

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

## Topiramato in gravidanza: l'esperienza preliminare dall'UK Epilepsy and Pregnancy Register

### **This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/134670> 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 20 del 01.09.2008**

---

**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**

- Tachicardia posturale reversibile dovuta ad un involontario abuso di Red Bull®
- Sorveglianza in Italia di sospette reazioni avverse da prodotti per la salute di origine naturale
- Topiramato in gravidanza: l'esperienza preliminare dall'UK Epilepsy and Pregnancy Register
- Farmacoterapie per la cessazione dal fumo: una metanalisi di trial randomizzati e controllati
- Tossicità polmonare da amiodarone
- Patologie della colecisti ed uso di terapia ormonale sostitutiva transdermica versus orale in donne in postmenopausa: lo studio di coorte prospettico Million Women Study
- Effetti avversi dei cannabinoidi di uso terapeutico: una revisione sistematica
- Sorafenib nel carcinoma epatocellulare avanzato: lo studio SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol)
- Terapia adiuvante con interferone alfa-2b pegilato versus la sola osservazione nel melanoma di stadio III resecato: risultati finali dell'EORTC 18991, un trial randomizzato di fase III
- Aspettativa di vita in soggetti sottoposti a terapia antiretrovirale combinata nei Paesi industrializzati: “The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration”, un'analisi in collaborazione di 14 studi di coorte
- Responsività alla simvastatina e splicing alternativo della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A redattasi (HMGCR)

## **Dispositivi medici in evidenza**

- Mortalità a breve termine e costi associati ad impianto di dispositivi cardiaci in pazienti con insufficienza cardiaca ospedalizzati
- Sostituzione routinaria dei cateteri venosi periferici in confronto alla loro sostituzione clinicamente indicata: uno studio controllato e randomizzato
- Eparina a basso peso molecolare versus calze a compressione graduata per la tromboprolifassi dopo artroscopia del ginocchio (gruppo di studio KANT, Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis)

**Tachicardia posturale reversibile dovuta ad un involontario abuso di Red Bull®**

A cura del Dott. Piergiorgio Ceiutti e del Prof. Massimo Baraldo

Una giocatrice professionista di pallavolo di 16 anni si è rivolta al Laboratorio del Sistema Nervoso Autonomo del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Bologna per la comparsa di intolleranza ortostatica ed episodi di perdita di coscienza transitoria con e senza segni premonitori quali nausea, vertigini, visione offuscata, insorti da tre mesi.

A causa di tale sintomatologia e della conseguente impossibilità a tollerare l'esercizio fisico, la giocatrice ha dovuto interrompere la sua pratica sportiva.

L'anamnesi patologica e gli esami a cui è stata sottoposta quale sportiva professionista (esame cardiologico completo, ECG annuale con stimolazione del seno carotideo, esame neurologico con EEG sleep-deprived e RMN cerebrale) sono risultati negativi.

La paziente è stata quindi sottoposta ad alcuni test autonomici ripetuti in sequenza, con opportuni periodi di riposo per il raggiungimento dei valori basali: manovra di Valsalva, test del respiro profondo e "head-up tilt table test" (il paziente si distende su un apposito lettino che viene quindi inclinato a 65° per 30 minuti al fine di determinare la causa di sincopi e perdita di coscienza) con registrazione in continuo di frequenza cardiaca (HR), respiratoria e della pressione arteriosa (BP).

In condizioni di riposo supino, la HR è risultata di 88 bpm e la BP di 100/60 mmHg; la manovra di Valsalva e del respiro profondo sono risultate negative. Al passaggio dalla posizione supina a quella ortostatica si è osservato un incremento della frequenza cardiaca da 88 a 128 bpm in associazione a valori instabili della BP attorno a 110/75 mmHg; al ventiduesimo minuto BP ed HR si sono ridotti a 95/50 mmHg e 67 bpm rispettivamente, in associazione alla comparsa di vertigini, visione offuscata e malessere (sintomatologia riconducibile a riduzione della perfusione cerebrale) che hanno comportato l'interruzione del test in quanto riconosciuti come prodromici della perdita di coscienza già precedentemente avuta.

