori la frequenza media di riduzione della proteinuria è risultata pari a 0.78 (0.72-0.84) nel confronto a 1-4 mesi e 0.82 (0.67-1.01) a 5-12 mesi. L'effetto antiproteinurico è risultato coerente tra i vari sottogruppi.

I principali limiti della revisione sistematica/metanalisi sono stati la scarsa segnalazione di effetti avversi, le ridotte dimensioni del campione della maggior parte degli studi inclusi e la debolezza metodologica di alcuni di essi. Inoltre, la proteinuria rappresenta solo un outcome surrogato per la progressione dell'insufficienza renale.

In conclusione, in pazienti affetti da microalbuminuria e proteinuria, i sartani riducono la proteinuria. L'entità dell'effetto è simile a quella ottenuta con placebo, calcio antagonisti o ACE-inibitori mentre l'efficacia clinica della terapia combinata sartani + ACE-inibitori è maggiore rispetto a quella ottenuta con la somministrazione in monoterapia dei singoli agenti terapeutici. L'incertezza relativa ai benefici e ai rischi di effetti collaterali limitano l'applicabilità di tali evidenze alla pratica clinica, soprattutto in popolazioni ad elevato rischio di eventi avversi.

Un editoriale di accompagnamento allo studio riporta l'esistenza di un recente studio denominato IMPROVE (Irbesartan in the Management of PROteinuric patients at high risk for Vascular Events), un RCT condotto su 405 pazienti ipertesi, ad elevato rischio cardiovascolare ed affetti da insufficienza renale in fase iniziale e tasso di escrezione urinaria di albumina relativamente basso, il cui end point primario era la valutazione dell'escrezione urinaria di proteine.

Considerati contestualmente, i risultati della revisione sistematica e del trial IMPROVE indicano che la monoterapia con inibitori del sistema renina angiotensina può essere sufficiente a curare i

pazienti con malattia renale in fase precoce ed escrezione di albumina relativamente bassa. La terapia combinata può essere invece efficace nei pazienti con albuminuria più severa e può essere prescritta ai pazienti nei quali la monoterapia non consente di ridurre l'escrezione urinaria di proteine ad un livello < 0.5 g nelle 24 ore (che rappresenta l'obiettivo terapeutico da raggiungere).

L'editoriale sottolinea inoltre che l'uso combinato di sartani e ACE-inibitori in pazienti con insufficienza renale cronica in fase 3 o 4 può incrementare la mortalità ed il rischio di ricoveri ospedalieri da iperkaliemia. Infatti, i pazienti affetti da malattia renale cronica, per la presenza di comorbidità e a causa della ridotta filtrazione glomerulare che determina una maggiore suscettibilità all'iperkaliemia, rappresentano in tal senso una popolazione ad elevato rischio.

Nel complesso, 45 dei 49 RCT (92%) inclusi nella metanalisi, compresi gli studi di ampie dimensioni, non hanno riportato dati quantitativi sulle reazioni avverse.

Le percentuali di abbandono della terapia col farmaco in studio (definite in termini di sospensione della terapia per ragioni direttamente, indirettamente o non correlate al farmaco) rappresentano una misura indiretta della sicurezza di un medicinale. Gli RCT con gruppi in parallelo hanno fornito le percentuali di abbandono della terapia per 818 pazienti negli studi di confronto tra sartani verso ACE-inibitori, per 95 pazienti negli studi di confronto tra terapia combinata verso sartani e per 34 pazienti negli studi di confronto tra terapia combinata verso ACE-inibitori. Dunque, tali studi forniscono informazioni molto esigue sull'incidenza di effetti avversi gravi derivanti dalla terapia combinata nel trattamento di pazienti affetti da insufficienza renale cronica.

Va infine sottolineato che oltre ai dati sulla proteinuria (che rappresenta un outcome surrogato) la revisione non fornisce altre informazioni sulla progressione della malattia renale cronica.

Nel frattempo, i pazienti con insufficienza renale cronica in fase 3 o 4 e sottoposti ad una terapia combinata con ACE inibitori + sartani, dovrebbero essere attentamente monitorati in particolare per quanto concerne i livelli sierici di potassio.

L'obiettivo finale della terapia dovrebbe essere la riduzione della proteinuria a valori <0.5 g/dl.

#### Riferimenti bibliografici

Kunz R, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Int Med* 2008; 148: 30-48.

Parfrey PS. Inhibitors of the renin angiotensin system: proven benefits, unproven safety. *Ann Int Med* 2008; 148: 76-7.

#### **Trattamento dell'artrite reumatoide iniziale: studio randomizzato di confronto tra metotrexato, metotrexato + infliximab, metotrexato + metilprednisolone mediante MRI (*Magnetic Resonance Imaging*)**

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Lo studio è stato condotto presso l'Università Cattolica di Lovanio ed è stato sponsorizzato dalla Schering-Plough.

Hanno partecipato 44 pazienti, che rispondevano ai criteri di classificazione dell'artrite reumatoide (RA) dell'*American College of Rheumatology* (ACR), avevano una malattia di durata <1 anno, in fase attiva, non erano mai stati trattati con metotrexato (MTX). Sono stati esclusi i pazienti che avevano una storia di tubercolosi, di insufficienza cardiaca congestizia, che avevano ricevuto glucocorticoidi per più di 3 mesi, un trattamento con più di due farmaci di fondo, MTX o metilprednisolone endovena (IV MP). Il trattamento con FANS per os era consentito per tutta la durata dello studio.

I pazienti avevano caratteristiche demografiche (prevalenza femminile in un rapporto di circa 2:1, età media era circa 50 anni) ed anamnestiche molto simili e sono stati divisi in tre gruppi: MTX da solo (n=14), MTX + infliximab (n=15), MTX + IV MP (n=15).

Tutti i pazienti ricevevano un dosaggio di MTX che variava dalla dose iniziale di 7,5 mg/settimana a 20 mg/settimana alla quattordicesima settimana. Sia MP (1 gr) che infliximab (3 mg/kg) erano infusi alle settimane 0, 2, 6 e ogni 8 settimane fino alla settimana 46. La durata dello studio è stata di 52 settimane.

L'end point primario è stata la misura delle variazioni nel tempo dei punteggi risultanti dall'imaging mediante risonanza magnetica (MRI). I parametri così valutati (sinovite, edema ed erosione articolare) non differivano tra i tre gruppi all'inizio dello studio. La MRI ha riguardato le articolazioni metacarpo-falangee, il polso e le articolazioni metatarso-falangee ed è stata eseguita all'inizio del trattamento, dopo 18 e 52 settimane. Gli end point secondari comprendevano valutazioni cliniche e funzionali.

La valutazione mediante MRI ha dimostrato una riduzione dei punteggi relativi a sinovite ed edema evidenziando un miglioramento nel tempo di questi parametri in tutti e tre i gruppi; in particolare, il gruppo MTX + infliximab ha presentato una maggiore riduzione della sinovite rispetto al gruppo MTX, e di edema rispetto sia al gruppo MTX sia al gruppo MTX + IV MP. Tutti i pazienti hanno avuto, nel tempo, un significativo peggioramento delle erosioni con nessuna differenza nei relativi punteggi tra il gruppo MTX e gli altri gruppi. La progressione delle erosioni è stata maggiore nel gruppo MTX + IV MP rispetto a quello MTX + infliximab.

È stata dimostrata una graduale diminuzione della proteina C reattiva (CRP) di entità comparabile in tutti e tre i gruppi. Dopo 52 settimane di trattamento, i livelli di CRP sono diminuiti da 7 a 2,5 mg/l (IQR 3-121 vs 1-31;  $p=0,019$ ) nei trattati con MTX, da 32 a 7,5 mg/l (IQR 3-213 vs 1-27;  $p=0,002$ ) nel gruppo MTX + IV MP e da 19 a 3,5 mg/l (IQR 3-164 vs 1-29;  $p=0,008$ ) nel gruppo MTX + infliximab.

Il miglioramento della risposta clinica, valutato secondo i criteri ACR (ACR20, ACR50 e ACR70), è risultato maggiore nei gruppi MTX + IV MP e MTX + infliximab alla settimana 22. Dopo 52 settimane non sono state registrate differenze statisticamente significative tra i tre gruppi.

Alla fine dello studio, il 40% dei pazienti trattati con MTX e il 70% dei trattati con MTX + IV MP o MTX + infliximab, hanno raggiunto una remissione della malattia valutata secondo i criteri della *European League Against Rheumatism* (EULAR). Il punteggio HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) è migliorato nel tempo in tutti i gruppi, ma in misura maggiore nei pazienti che hanno ricevuto MTX + IV MP o MTX + infliximab.

Non sono stati registrati gravi eventi avversi, ad eccezione di 1 caso di polmonite nei pazienti trattati con MTX.

Nel loro insieme, i risultati evidenziano che, in pazienti affetti da RA iniziale la combinazione MTX + infliximab è più efficace nel ridurre i segni di sinovite ed edema, evidenziabili con MRI, rispetto al solo MTX. Inoltre, i pazienti trattati con MTX + IV MP hanno presentato una maggiore progressione delle erosioni rispetto a quelli trattati con MTX + infliximab.

### Riferimento bibliografico

Durez P et al. Treatment of early rheumatoid arthritis. A randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56: 3919-27.

**Aspirina a basso dosaggio e malattia di Alzheimer**

A cura del Dott. Mauro Bianchi

Attualmente, le opzioni terapeutiche per la malattia di Alzheimer (inibitori delle colinesterasi e memantina) sono assai limitate e lungi dal potersi definire realmente efficaci. Pertanto, qualsiasi nuova informazione scientifica in questo settore clinico-terapeutico viene accolta con grande interesse.

L'acido acetilsalicilico (ASA) trova impiego nella terapia della demenza di tipo vascolare e numerosi studi epidemiologici hanno documentato una minore probabilità di sviluppare la malattia di Alzheimer (AD) da parte di soggetti in trattamento con ASA rispetto a quelli che non assumono questo farmaco.

E' stato, inoltre, osservato che l'ASA induce una serie di effetti biologici che possono tradursi in una minore secrezione, formazione e aggregazione della proteina beta-amiloide.

Anche in seguito all'utilizzo di un basso dosaggio, l'ASA è risultata efficace nel ritardare la progressione della demenza su base ischemica e nel ridurre il numero di eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio.

Sulla base di queste premesse e nell'ambito di uno studio più ampio (*AD2000 Collaborative Group, Lancet 2004; 363: 2105-15*) teso a verificare l'utilità del trattamento con donepezil (un inibitore reversibile dell'enzima acetilcolinesterasi) in pazienti con malattia di Alzheimer, un gruppo di ricercatori inglesi ha condotto uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, per valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'ASA a basso dosaggio (75 mg/die per via orale in compresse gastroresistenti) in 310 pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve (n=156) o moderato (n=154).

Sia nel gruppo in trattamento con ASA sia in quello di controllo il 5% dei pazienti aveva un'età <60 anni, il 19% era tra i 60 e i 69 anni, il 51% tra 70 e 79 anni e il 25% un'età >80 anni. In 18 soggetti era inoltre presente una demenza vascolare.

L'end point primario di efficacia era la misurazione della capacità cognitiva (mediante la *Mini-Mental State Examination*, MMSE) e dell'attività funzionale (mediante la *Bristol Activities of Daily Living Scale*, BADLS). Gli end point secondari erano la presenza e il grado di severità della sintomatologia comportamentale e psicologica, la progressione al grado più grave della disabilità cognitiva, lo stato di benessere delle persone coinvolte nell'assistenza ai pazienti, l'aumento delle disabilità, la mortalità, la sicurezza in termini di reazioni avverse gravi e la *compliance* alla terapia.

Durante i primi 12 mesi dello studio i pazienti sono stati valutati ogni 12 settimane e, successivamente, una volta all'anno. Nel 50% dei 156 soggetti randomizzati al trattamento con ASA e nel 78% dei 154 pazienti del gruppo di controllo è stato possibile raccogliere informazioni relative ai 3 anni successivi all'inizio dello studio.

Al termine della sperimentazione, nel gruppo in trattamento con ASA è stato riscontrato un punteggio MMSE leggermente più elevato (0,10) rispetto al controllo. Tale differenza non è risultata statisticamente significativa (p=0,7). Nei pazienti trattati con ASA il punteggio medio relativo alla BADLS è risultato inferiore di 0,62 punti rispetto a quelli che non avevano assunto il farmaco (p=0,11).

Non sono emerse differenze di rilievo relativamente a tutti gli altri parametri considerati.

Per quanto riguarda la tollerabilità, 13 pazienti (8%) in trattamento con ASA e 2 pazienti (1%) del controllo hanno manifestato un episodio emorragico di gravità tale da richiedere il ricovero ospedaliero. Inoltre, tre pazienti (2%) del gruppo ASA sono deceduti per emorragia cerebrale.

Gli autori concludono il loro articolo affermando che, in pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve o moderato, i rischi legati alla somministrazione prolungata di ASA a basso dosaggio risultano superiori rispetto ai benefici attesi.

Come segnalato con grande chiarezza da Paul S. Aisen nel suo editoriale di accompagnamento al lavoro, pur presentando alcuni limiti piuttosto evidenti dal punto di vista metodologico (quali, ad esempio, l'assenza di cecità nel disegno sperimentale e la possibile mancanza di *compliance* da parte dei pazienti di entrambi i gruppi) questo studio suggerisce in modo attendibile e convincente che il trattamento con ASA a basso dosaggio non migliora il decorso della malattia di Alzheimer e aumenta il rischio di gravi episodi di sanguinamento.

Si tratta di un dato che conferma e completa quelli già disponibili sulla mancanza di efficacia della terapia con qualsiasi tipo di FANS in soggetti con questo tipo di demenza.

Un'appropriata trasposizione di tutte queste evidenze nella pratica clinica potrebbe almeno determinare una riduzione del numero di eventi emorragici di natura iatrogena in pazienti con malattia di Alzheimer.

#### Riferimenti bibliografici

AD2000 Collaborative Group. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. *Lancet Neurology* 2008; 7: 41-9.

Aisen PS. An aspirin a day for Alzheimer's disease? *Lancet Neurology* 2008; 7: 20-1.

#### Uso dei farmaci antinfiammatori non-steroidi e rischio di demenza nel Cardiovascular Health Study

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Studi epidemiologici e dati di laboratorio suggeriscono che l'uso dei farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) possa ridurre il rischio della malattia di Alzheimer (AD) (l'argomento è stato recentemente affrontato anche da *Weggen et al. Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 536-43).

L'obiettivo dello studio di Szekely et al. era valutare se l'uso di FANS, di aspirina o di paracetamolo modificava l'incidenza di demenza di qualsiasi origine, di AD e di demenza di origine vascolare (VaD).

Lo studio è stato condotto su pazienti inclusi nel *Cardiovascular Health Study – Cognitive Study* (1) che al momento dell'arruolamento non erano affetti da demenza e dei quali erano disponibili informazioni sui farmaci assunti.

La durata del follow-up andava dal momento della prima visita fino a metà dell'anno in cui la demenza è stata diagnosticata; per i soggetti che non hanno sviluppato demenza, fino a 10 anni dalla prima visita o all'eventuale decesso. L'utilizzo dei FANS (diclofenac, etodolac, fenoprofene, flurbiprofene, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, meclofenamato, nabumetone, naprossene, oxaprozin, piroxicam, sulindac o tolmetina) di aspirina o altri salicilati (diflunisal, salsalato [2], trilisato [2], salicilato o salicilamide [3]) e di paracetamolo è stata stabilito sulla base di quanto riferito dai partecipanti e del controllo delle confezioni dei farmaci messe a disposizione dagli stessi.

L'end point primario è stato l'intervallo di tempo fino alla diagnosi di demenza di qualsiasi origine, di AD e di VaD. La diagnosi di AD è stata effettuata secondo i criteri del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's disease and Related Disorders Association*) mentre quella di VaD in accordo ai criteri della *State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers [ADDTC]*). Utilizzando questi ultimi criteri è stato possibile individuare pazienti con una forma mista di AD e VaD e pazienti con sola VaD.

Dei 3229 partecipanti, 1180 (36,5%) hanno assunto FANS durante il periodo di osservazione, 1933 (59,9%) hanno assunto aspirina e 1228 (38,0%) paracetamolo. I FANS sono stati usati soprattutto da donne, da soggetti di più giovane età, e da pazienti affetti da artrite ( $p < 0,05$ ). Gli Afro-Americani sono risultati maggiori utilizzatori di FANS rispetto ai soggetti di razza bianca ( $p = 0,06$ ).