Ricercando le possibili cause dell'intolleranza ortostatica, i ricercatori hanno scoperto che la paziente aveva iniziato a consumare una quantità importante (4-5 lattine al giorno) di Red-Bull una settimana prima della comparsa della sintomatologia; alla sospensione della bevanda, tutti i sintomi sono regrediti e i test autonomici ripetuti ad un mese di distanza sono risultati negativi (valori riconfermati anche ad una visita di controllo ad un anno di distanza).

Una lattina standard da 250 ml di Red Bull contiene 80 mg di caffeina, 1000 mg di taurina ed altri ingredienti compreso il glucuronolattone, la niacina, le vitamine B6 e B12, saccarosio e glucosio. In particolare taurina e caffeina sono sostanze riconosciute come attive direttamente od indirettamente sulla regolazione nervosa cardiovascolare sia nell'animale che nell'uomo.

Sebbene non si possa identificare quale sostanza presente in Red Bull sia primariamente responsabile dell'intolleranza ortostatica, né escludere che la paziente abbia una specifica suscettibilità, il fatto che l'inizio e la fine della sintomatologia e la positività degli esami laboratoristici siano coincisi esattamente con l'assunzione di grandi quantità di Red Bull è fortemente suggestivo per un nesso di causalità in questa direzione.

A tutt'oggi questo è il primo report di una sindrome tachicardica causata da un'eccessiva assunzione di Red Bull e altri studi sono necessari per approfondire il meccanismo d'azione sottostante. Gli autori raccomandano di porre specifici quesiti su un possibile abuso di Red Bull in persone giovani che accusano intolleranza ortostatica e all'esercizio fisico di origine sconosciuta.

**Parole chiave:** Red Bull, tachicardia, case report.

**Riferimento bibliografico**

Terlizzi R et al. Reversible postural tachycardia syndrome due to inadvertent overuse of Red Bull. Clinical Autonomic Research 2008 [Epub ahead of print].

**Sorveglianza in Italia di sospette reazioni avverse da prodotti per la salute di origine naturale**

A cura della Dott.ssa Paola D’Incau

I prodotti per la salute di origine naturale vengono pubblicizzati come ugualmente o più efficaci e meno tossici dei farmaci convenzionali e spesso si presume che siano efficaci sulla base delle conoscenze acquisite nel corso dei secoli. La regolamentazione di questo tipo di prodotti, in Italia ed in altri Paesi è carente e, sebbene vi siano delle eccezioni, le evidenze sulla loro efficacia sono ancora molto limitate. In letteratura, inoltre, nell’ultima decade, il numero di report di reazioni avverse associate a questi prodotti è aumentato. Nell’ambito del Sistema di Farmacovigilanza italiano che raccoglie le segnalazioni spontanee di reazioni avverse relative ai farmaci autorizzati, l’Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha avviato un sistema di sorveglianza sui prodotti di origine naturale.

In questo lavoro vengono descritti i risultati ottenuti in 5 anni di attività.

Sono state create delle schede apposite di segnalazione per qualsiasi prodotto naturale (erbe, integratori alimentari, prodotti di derivazione animale, minerale, preparati omeopatici, ecc), simili a quelle adottate per le reazioni avverse da farmaci.

Queste schede sono state inviate volontariamente dai segnalatori (medici ospedalieri, specialisti, medici generici, farmacisti, ecc) via fax all’ISS che ha provveduto ad inserirle in un database centralizzato. Tutte le schede sono state valutate singolarmente da un gruppo multidisciplinare di esperti (nel campo dell’epidemiologia, farmacologia, farmacognosia, tossicologia, fitoterapia, omeopatia, farmacovigilanza).

Gli eventi clinici gravi (decesso, eventi che hanno messo in pericolo di vita o che hanno portato all’ospedalizzazione o al suo prolungamento o gravemente invalidanti) sono stati analizzati più approfonditamente e i report scritti sono stati inviati all’AIFA per eventuali azioni regolatorie.

Le sospette reazioni avverse sono state codificate secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), utilizzato a livello internazionale per classificare le reazioni avverse da farmaci.