452 casi di demenza di qualsiasi origine sono stati diagnosticati durante un periodo di *follow-up* di 13855 anni-persona. Di questi, 231 presentavano AD e 19 VaD.

L'uso di FANS ha ridotto il rischio di demenza di qualsiasi origine (HR aggiustato[4], [aHR], 0.76; CI 95% 0,60 – 0,96).

Lo stesso risultato non è stato riprodotto con l'aspirina o il paracetamolo (aHR 1,07; CI 0,88 – 1,32 e aHR 0,99; CI 0,79 – 1,24, rispettivamente). L'uso dei FANS, ma non quello di aspirina o paracetamolo, ha ridotto il rischio di AD (aHR 0.63; CI 0,45 – 0,88).

Il rischio di VaD non è stato invece modificato dall'uso di nessuno dei farmaci considerati.

Un'analisi più approfondita dei risultati ha rivelato che l'uso dei FANS ha ridotto il rischio di AD solo nei soggetti portatori dell'allele  $\epsilon 4$  nel *locus* APOE (aHR 0.34, CI 0.18 – 0.65; per i non portatori aHR 0.88, CI 0.59 – 1.32). Questo effetto sembra essere influenzato dall'età (i soggetti con età  $\leq 75$  anni mostrano una protezione maggiore rispetto ai soggetti  $> 75$  anni), sebbene questo dato potrebbe riflettere il fatto che i soggetti portatori dell'allele  $\epsilon 4$  tendono a sviluppare la malattia in più giovane età.

La concomitante presenza di artrite, per la cura della quale sono utilizzati i FANS, non influenza l'associazione tra il loro uso ed il rischio di AD.

Infine, la capacità di ridurre o meno la produzione di peptide  $\beta$ -amiloide 1-42 ( $A\beta_{42}$ )(5) non ha influenzato l'effetto sul rischio di AD sia dei FANS che la possiedono (aHR 0.67; CI 0.46-0.98) sia di quelli che non la possiedono (aHR 0.69; CI 0.41-1.15).

Lo studio, che esamina una coorte relativamente ampia di individui, indica che l'uso dei FANS riduce il rischio di demenza in generale e di AD in particolare; l'effetto si manifesta solo nei pazienti portatori dell'allele  $\epsilon 4$  di APOE e non è correlato al farmaco utilizzato. Queste osservazioni, pur interessanti, richiedono ulteriore conferma.

#### Riferimento bibliografico

Szekely et al. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2008; 70: 17-24.

(1) Cardiovascular Health Study (CHS) è uno studio prospettico iniziato nel 1989 e condotto in 4 centri degli Stati Uniti con lo scopo di valutare, in pazienti adulti di età  $\geq 65$  anni, i fattori associati alla cardiopatia coronarica e allo stroke (Fried et al. *Ann Epidemiol* 1: 263-276; 1991). Quei pazienti, che tra il 1992 e il 1994 sono stati sottoposti a Magnetic Resonance Imaging e a Modified Mini-Mental State Examination (3MSE), sono stati inclusi nel CHS Cognitive Study (Fitzpatrick et al. *J Am Geriatr Soc* 52: 195-204; 2004).

(2) Non in commercio in Italia.

(3) La salicilamide è presente in Italia in una specialità medicinale in associazione con paracetamolo, caffeina e tripeleennamina.

(4) L'Hazard Ratio (HR) è stato corretto in base a covariabili quali età, sesso, livello di scolarizzazione, presenza dell'allele  $\epsilon 4$  di APOE, razza (bianca o Afro-Americana) e della capacità cognitiva al momento dell'arruolamento (3MSE).

(5) Gli autori si riferiscono a studi di laboratorio che hanno dimostrato come alcuni FANS (diclofenac, fenoprofene, flurbiprofene, ibuprofene, indometacina, meclofenamato, nabumetone, piroxicam e sulindac) riducono la produzione di  $A\beta_{42}$ .

### **Effetti di rivastigmina sul tremore e sui sintomi motori in pazienti con demenza associata a morbo di Parkinson**

A cura del dott. Marco Tuccori

Rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi, facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. Attraverso questo meccanismo rivastigmina può esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica.

Rivastigmina è approvato in Italia (\*) e in molti altri Paesi per il trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderata in pazienti con morbo di Parkinson o morbo di Alzheimer. Tuttavia, poiché la terapia anticolinergica si è dimostrata efficace nel trattamento sintomatico del tremore associato al morbo di Parkinson, è stato ipotizzato che rivastigmina, grazie alla sua azione colinergica stimolante, possa aggravare i sintomi motori di questa malattia.

Questo articolo si propone di analizzare retrospettivamente i dati raccolti in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane, controllato vs placebo, unitamente ai dati raccolti nell'estensione in aperto dello studio stesso, per valutare possibili effetti avversi motori di rivastigmina in pazienti con demenza associata a morbo di Parkinson (DSM-IV).

Nella fase in doppio cieco sono stati valutati 541 pazienti affetti da demenza associata a morbo di Parkinson trattati con rivastigmina (n=362 alla dose di 3 mg/die aumentata ad intervalli di 4 settimane fino ad un massimo di 12 mg/die) o placebo (n=179). Nella successiva fase in aperto tutti i pazienti arruolati nella prima fase e altri 334 che rientravano nei criteri di inclusione sono stati trattati per ulteriori 24 settimane con rivastigmina (stesso schema posologico). Cambiamenti dei sintomi di parkinsonismo sono stati verificati applicando la sezione di valutazione motoria della *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) al basale e alle settimane 16, 24 e 48.

Durante lo studio in doppio cieco, insorgenza o aggravamento di tremore è stato osservato nel 10.2% dei pazienti trattati con rivastigmina rispetto al 3.9% del gruppo placebo (p=0.012). Tremore è stato riportato maggiormente nella fase di aggiustamento del dosaggio di rivastigmina. Non è stata osservata dose-dipendenza. Alla fine della fase in doppio cieco, 6 pazienti (1.7%) trattati con rivastigmina avevano abbandonato lo studio per aver sviluppato tremore.

Nonostante siano state rilevate differenze significative nell'incidenza di eventi avversi motori tra i due gruppi durante la fase in doppio cieco, le differenze osservate nel punteggio totale UPDRS registrato nei due bracci non sono state statisticamente significative (p=0.83), compreso il punteggio ottenuto con gli item della stessa scala riferiti al solo tremore (p=0.84). Tali eventi sembrano quindi scarsamente significativi da un punto di vista clinico.

Nella successiva fase in aperto, nella quale tutti i pazienti venivano trattati con rivastigmina, l'incidenza di tremore era del 6.9%: 3.8% e 12.2% di quelli che avevano ricevuto rispettivamente placebo e rivastigmina nella fase in doppio cieco (p=0.006). Questo dato suggerisce che la prima esposizione a rivastigmina possa determinare un aggravamento transitorio del tremore. Tre (0.9%) dei 334 pazienti entrati nella fase in aperto hanno abbandonato lo studio per aver sviluppato tremore.

L'incidenza di aggravamento di segni e sintomi neurologici riconducibili al morbo di Parkinson, bradicinesia e rigidità è stata inferiore al 5% in entrambi i gruppi di trattamento (differenze non statisticamente significative tra rivastigmina e placebo).

Lo studio non ha rilevato possibili eventi avversi motori ascrivibili ad una terapia prolungata (48 settimane) con rivastigmina. L'analisi post-hoc ha mostrato un miglioramento dei sintomi di demenza, compresa la capacità di svolgere le normali attività quotidiane, che prescindeva dall'aver manifestato tremore o aggravamento del tremore durante lo studio.

In conclusione, rivastigmina non sembra indurre disfunzioni motorie clinicamente significative in pazienti con demenza associata al morbo di Parkinson.

Il tremore a riposo sembra rappresentare un evento avverso transitorio, che si sviluppa maggiormente nella fase di aggiustamento della dose di rivastigmina.

I risultati ottenuti in questo studio non permettono di avvalorare l'ipotesi di un aggravamento della malattia di Parkinson durante trattamento a lungo termine con rivastigmina.

**Conflitto di interessi:** lo studio è stato finanziato da Novartis Pharmaceuticals (produttore di rivastigmina). Alcuni degli autori sono dipendenti dell'azienda sponsor.

#### Riferimento bibliografico

Oertel W et al. Effects of rivastigmine on tremor and other motor symptoms in patients with Parkinson's Disease dementia. *Drug Saf* 2008; 31: 79-94.

(\*) In Italia le indicazioni terapeutiche autorizzate di rivastigmina (classe A, nota AIFA 85 e classe C) comprendono il trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave e della demenza da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

### Pattern prescrittivo di farmaci antiepilettici in Italia: uno studio nazionale della popolazione generale negli anni 2000-2005

A cura del Dott. Gianluca Trifirò

Circa il 20% dei pazienti affetti da epilessia non sono responsivi alla terapia con antiepilettici tradizionali (es. acido valproico, fenitoina, carbamazepina). Per fronteggiare tale fenomeno nell'ultima decade sono state introdotte in commercio alcune nuove molecole, tra cui lamotrigina, levetiracetam e, successivamente, gabapentin e pregabalin (\*).

Negli ultimi anni, tuttavia, questi nuovi antiepilettici sono stati impiegati in maniera crescente nel trattamento di patologie diverse dall'epilessia, ed, in particolare, nel dolore neuropatico di varia natura e nel disturbo bipolare. Fino ad oggi, non era stato pubblicato alcuno studio nazionale, né in Italia né in altri Paesi Europei, finalizzato ad analizzare l'utilizzo di antiepilettici (AE) nella popolazione generale.

Per tale ragione, abbiamo condotto questo studio di farmacoutilizzazione, recentemente pubblicato su *European Journal of Neurology*, con l'obiettivo di esplorare il pattern prescrittivo di nuovi e vecchi antiepilettici in medicina generale. Per tale analisi è stata utilizzata la banca dati di medicina generale Health Search-Thales. Da tale database sono state estratte le informazioni demografiche e cliniche di 470.000 individui registrati nelle liste di 320 MMG, distribuiti omogeneamente su tutto il territorio nazionale. In questo campione dello studio è stata misurata la prevalenza d'uso di AE totale e per classe, molecola, fascia d'età ed indicazione d'uso durante gli anni 2000-2005.

In totale, 24.383 (5.2%) soggetti ricevevano almeno una prescrizione di AE negli anni di studio. La prevalenza d'uso di AE aumentava progressivamente: da 7,1 (IC 95%: 6,9-7,3) per 1.000 nel 2000 a 11,8 (11,5-12,1) per 1.000 nel 2005 per i vecchi AE e da 1,1 (1,0-1,2) a 12,2 (11,9-12,5) per i nuovi AE.

Carbamazepina, fenobarbital e acido valproico erano gli AE con la più alta prevalenza d'uso fino al 2003, quando il gabapentin è diventato l'AE più utilizzato. Tuttavia l'incredibile aumento dell'uso

di gabapentin si è arrestato con l'introduzione in commercio nel 2005 del pregabalin che nei primi 6 mesi di commercializzazione ha raggiunto una prevalenza d'uso di 2,5 per 1.000. Non è stata identificata alcuna differenza significativa nel pattern prescrittivo di vecchi e nuovi AE tra le varie aree geografiche. Dall'altro lato, i nuovi AE (soprattutto gabapentin e pregabalin) sono stati maggiormente impiegati in pazienti anziani e nel trattamento di dolore neuropatico e disturbi dell'umore (in gran parte dei casi off-label). I vecchi AE, invece, restano correntemente i farmaci di scelta nelle varie forme di epilessia.

Un'analisi di sensibilità in cui gabapentin e pregabalin sono stati esclusi dai nuovi AE, ha mostrato che il pattern prescrittivo per i nuovi AE era simile a quello riportato per i vecchi AE.

Dai dati rilevati in questo studio ne deriva una riflessione: gabapentin e pregabalin sono nuovi antiepilettici o piuttosto una nuova classe di farmaci?

#### Riferimento bibliografico

Savica R et al. Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy: a nationwide population-based study in the years 2000-2005. *Eur J Neurol.* 2007; 14: 1317-21.

(\*) In Italia, gabapentin e pregabalin, nel trattamento dell'epilessia sono in classe A (rimborsabili da parte del SSN) e in classe C (alcune confezioni di pregabalin). La prescrizione di questi farmaci è inoltre a carico SSN, ma con nota AIFA 4, introdotta nel 2007, per il trattamento del dolore grave e persistente dovuto a: nevralgia postherpetica correlabile ad infezione da herpes zoster, neuropatia associata a malattia neoplastica e neuropatia diabetica documentate dal quadro clinico e strumentale.

### Confronto tra diverse strategie di dosaggio iniziale di duloxetina in pazienti con disturbo depressivo maggiore

A cura delle Dott.sse Daniela Carli e Sandra Sigala

La sospensione del trattamento con farmaci inibitori selettivi del reuptake di serotonina (SSRI) e di serotonina/noradrenalina (SNRI) è causato sia dalla mancanza di efficacia che dall'insorgenza di effetti collaterali (fino al 23% delle sospensioni del trattamento).

L'effetto collaterale riportato più frequentemente è la nausea, osservata a seconda dei diversi trial clinici nel 4,3-31% dei pazienti, effetto dose-dipendente e di breve durata. Non sono ancora state stabilite delle strategie comuni da seguire per ridurre il rischio di sospensione del trattamento con SSRI/SNRI a causa degli effetti collaterali, soprattutto della nausea. Talvolta è stato osservata una riduzione dell'incidenza di nausea in seguito a somministrazione iniziale di basse dosi (potenzialmente non terapeutiche), con aumento graduale nel tempo, oppure in seguito alla somministrazione con il cibo.

In particolare, uno studio con la duloxetina condotto in aperto ha dimostrato che la dose iniziale di 30 mg/die (q.a.m.\*) per 1 settimana, seguita poi da un aumento a 60 mg q.a.m., sembra ridurre il rischio di nausea, rispetto ad una dose di partenza di 60 mg q.a.m. D'altra parte, pazienti che assumono una dose iniziale di 30 mg q.a.m. presentano un minor miglioramento sintomatologico rispetto ai pazienti che hanno direttamente iniziato il trattamento alla dose di 60 mg q.a.m. (scale Core e MAier della Hamilton Rating Scale for Depression – HAM-D-17).

Gli obiettivi di questo studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, dose-finding sono:

- confermare i risultati osservati in uno studio in aperto precedente (*Curr Ther Res* 2005; 66: 522-540), nel quale la duloxetina (SNRI), somministrata alla dose iniziale di 30 mg q.a.m. per 1 settimana, seguita dall'aumento a 60 mg q.a.m., determinava una riduzione

dell'insorgenza di nausea rispetto alla somministrazione di 60 mg q.a.m. direttamente all'inizio della terapia.

- valutare gli effetti dell'assunzione di cibo in concomitanza alla duloxetine sull'insorgenza di nausea.
- confrontare gli effetti della somministrazione della duloxetine q.a.m. o in dosi frazionate.

Nel periodo ottobre 2004-gennaio 2006 sono stati valutati 916 pazienti con diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore, in accordo con il Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders (DMS-IV, 4° versione), dimessi da 33 diverse unità psichiatriche degli Stati Uniti, di età >18 anni. Di questi, 269 non sono stati inclusi nello studio perché non rientravano tra i criteri di inclusione o per ritiro del consenso informato.

La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (64.1%), di razza caucasica (78.1%) con un'età media di 43 anni ed un punteggio iniziale medio di 21.5 alla valutazione con la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D-17). Non c'erano differenze statisticamente significative tra le caratteristiche dei pazienti appartenenti ai diversi bracci dello studio. Sono stati considerati criteri di esclusione: disturbi dell'umore che non fossero considerati disturbo depressivo maggiore secondo i criteri del DSM-IV, mancanza di risposta dell'episodio depressivo in corso a 2 o più antidepressivi utilizzati per almeno 4 settimane, storia di mancata risposta a dosaggi adeguati di duloxetine ( $\geq 60$ mg/die per  $\geq 4$  settimane), assunzione di sostanze d'abuso, terapia elettroconvulsivante o stimolazione magnetica transcranica nell'anno precedente, variazioni della psicoterapia dopo l'entrata nello studio, assunzione di farmaci MAO-inibitori nei 14 giorni precedenti o trattamento con fluoxetina nei 30 giorni precedenti.