Non è stata adottato alcun algoritmo per valutare il rapporto di causalità tra i sospetti eventi avversi ed uno specifico prodotto.

Da aprile 2002 a marzo 2007, sono state raccolte 233 segnalazioni di sospette reazioni avverse correlate a prodotti naturali.

Una larga parte di tali reazioni era grave: l’ospedalizzazione è stata necessaria nel 35% dei casi, il 6% dei report riguardava reazioni che hanno messo in pericolo la vita del paziente e in due casi l’esito è stato fatale.

In circa il 50% delle reazioni si trattava di segnalazioni di disturbi gastrointestinali (dolore addominale, nausea e vomito, dispepsia), disordini cutanei (edema facciale, edema angioneurotico, prurito, orticaria), disturbi psichiatrici (allucinazioni, stato confusionale, agitazione, ansia) e del sistema nervoso.

Sono stati segnalati 21 casi di epatite di varia gravità tra cui 2 decessi da epatite fulminante e 1 caso di trapianto di fegato.

Nel 65% dei casi erano i prodotti contenenti erbe ad essere considerati responsabili della sospetta reazione avversa; di questi per il 4% si trattava di rimedi ayurvedici e per il 3% di prodotti della medicina tradizionale cinese; 3 su 4 contenevano più di una pianta (fino a più di 60 componenti).

Ventuno segnalazioni (9%) sono state associate a 27 preparati omeopatici, 23 dei quali contenevano miscele di sostanze talvolta in quantità misurabili (dalla diluizione D1). Sono state riportate 14 segnalazioni da prodotti contenenti propoli tra cui 12 segnalazioni di reazioni allergiche (4 le ospedalizzazioni).

Nel 31% di casi sospetti è stato segnalato un uso concomitante di farmaci convenzionali.

Tra i limiti di questo studio vanno citati il fenomeno noto per i farmaci convenzionali della sotto-segnalazione, l'incompletezza dei dati e l'incertezza sulla loro qualità.

Di conseguenza, in generale, il sistema di segnalazione spontaneo fornisce solo i dati qualitativi e i segnali di sicurezza. Nel caso dei prodotti di origine naturale, occorre considerare due ulteriori problemi: la mancanza di dati sui consumi per stimarne l'impiego nella popolazione e la mancanza di conoscenze sulle dimensioni della sotto-segnalazione.

A ciò si aggiunge la difficoltà di definire esattamente la composizione dei prodotti, poiché manca una standardizzazione dei nomi delle piante.

Il tutto si rende ancor più complesso considerando che questi prodotti usati per automedicazione mettono a rischio soprattutto i bambini, le donne e gli anziani:

- i bambini perché possono essere particolarmente sensibili alla prima esposizione ai componenti delle erbe e dei supplementi dietetici;
- le donne in gravidanza perché li percepiscono come più sicuri, senza rendersi conto che molto poco si sa in merito ai loro potenziali effetti durante la gravidanza;
- gli anziani poiché questi prodotti potrebbero determinare delle interazioni potenzialmente dannose con i farmaci utilizzati nelle terapie croniche.

Poiché l'efficacia e la sicurezza di tali trattamenti rimane in gran parte sconosciuta, i medici potrebbero assumere un ruolo importante nell'educare/consigliare i pazienti che li utilizzano.

Più in generale, è importante migliorare la comunicazione con il pubblico sui temi relativi alla sicurezza.

Incoraggiare la segnalazione può contribuire a migliorare la consapevolezza sia tra i medici sia tra i pazienti circa il profilo rischio-beneficio di questi rimedi.

*Vedi anche SIF-Farmaci in evidenza numero 15 del 01.06.2008: Ginkgo biloba per la prevenzione del declino cognitivo: un trial randomizzato contro placebo.*

**Parole chiave:** prodotti naturali, reazioni avverse, sorveglianza.

#### **Riferimento bibliografico**

Menniti-Ippolito F et al. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2008; 17: 626–35.