Tutti i pazienti hanno ricevuto placebo per una settimana, ed in seguito sono stati randomizzati ad uno dei tre diversi bracci di trattamento con duloxetine per una settimana: 219 pazienti hanno assunto 30 mg q.a.m., 213 hanno assunto 30 mg 2 volte/die (b.i.d.\*\*\*) e 215 60 mg q.a.m. All'interno di questi tre bracci i pazienti sono stati ulteriormente suddivisi in due sottogruppi a seconda che dovessero assumere il farmaco con il cibo (n=326) o a distanza di almeno un'ora dal pasto (n=321). I pazienti risultavano così distribuiti:

	<b>30 mg q.a.m.</b> (N=219)	<b>30 mg b.i.d.</b> (N=213)	<b>60 mg q.a.m.</b> (N=215)
Con cibo	N= 80	N= 79	N= 75
Senza cibo	N= 85	N= 68	N= 77

Nelle restanti 5 settimane di studio, tutti hanno assunto 60 mg di duloxetine al mattino. Le capsule di duloxetine disponibili erano da 30 mg e da 60 mg. Per mantenere l'integrità del doppio cieco, indipendentemente dal braccio di appartenenza, ogni paziente doveva assumere due capsule 2 volte/die, al mattino e alla sera durante le prime 3 settimane, mentre le restanti 4 settimane prevedevano un'unica assunzione giornaliera.

L'obiettivo primario dello studio era confrontare l'insorgenza di nausea correlata all'assunzione giornaliera di 30 mg di duloxetine rispetto alla dose da 60 mg, mediante la *Association for Methodology and Documentation in Psychiatry adverse event scale* (AMDP-5): al paziente veniva chiesto ad ogni visita di dare un punteggio alla sua nausea, che poteva andare da 0 (assente) a 3 (severa).

L'obiettivo secondario è stato invece confrontare l'insorgenza di nausea nel braccio trattato con 30 mg di duloxetine b.i.d. rispetto agli altri schemi di trattamento.

Altri eventi avversi considerati sono stati vomito, xerostomia, stipsi, insonnia, vertigini, sonnolenza, sudorazione, riduzione dell'appetito. Sono state valutate anche la modificazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. I pazienti sono stati sottoposti ad esami ematochimici all'inizio

ed alla fine del trattamento. Le visite di controllo sono state effettuate ogni settimana durante le prime 3 settimane, successivamente alle settimane 5 e 7.

L'efficacia terapeutica è stata valutata utilizzando diverse scale: la HAM-D-17, la Inventory of Depressive Symptoms Clinician Rated (IDS-C-30), la Quick Inventory of Depressive Symptomatology Clinician Rated (QIDS-C), la Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), la Visual Analog Scale for Pain (VAS), la Clinical Global Impressions-Severity of Illness scale (CGI-S) e la Patient Global Impression of Improvement scale (PGI-I).

I risultati dell'analisi dei dati ottenuti non hanno mostrato differenze significative per quanto riguarda l'incidenza di nausea nei tre gruppi di pazienti dopo 1 settimana di trattamento (30 mg q.a.m.=23%; 60 mg q.a.m.=29%; 30 mg b.i.d.=27%;  $p=0,207$ ).

Nell'arco delle 6 settimane di trattamento la percentuale di pazienti che lamentava nausea era sovrapponibile in tutti i gruppi (32%), indipendentemente dal dosaggio iniziale.

La nausea si manifestava in tutti i gruppi di trattamento, soprattutto dopo una settimana dall'inizio della terapia e indipendentemente dall'assunzione di cibo, per poi scomparire nel corso della seconda settimana. Dall'analisi dei dati ottenuti è emerso che il beneficio maggiore nella somministrazione del farmaco con il cibo lo avevano i pazienti trattati con un dosaggio giornaliero di 60 mg di duloxetina rispetto a 30 mg.

Nei tre gruppi che assumevano il farmaco senza cibo è stata rilevata una grande differenza per quanto riguarda l'interruzione della terapia dovuta ad effetti avversi (30 mg q.a.m. vs 30 mg b.i.d.  $p=0.008$ ; 30 mg q.a.m. vs 60 mg q.a.m.  $p=0.066$ ), mentre non sono state rilevate differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'interruzione della terapia nei tre gruppi che assumevano duloxetina con il cibo (30 mg q.a.m.=5.4%, 30 mg b.i.d.=7.5 %, 60 mg b.i.d.=7.4%).

Le segnalazioni spontanee di eventi avversi sono sovrapponibili a quelle già riportate in altri studi con duloxetina.

Non si sono verificati decessi durante la fase acuta della terapia, mentre 9 pazienti (1.4%) dei 647 randomizzati hanno riportato l'insorgenza di un avvento avverso serio (dolore toracico, convulsioni, depressione, cadute, trauma cranico, psicosi, fratture costali, incidenti automobilistici, ideazioni suicidarie, perforazione della membrana timpanica, emorragia vaginale, frattura di un arto superiore).

E' da sottolineare che solo 2 (ideazione suicidaria e psicosi) sono state ritenute correlate all'assunzione di duloxetina.

Sono state evidenziate anche differenze negli esami ematochimici con un aumento della conta dei basofili ( $p=0.010$ ) e del volume globulare ( $p=0.022$ ) nel gruppo trattato con 30 mg q.a.m. rispetto a quello trattato con 60 mg q.a.m.; i pazienti appartenenti a quest'ultimo gruppo hanno invece manifestato una maggior riduzione del valore di LDL rispetto al gruppo trattato con 30 mg b.i.d. ( $p=0.043$ ).

Non sono state osservate differenze tra i 3 gruppi per quanto riguarda alterazioni del peso e parametri vitali.

Per quanto riguarda l'efficacia terapeutica è stato rilevato che il gruppo trattato con il dosaggio iniziale di 60 mg q.d. ha ottenuto un maggior miglioramento della sintomatologia ( $p\leq 0.05$  rispetto agli altri gruppi) nelle prime due settimane rispetto ai pazienti trattati con gli altri dosaggi. Dopo 6 settimane di trattamento attivo non sono invece state evidenziate differenze statisticamente significative tra l'efficacia terapeutica nei 3 bracci di trattamento.

Alla luce dei risultati ottenuti gli autori concludono che il farmaco è meglio tollerato, con minori sospensioni del trattamento se la terapia è iniziata con duloxetina al dosaggio di 30 mg q.a.m. (indipendentemente dall'assunzione o meno con il cibo) per una settimana, e poi aumentata a 60 mg

q.a.m. Ugualmente tollerata l'impostazione della terapia direttamente con duloxetina 60 mg q.a.m., però in questo caso assunta con il cibo.

Per quanto riguarda invece l'efficacia terapeutica non ci sono differenze significative tra i diversi dosaggi in fase cronica, mentre nelle prime settimane di trattamento è stato osservato un maggior miglioramento sintomatologico nei pazienti trattati con dosaggio 60 mg q.a.m.

\* q.a.m. = 1 volta al giorno, la mattina.

\*\* b.i.d. = 2 volte al giorno.

**Conflitto di interesse:** Il lavoro è sponsorizzato dalla Eli Lilly. Alcuni autori dello studio sono dipendenti della Eli Lilly, mentre gli altri dichiarano di aver ricevuto dei finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

#### Riferimento bibliografico

Whitmyer VG et al. A comparison of initial duloxetine dosing strategies in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1921-30.

In Italia la duloxetina è commercializzata come Cymbalta® (Eli Lilly), Xeristar® (Boehringer Mannheim), 30 mg e 60 mg per il trattamento della depressione e del dolore neuropatico (nota AIFA 4)

Yentreve® (Eli Lilly) da 20 mg e 40 mg per il trattamento della vescica iperattiva.

### Rischio di ospedalizzazione per pancreatite acuta associata all'uso di antipsicotici tradizionali e atipici: studio caso-controllo basato sulla popolazione

A cura del Dott. Marco Tuccori

La pancreatite acuta è una malattia infiammatoria del pancreas con un'incidenza stimata nei Paesi occidentali di 5-80 casi/100.000 persone anno. Il 20% circa delle manifestazioni acute è classificabile come grave e la percentuale di eventi ad esito fatale nei primi 90 giorni di ricovero, stimata alla fine degli anni '90, è pari al 4-7%.

Nel 2003, in considerazione di un maggior numero di segnalazioni di pancreatite acuta sviluppata durante il trattamento con antipsicotici atipici (clozapina 40%; olanzapina 33%; risperidone 16%) rispetto a quelli tradizionali (aloperidolo 12%), la Food and Drug Administration (FDA) ha suggerito una associazione tra esposizione ad antipsicotici atipici e pancreatite acuta. Successivi studi farmacoepidemiologici hanno dimostrato un maggior rischio di pancreatite acuta per l'esposizione ad antipsicotici senza approfondire possibili differenze tra i tradizionali e gli atipici.

Questo studio si propone di verificare il rischio di ricovero per pancreatite acuta associato a trattamento con antipsicotici atipici rispetto a quelli tradizionali.

Lo studio, di tipo caso-controllo basato sulla popolazione, è stato realizzato utilizzando le banche dati ospedaliere di 3 contee della Danimarca. Sono stati selezionati pazienti adulti (18-89 anni) in dimissione con diagnosi iniziale di pancreatite acuta tra il 1991 e il 2003. I controlli (10 controlli per ogni caso, selezionati per analogia di età e sesso) sono stati individuati mediante l'anagrafe danese. I dati di prescrizione degli antipsicotici sono stati ottenuti da un database specifico. Lo studio ha identificato tutte le prescrizioni di antipsicotici (codice ATC di selezione: N05A) effettuate per ciascun caso e per i relativi 10 controlli nei 365 giorni precedenti la data del ricovero (usata come data indice anche per i controlli).

Gli antipsicotici atipici selezionati sono stati clozapina, olanzapina, risperidone, quetiapina, ziprasidone, sulphiride, levosulpiride, amisulpiride. Gli antipsicotici convenzionali sono stati classificati in base alla loro potenza nel bloccare i recettori dopaminergici come bloccanti dopaminergici a potenza elevata (flupentixolo\*, flufenazina, aloperidolo, pimozide, penfluridolo\*), intermedia (periciazina, perfenazina, proclorperazina, zuclopentixolo) e ridotta (clorpromazina, clorprotixene\*, levomepromazina, melperone\*, tioridazina\*). I pazienti con almeno una prescrizione nei 90 giorni precedenti il ricovero sono stati definiti *utilizzatori attivi (current users)*

mentre quelli con l'ultima prescrizione ricevuta tra 90 e 365 giorni prima del ricovero *utilizzatori storici (former users)*. La popolazione finale era composta da 3083 casi e 30830 controlli. Tra i casi, 15 pazienti (0.15%) erano utilizzatori attivi di antipsicotici atipici e 128 (4.2%) di antipsicotici tradizionali.

I rate ratio (aggiustati per uso di FANS, di antiepilettici, di antidepressivi, comorbidità quali malattia psichiatrica, diabete, calcolosi biliare, e malattie legate all'abuso di alcool) di ospedalizzazione per pancreatite acuta indicavano una riduzione del rischio sia per gli utilizzatori attivi che storici di antipsicotici atipici rispetto ai non utilizzatori (RR 0.6, CI 95%: 0.3-1.1; 0.3, CI 95%: 0.1-0.9, rispettivamente). E' stato osservato un trend di aumento del rischio di ricovero per pancreatite acuta per gli antipsicotici tradizionali in relazione alla diminuzione della potenza bloccante dopaminergica che variava da 1.2 (CI 95%: 0.7-2.0) a 1.5 (CI 95%: 1.0-2.2) a 2.8 (CI 95%: 2.0-3.8), per i farmaci a potenza elevata, intermedia e ridotta, rispettivamente. Stratificando i pazienti in base all'età si osservava un rischio di ospedalizzazione maggiore per gli utilizzatori di antipsicotici tradizionali di età <60 anni (5.2; CI 95%: 3.2-8.5) rispetto ai più anziani (1.5; CI 95%: 0.9-2.5). L'uso storico di antipsicotici tradizionali, prescindendo dalla categoria, è stato associato ad un rischio di ospedalizzazione per pancreatite acuta di 1.6 (95%CI: 1.4-1.9).

L'uso di antipsicotici tradizionali caratterizzati da potenza bloccante dopaminergica ridotta è stato associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per pancreatite acuta.

Lo studio non conferma un particolare rischio di pancreatite acuta correlato all'uso di antipsicotici atipici.

Gli autori evidenziano possibili bias legati fondamentalmente alla natura retrospettiva dei dati raccolti (mancato riconoscimento di forme lievi o asintomatiche di pancreatite nei registri di dimissione, difficoltà nel verificare l'abitudine al fumo, il 10-20% dei casi con diagnosi di pancreatite poteva non rispettare adeguatamente i criteri necessari per la diagnosi).

\* Non in commercio in Italia

### Riferimento bibliografico

Gasse C et al. Risk of hospitalization for acute pancreatitis associated with conventional and atypical antipsychotics: a population based case-control study. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 27-34.

### Bevacizumab + interferone alfa-2a per il trattamento del carcinoma renale metastatico: un trial di fase III randomizzato e in doppio cieco

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Il carcinoma renale metastatico in passato era considerato una neoplasia con scarsa aspettativa di vita, il cui trattamento si limitava alla somministrazione di citochine come l'interferone. Recentemente, gli agenti anti-angiogenici hanno rappresentato un'opzione terapeutica in grado di migliorare la prognosi di questa patologia.

L'inibizione del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) rappresenta un valido approccio terapeutico nel trattamento del carcinoma renale metastatico.

Nello studio condotto da Yang et al. (*N Engl J Med* 2003; 349: 427-34) era stato osservato come il bevacizumab (\*), un anticorpo monoclonale umanizzato anti-VEGF, fosse in grado di rallentare il tempo di progressione del carcinoma renale quando utilizzato in seconda linea dopo le citochine. Altri studi condotti su farmaci sempre ad attività antiangiogenica come sunitinib e temsirolimus (quest'ultimo non in commercio in Italia, ma autorizzato dall'EMA in data 19/11/2007), hanno dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza.

In questo ambito rientra anche lo studio AVOREN, un trial multicentrico di fase III, in doppio cieco, che ha coinvolto 649 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico non precedentemente

trattati, randomizzati a ricevere interferone alfa-2a (9 MIU per via sc 3 volte/settimana) in associazione al bevacizumab (10 mg/kg ogni 2 settimane; n=327) o placebo ed interferone alfa-2a (n=322). I due gruppi erano omogenei per caratteristiche demografiche, patologiche e performance status (secondo la scala Karnofsky).

L'obiettivo dello studio era stabilire l'efficacia dell'associazione bevacizumab+interferone alfa-2a come prima linea rispetto all'interferone da solo.

L'end point primario dello studio era la sopravvivenza totale, mentre gli end point secondari comprendevano la sopravvivenza libera da progressione di malattia, i tassi di risposta totale e la sicurezza. Tuttavia, la disponibilità, durante lo svolgimento del trial, di nuovi trattamenti di seconda linea che avrebbero potuto confondere le analisi sulla sopravvivenza complessiva, ha portato ad una modifica del protocollo: l'analisi finale della sopravvivenza libera da progressione della malattia è stata effettuata in aperto e non in doppio cieco.

In corrispondenza della data di cutoff per la rilevazione dei risultati sono state evidenziate 230 progressioni di malattia e 114 decessi nel gruppo trattato con bevacizumab+interferone alfa-2a vs 275 progressioni e 137 decessi nel gruppo di controllo.

La durata media della sopravvivenza libera da progressione è stata significativamente più lunga nel gruppo trattato con bevacizumab rispetto al controllo (10,2 mesi vs 5,4 mesi; HR 0,63, IC 95%: 0,52-0,75; p=0,0001).

I decessi da eventi avversi hanno interessato 8 pazienti (2%) che avevano ricevuto una o più dosi di bevacizumab e 7 (2%) tra quelli che non lo avevano ricevuto. Solo 3 decessi nel braccio trattato con bevacizumab sono stati considerati possibilmente correlati al farmaco. Gli eventi avversi più gravi più frequentemente riportati sono stati affaticamento (40 [12%] pazienti nel braccio trattato con bevacizumab vs 25 [8%] dei controlli) ed astenia (34 [10%] vs 20 [7%]).