### **Topiramato in gravidanza: l'esperienza preliminare dall'UK Epilepsy and Pregnancy Register**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Il topiramato è indicato, in monoterapia o come trattamento aggiuntivo, per la terapia delle convulsioni-tonico cloniche generalizzate, delle convulsioni parziali con o senza generalizzazione secondaria e per la prevenzione dell'emicrania. È stato dimostrato che il topiramato è teratogeno nel topo, nel ratto e nel coniglio; i dati di sicurezza in gravidanza nell'uomo sono, invece, ancora limitati.

Lo studio descrive un'analisi dei dati riportati nell'UK Epilepsy and Pregnancy Register (un registro prospettico messo a punto per determinare la sicurezza relativa di tutti i farmaci antiepilettici assunti durante la gravidanza) relativi all'esposizione al topiramato nel primo trimestre di gravidanza.

I casi considerati sono stati donne epilettiche che hanno concepito durante l'assunzione di topiramato (da solo o in associazione ad altri farmaci antiepilettici) e che sono state segnalate per la registrazione prima che l'esito della gravidanza fosse conosciuto. I casi ove esami prenatali (ecografie fetali, esami ematici) hanno mostrato anomalie e quelli con interruzione della gravidanza

(per aborto indotto, aborto spontaneo, parti di feti morti) e identificazione dell'anormalità prima della registrazione sono stati esclusi.

La principale misura d'esito è stata la percentuale di malformazioni congenite maggiori (MCM). Sono state definite MCM le anomalie di una struttura embrionale essenziale che richiedano un trattamento e che sono presenti alla nascita o evidenziate entro le 6 settimane di vita; le alterazioni non conformi a questa definizione sono state classificate come malformazioni minori, in base alle definizioni ed alla lista del registro EU-ROCAT (*de Wals et al. eds. EUROCAT Guide for the Registration of Congenital Anomalies. Brussels: European Union, 1984*). I dati di esito sono stati raccolti a 3 mesi dalla data prevista del parto, inviando al medico di famiglia un questionario da compilare.

Al 31 agosto 2007, erano disponibili i dati completi di 203 gravidanze con esposizione al topiramato nel primo trimestre; 178 (87,7%) terminate con la nascita del feto vivo.

Anomalie di qualunque tipo sono state riportate in 31 casi (17,4%; 95% CI 12,5% - 23,7%) e 16 anomalie sono state classificate come MCM (9,0%; 95% CI 5,6% - 14,1%). Sono stati registrati 4 casi di schisi orale (2,2%; 95% CI 0,9% - 5,6%) e 3 bambini hanno presentato schisi sia del labbro che del palato. Tra i 78 neonati maschi sono stati registrati 4 casi di ipospadia (5,1%; 95% CI 0,2% - 10,1%), di questi 2 sono stati classificati come MCM.

In 70 casi il topiramato è stato assunto in monoterapia. La dose media del farmaco a cui sono stati esposti i 3 nati con MCM non è risultata significativamente maggiore di quella nei nati senza MCM (400 mg/die vs 238 mg/die,  $p=0,123$ ). Il 9,8% (6/61) delle nascite è avvenuta entro le 37 settimane di gestazione. Le dosi medie del farmaco a cui sono stati esposti i nati entro le 37 settimane e quelli nati oltre le 37 settimane di gestazione non sono risultate statisticamente diverse (250 mg/die vs 246 mg/die;  $p=0,934$ ). Il 14,3% (8/56) dei neonati sono stati classificati SGA (*small for gestational age*) e sono stati esposti ad una dose media di topiramato non significativamente diversa da quella dei non-SGA (346 mg/die vs 239 mg/die;  $p=0,084$ ).

In 133 casi il topiramato è stato assunto in un regime di politerapia (sono state riportate 32 combinazioni con almeno un altro farmaco antiepilettico). La dose media di topiramato a cui sono stati esposti i 13 nati con MCM non è risultata significativamente diversa da quella nei nati senza MCM (342 mg/die vs 294 mg/die;  $p=0,539$ ). Il 15,3% (17/111) delle nascite è avvenuta entro le 37 settimane di gestazione. Le dosi medie di topiramato a cui sono stati esposti i nati entro le 37 settimane e quelli nati oltre le 37 settimane di gestazione non sono risultate significativamente diverse (347 mg/die vs 288 mg/die;  $p=0,891$ ). Il 19,4% (20/103) dei neonati sono risultati SGA e sono stati esposti ad una dose media del farmaco significativamente maggiore di quella dei non-SGA (405 mg/die vs 260 mg/die;  $p=0,019$ ).