Nello studio AVOREN l'associazione di bevacizumab + interferone alfa come trattamento di prima linea nei pazienti con carcinoma renale metastatico ha determinato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione di malattia rispetto all'interferone alfa da solo. Tuttavia, va sottolineato che in questo studio la valutazione è stata effettuata solamente dall'équipe di ricercatori: manca infatti una revisione indipendente e questo potrebbe aver influenzato la percezione dell'esito. A questo proposito, è stato precedentemente riportato che la differenza tra la stima dei risultati effettuata dai ricercatori stessi che conducono uno studio e quella di un board indipendente potrebbe raggiungere anche il 40%. Tali valutazioni sono scaturite dall'analisi dei dati di uno studio di fase III sulla terapia con citochine nel carcinoma renale metastatico e hanno evidenziato che una revisione indipendente dei risultati andrebbe inclusa routinariamente (così come è stato fatto nei trial su sunitinib e temsirolimus (Motzer RJ et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24. Hudes G et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81).

Attualmente, nel trattamento di prima linea del carcinoma renale metastatico, sono disponibili tre regimi terapeutici target risultati efficaci rispetto all'interferone: bevacizumab, sunitinib e temsirolimus, anche se questi trattamenti non sono stati messi a confronto diretto in un trial di fase III. Un altro elemento da considerare è il costo di queste terapie. Facendo riferimento ai dati grezzi del British National Formulary e del Medicare statunitense, il costo del bevacizumab associato all'interferone è quasi il doppio del sunitinib e del temsirolimus utilizzati in monoterapia. Questo confronto non tiene conto delle possibili differenze di costo quando si considerano altri fattori, come la via di somministrazione (sunitinib è somministrato per via orale mentre gli altri per via parenterale), numero di visite mediche, controlli tossicologici o terapie di supporto.

Sarebbe allora opportuno eseguire un'appropriata analisi costo-efficacia in grado di fornire una misura effettiva delle differenze di costo di questi regimi terapeutici. Comunque, la disponibilità di diverse opzioni terapeutiche è sicuramente un vantaggio per i pazienti, potendo così scegliere il trattamento più appropriato in base alle caratteristiche di ogni singolo soggetto.

**Riferimenti bibliografici**

Escudier B et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-11.

Motzer RJ, Basch E. Targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma. *Lancet* 2007; 370: 2071-3.

**Paclitaxel + bevacizumab versus paclitaxel in monoterapia per il cancro metastatico della mammella**

A cura della Dott. ssa Daniela Piccioni

Il vascular endothelial growth factor (VEGF) gioca un ruolo centrale nell'angiogenesi tumorale e si è dimostrato un target farmacologico chiave. L'angiogenesi contribuisce alla progressione del tumore della mammella e molteplici fattori angiogenici sono comunemente espressi in questa patologia. Le varie isoforme del VEGF non sono ben definite nelle loro diverse funzioni, ma il VEGF-A è la più potente nell'indurre vasodilatazione e angiogenesi patologica.

Il bevacizumab (\*) è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-VEGF diretto all'isoforma VEGF-A. Riduce l'angiogenesi tumorale e inibisce la crescita dei tumori solidi, sia in monoterapia sia in associazione ad altri farmaci antitumorali.

Lo scopo di questo lavoro è stato comparare l'efficacia e la sicurezza del paclitaxel rispetto all'associazione paclitaxel + bevacizumab nel trattamento iniziale del cancro metastatico della mammella.

Il reclutamento è avvenuto dal dicembre 2001 al maggio 2004 e ha coinvolto 722 pazienti con una conferma istologica o citologica di tumore mammario metastatico, che non avevano ricevuto una terapia citotossica. Sono state incluse pazienti che avevano ricevuto una terapia ormonale, una chemioterapia citotossica adiuvante o quelle che, avendo eseguito una chemioterapia adiuvante con taxani, avevano avuto un intervallo libero da malattia di almeno un anno. Sono state incluse, inoltre, le pazienti risultate positive al test per l'human epidermal growth factor receptor (HER-2) solo se precedentemente trattate con trastuzumab. Ulteriori elementi di inclusione sono stati un performance status di 0 o 1 (secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), una corretta funzionalità renale, epatica ed ematologica.

Sono state escluse pazienti con patologia del sistema nervoso centrale, altre forme tumorali (ad eccezione del carcinoma a cellule basali della pelle o del tumore in situ della cervice uterina), infezioni richiedenti l'uso di antibiotici per via parenterale, malattie cardiovascolari gravi, terapia con anticoagulanti orali, FANS o aspirina (ad un dosaggio maggiore di 325 mg). Era consentita una terapia concomitante con bifosfonati.

Le pazienti sono state randomizzate in 2 gruppi: 354 hanno ricevuto paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, ridotto a 65 mg/m<sup>2</sup> in caso di neutropenia prolungata, i giorni 1, 8, 15 per ogni ciclo di 28 giorni; 368 hanno ricevuto, oltre al paclitaxel, bevacizumab 10 mg/kg i giorni 1 e 15, inizialmente infuso in 90 minuti, successivamente in 60 e poi in 30. La premedicazione era opzionale.

End point primario era la sopravvivenza libera da progressione, definita come l'intervallo di tempo tra la randomizzazione e la prima verifica di progressione della malattia o la morte per qualsiasi causa; in pazienti con lesioni misurabili, la progressione è stata determinata secondo i *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* (RECIST); in assenza di lesioni misurabili, la progressione è stata definita in base allo sviluppo di nuove lesioni o alla "progressione inequivocabile" delle lesioni esistenti.

End point secondari erano: la percentuale di risposta obiettiva; la rilevazione degli effetti tossici, classificati in base ai *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC), versione 2.0;

la sopravvivenza complessiva e la qualità della vita, valutata mediante il questionario *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B)*.

Il 7 giugno 2007 è stato stabilito come data di cutoff per la rilevazione dei dati di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza complessiva.

I due gruppi erano omogenei per caratteristiche demografiche e patologiche.

Alla data di cutoff 483 pazienti erano decedute: 240 nel gruppo paclitaxel e 243 nel gruppo paclitaxel + bevacizumab. La causa della morte era la progressione della malattia nell'88% dei casi. La durata media del trattamento era di 5,1 mesi nel gruppo paclitaxel e di 7,1 mesi nel gruppo con bevacizumab.

I risultati hanno dimostrato che il trattamento con bevacizumab e paclitaxel determina un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (mediana, 11,8 vs 5,9 mesi; HR 0,60;  $p < 0,001$ ), e della percentuale di risposta obiettiva (36,9% vs 21,2%,  $p < 0,001$ ) in tutte le pazienti.

L'aggiunta di bevacizumab ha aumentato di 1 anno la sopravvivenza nell'81,2% dei casi in confronto al 73,4% nel gruppo paclitaxel ( $p < 0,001$ ); tuttavia, la sopravvivenza complessiva è stata simile nei due gruppi (26,7 mesi nel gruppo paclitaxel, e 25,2 mesi nel gruppo paclitaxel + bevacizumab,  $p = 0,16$ ).

La frequenza e l'entità degli eventi tossici prevedibili per il paclitaxel non sono variati con l'aggiunta del bevacizumab. Eventi avversi ematologici, gastrointestinali e muscolo-scheletrici sono stati di minima entità e simili nei due gruppi.

Il trattamento con bevacizumab è stato associato all'insorgenza di ipertensione (14,8% vs 0%) corretta con una terapia farmacologica; inoltre, ha prodotto una maggior incidenza di neuropatia sensoriale di grado 3 o 4 (23,6% vs 17,6%), infezioni (9,3% vs 2,9%), stanchezza (8,5% vs 4,9%), ischemie cerebrovascolari (1,9% vs 0%), mal di testa (2,2% vs 0%).

Lo studio ha dimostrato che l'associazione paclitaxel + bevacizumab, nel cancro metastatico della mammella, aumenta la sopravvivenza libera da progressione, ma non quella complessiva. Questo potrebbe dipendere da un'azione sinergica, avendo i taxani attività antiangiogenica.

È da sottolineare che la modalità in aperto costituisce un limite alla qualità dello studio.

I risultati ottenuti sottolineano l'importanza dell'uso precoce del bevacizumab nel trattamento del cancro metastatico della mammella. Ciò è in accordo con dati di laboratorio che indicano, come VEGF-dipendenti, gli eventi iniziali dello sviluppo delle metastasi.

#### Riferimento bibliografico

Miller MD et al, Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76.

(\*) In Italia, il bevacizumab (Avastin®), è un farmaco di classe H OSP 1. È inserito nel registro dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio da parte dell'AIFA e nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo delle sospette reazioni avverse (DM 21 novembre 2003 in G. U. n. 279, 1 dicembre 2003), e successivi aggiornamenti.

L' Avastin® è approvato per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico endovena o 5-fluorouracile/acido folinico/irinotecan endovena per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto.
- in combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico.

**Capecitabina e oxaliplatino nella terapia del cancro gastroesofageo in fase avanzata**

A cura delle Dott.sse Daniela Carli e Sandra Sigala

I protocolli di trattamento chemioterapico per il cancro gastroesofageo prevedono, soprattutto in Europa, l'uso di una terapia combinata con epirubicina, cisplatino e fluorouracile ev (protocollo definito ECF). Il fluorouracile tuttavia, deve essere infuso tramite un accesso venoso centrale, che può provocare infezioni o l'insorgenza di trombosi. Il farmaco alternativo, che potenzialmente potrebbe essere utilizzato è la capecitabina, una fluoropirimidina somministrabile per os.

E' noto che la capecitabina può essere utilizzata in associazione all'oxaliplatino per il trattamento del cancro del colon-retto.

Il cisplatino, presente nel protocollo ECF, causa tossicità renale, neuropatie periferiche, perdita neurosensoriale dell'udito per le alte frequenze e vomito. A causa della tossicità renale, i pazienti in trattamento con cisplatino necessitano di un'accurata idratazione, con prolungamento del tempo di permanenza in ospedale.

L'oxaliplatino può essere somministrato ev in infusione nell'arco di 2 ore.

L'obiettivo di questo studio di fase III (Randomized ECF for Advanced and Locally Advanced Esophagogastric Cancer 2, REAL-2) è valutare la possibilità di sostituire rispettivamente il fluorouracile con la capecitabina e l'oxaliplatino al cisplatino nel trattamento del cancro gastroesofageo in fase avanzata.

Nel periodo giugno 2000-maggio 2005 sono stati reclutati 1002 pazienti di età >18 anni con diagnosi istologica di adenocarcinoma, carcinoma squamo-cellulare o carcinoma indifferenziato dell'esofago, della giunzione gastro-esofagea o dello stomaco con infiltrazione locale (inoperabile) o metastatico. Altri criteri di inclusione erano la possibilità di misurare la dimensione della massa tumorale, secondo il RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), uno stato generale del paziente tra 0 e 2 secondo la Eastern Cooperative Oncology Group ed un'adeguata funzionalità renale, epatica ed ematologica.

Sono stati esclusi pazienti che avevano precedentemente ricevuto trattamento chemioterapico o radioterapico, con patologia cardiaca non controllata, gravi patologie concomitanti, neoplasie di altro genere.

Dei 1002 pazienti, 38 non soddisfacevano i criteri di inclusione. Una popolazione di 964 pazienti è stata quindi trattata con una combinazione di tre chemioterapici ed inseriti in uno dei quattro bracci di trattamento previsti, con la seguente distribuzione:

	EPIRUBICINA + CISPLATINO (n=249) braccio ECF
FLUOROURACILE +	EPIRUBICINA + OXALIPLATINO (n=235) braccio EOF
	EPIRUBICINA + CISPLATINO (n=241) braccio ECX
CAPECITABINA +	EPIRUBICINA + OXALIPLATINO (n=239) braccio EOX

Ogni tre settimane i pazienti ricevevano un bolo endovena di epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) e cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> più idratazione) nei gruppi ECF e ECX. L'oxaliplatino veniva infuso e.v. in due ore alla dose di 130 mg/m<sup>2</sup> nei pazienti dei gruppi EOF ed EOX. Il fluorouracile (200 mg/m<sup>2</sup>, in associazione ad 1 mg di warfarin per la tromboprolifassi) e la capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> due volte/die per os) erano somministrati in associazione agli altri farmaci nei rispettivi bracci di trattamento (ECF-EOF per il fluorouracile ed ECX-EOX per la capecitabina).

A tutti i pazienti era somministrata la terapia antiemetica di routine.

I cicli di trattamento sono stati ripetuti ogni 3 settimane per un massimo di otto cicli di terapia, interrotti in anticipo in caso di comparsa di effetti tossici gravi, ritiro del consenso informato o decesso del paziente.

La misurazione delle dimensioni della neoplasia sono state effettuate dopo 12 e 24 settimane di terapia, in accordo con le linee guida del RECIST. La qualità di vita è stata valutata utilizzando la scala del *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, versione 3, previa randomizzazione a 3, 6, 9 e 12 mesi.

I risultati ottenuti dimostrano che la mediana del numero di cicli effettuati è stata 6 per ciascun gruppo. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella percentuale di risposta ai 4 protocolli di trattamento (ECF=40,7%; ECX=46,4%; EOF=42,4%; EOX=47,9%), così come nel tempo di sopravvivenza libero da progressione della malattia (ECF=6,2 mesi; ECX=6,7 mesi; EOF=6,5 mesi; EOX=7 mesi).

Il dato significativo è che la percentuale di sopravvivenza ad un anno nel gruppo ECF è stata del 37.7%, con la mediana di sopravvivenza di 9.9 mesi, mentre nel gruppo EOX la percentuale di sopravvivenze è stata del 46.8%, con la mediana di 11.2 mesi ( $p=0.02$ ).

Per quanto riguarda gli eventi avversi l'oxaliplatino è stato associato ad una minor insorgenza di neutropenia grave ed alopecia rispetto al cisplatino, ma ad una maggior insorgenza di diarrea e neuropatia periferica.

La neutropenia e la sindrome mani-piedi (un eritroderma palmo-plantare) sono state più frequenti nel gruppo ECX rispetto al gruppo ECF. L'insorgenza di eventi tromboembolici era minore nei gruppi trattati con oxaliplatino rispetto a quelli trattati con cisplatino (7,6% vs 15,1% ,  $p<0.001$ ), mentre non c'erano differenze tra i gruppi trattati con capecitabina o fluorouracile.

A 60 giorni la percentuale di decessi per ogni causa non è risultata diversa nei 4 gruppi di trattamento.

Sulla base dell'analisi statistica multivariata, il protocollo chemioterapico con 3 farmaci per il cancro gastroesofageo in fase avanzata con capecitabina somministrata per os invece di fluorouracile e.v. ha un'efficacia terapeutica paragonabile a quella con fluoracile e.v.

L'oxaliplatino (che, a differenza del cisplatino non richiede idratazione del paziente) ha un'efficacia pari a quella del cisplatino per quanto riguarda la sopravvivenza generale.

Non sono state riscontrate significative differenze nella qualità di vita nei pazienti inseriti nei diversi bracci di trattamento.

#### Riferimento bibliografico

Cunningham D et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358: 36-46.

In Italia i due farmaci sono autorizzati rispettivamente per le seguenti indicazioni:

L'oxaliplatino in associazione con 5-fluorouracile (5-FU) e acido folinico (AF) è indicato per il trattamento adiuvante del cancro al colon di stadio III (C di Duke), dopo resezione completa del tumore primario, e per il trattamento del cancro coloretale metastatico.

La capecitabina è indicata per la terapia adiuvante nei pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma del colon di stadio III (Dukes C). E' indicata per la monoterapia di prima linea del tumore del colon-rettometastatico, mentre in combinazione con un regime a base di platino per il trattamento di prima linea del tumore gastrico avanzato. In associazione a docetaxel è indicata nel trattamento di pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico dopo fallimento della chemioterapia citotossica. La precedente terapia deve avere incluso un'antraciclina. Inoltre è indicata in monoterapia per il trattamento di pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di un regime chemioterapico contenente taxani e un'antraciclina o per le quali non è indicata un'ulteriore terapia con antracicline.

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

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Mauro Bianchi (Università di Milano) Dott. ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott. Alessandro Oteri (Università di Messina) Dott. ssa Daniela Piccioni (Università di Torino) Dott. ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Gianluca Trifirò (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su <http://www.sifweb.org>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

**RICEZIONE NEWSLETTER**

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

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia!** La SIF è un'associazione senza scopo di lucro, sostienila con il tuo 5 per mille dell'IRPEF per destinare tali fondi a Borse di studio e di ricerca per giovani ricercatori.