Una percentuale maggiore di MCM è stata rilevata quando topiramato è stato cosomministrato con valproato, nell'ambito di un regime a 2 ( $n=12$ , MCM 36,4%; 95% CI 15,2% - 64,6%) o a 3 o più antiepilettici ( $n=23$ , MCM 23,8%; 95% CI 10,6% - 45,1%). Percentuali inferiori sono state osservate per combinazioni che non includevano il valproato ( $n=110$ , MCM 8,4%; 95% CI 4,3% - 15,8%).

I risultati di questo studio mostrano che la percentuale di MCM legata all'esposizione a topiramato in monoterapia rientra nel range riportato per altri farmaci antiepilettici (4 - 9%). La percentuale aumenta quando il topiramato è assunto assieme ad altri antiepilettici, soprattutto il valproato.

I risultati forniscono nuove informazioni sulla sicurezza del topiramato in gravidanza da considerare, tuttavia, con cautela poiché ricavate da un campione ristretto e caratterizzate da un ampio intervallo di confidenza.

**Parole chiave:** gravidanza, topiramato, studio osservazionale.

#### Riferimento bibliografico

Hunt et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*, 2008; 71: 272-76.

### Farmacoterapie per la cessazione dal fumo: una metanalisi di trial randomizzati e controllati

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

La vareniclina è stata recentemente approvata in Canada per la terapia della disassuefazione dal fumo. Il farmaco è un agonista parziale del recettore nicotinico che produce un moderato aumento del release dopaminergico nell'*acumbens* e blocca gli effetti di una dose simultanea di nicotina, riducendo i sintomi di *craving* e di astinenza. Nonostante le evidenze a supporto del suo utilizzo siano limitate, la vareniclina viene considerata da molti clinici e ricercatori come la terapia più efficace per la cessazione dal fumo. Si è, quindi, ritenuto necessario valutare in maniera sistematica l'efficacia clinica della vareniclina sia verso placebo che rispetto alle farmacoterapie disponibili (bupropione a rilascio controllato e terapie sostitutive a base di nicotina).

L'obiettivo di questa metanalisi di trial clinici randomizzati e controllati versus placebo sull'efficacia di 7 trattamenti utilizzati nella terapia della disassuefazione dal fumo era triplice:

1. riassumere l'efficacia di ciascun trattamento
2. effettuare un confronto diretto tra vareniclina e bupropione
3. effettuare un confronto indiretto tra i 7 trattamenti.

A tale proposito, attraverso una ricerca condotta nel gennaio 2008 nelle banche dati bibliografiche MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, sono stati identificati i report in inglese dei trial clinici randomizzati e controllati di 7 farmacoterapie per la cessazione dal fumo (\*): vareniclina, bupropione e 5 formulazioni di terapie sostitutive a base di nicotina (gomme, inalatori, spray nasali, compresse e cerotti transdermici).

Sono stati inclusi tutti gli studi controllati versus placebo che riportavano misure biochimicamente validate dell'astinenza a 6 e 12 mesi, indipendentemente dal setting di trattamento (ospedale, cliniche specializzate); i trial in cui i gruppi trattati e i controlli ricevevano terapie di supporto (counselling, terapie di gruppo), indipendentemente dall'intensità del supporto purchè i due gruppi fossero esposti allo stesso livello di terapia di supporto; studi a disegno fattoriale sono stati trattati come 2 trial separati.

Sono stati, invece, esclusi gli studi non in cieco e quelli disegnati per valutare se l'intervento riduceva il numero di sigarette o determinava una cessazione spontanea in pazienti che non avevano intenzione di smettere di fumare o i trial in cui i fumatori presentavano anche patologie croniche.

L'astinenza è stata definita sia come astinenza continua dal fumo di sigaretta (cessazione dal fumo dall'inizio dello studio fino al follow-up), sia come prevalenza dell'astinenza (cessazione dal fumo oltre un periodo pre-definito, generalmente 7 giorni, subito prima il follow-up).

Sono state identificate 70 pubblicazioni di 69 trial randomizzati e controllati versus placebo che rientravano tra i criteri di inclusione della metanalisi, su un totale di 32.908 pazienti: 16 trial erano sul bupropione (n=6653), 22 sulle gomme di nicotina (n=5200), 4 sugli inalatori a base di nicotina (n=976), 4 sullo spray nasale (n=887), 30 sui cerotti transdermici (n=14459), 6 sulle compresse di nicotina (n=2306) e 13 sulla vareniclina (n=3395).

Sono stati effettuati 45 confronti sulla prevalenza dell'astinenza a 6 mesi e 40 a 12 mesi; 49 confronti sull'astinenza continua a 6 mesi e 55 a 12 mesi.

I dati sono stati aggiustati in funzione del dosaggio e della durata della terapia per il bupropione, della dose per la nicotina in gomme e compresse, del mantenimento o della riduzione della dose per la nicotina transdermica.

I risultati, sovrapponibili per entrambe le misure di astinenza utilizzate, hanno mostrato una maggiore efficacia rispetto a placebo del bupropione, della nicotina (in gomme, in spray nasale, in cerotto transdermico, in compresse) e della vareniclina. Sebbene le stime abbiamo favorito la nicotina per inalazione rispetto a placebo (OR 2,17), questi risultati non sono da ritenersi conclusivi in quanto l'intervallo di confidenza credibile al 95% includeva l'unità (95% CrI 0,95-5,43). Tuttavia quando tutti i trial sono stati inclusi nella metanalisi, tutti e 7 le terapie sono risultate più efficaci del placebo.

La metanalisi ha mostrato una maggiore efficacia della vareniclina rispetto alle altre terapie. Tuttavia, dal confronto indiretto tra i diversi trattamenti, non possono essere tratte delle conclusioni definitive a causa dell'ampiezza degli intervalli di confidenza. Per quanto riguarda il confronto diretto tra vareniclina e bupropione, sulla base di 3 studi su 1881 pazienti, la vareniclina è risultata superiore al bupropione (OR 2,18).

Vareniclina, bupropione ed i 5 trattamenti sostitutivi a base di nicotina sono risultati tutti più efficaci del placebo nel promuovere l'astinenza dal fumo a 6 e 12 mesi di farmacoterapia. La vareniclina potrebbe essere più efficace rispetto al bupropione.

(\* *In Italia sono in commercio sia la vareniclina (Champix®) che il bupropione (Zyban®), entrambi in classe C; i preparati a base di nicotina, in varie formulazioni, sono invece farmaci OTC.*

**Parole chiave:** disassuefazione dal fumo, vareniclina, metanalisi.

#### Riferimento bibliografico

Eisenberg MJ et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ 2008, 179: 135-42.

### Tossicità polmonare da amiodarone

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La tossicità polmonare indotta da amiodarone (AIPT), nonostante presenti una bassa incidenza (5-13%), è una reazione avversa grave che può mettere in pericolo di vita (il tasso di mortalità è stimato tra il 10% e il 23%). Il dosaggio giornaliero di amiodarone, la dose cumulativa, la durata della terapia, l'età avanzata e la presenza di preesistenti patologie polmonari possono predisporre il paziente ad un aumentato rischio di AIPT.

In Australia, l'aumento del consumo di amiodarone, nonostante l'indicazione d'uso limitata solo ad aritmie cardiache severe, è correlato ad esiti potenzialmente fatali di AIPT; ciò rende sempre più necessario il monitoraggio specifico dei pazienti ad alto rischio di sviluppare questa tossicità così da permetterne il riconoscimento immediato e ridurre il rischio di morbidità e mortalità ad esso associato.

L'obiettivo di questo studio, condotto sulla base di tali evidenze e utilizzando un ampio database contenente dati australiani e americani, era confermare i suddetti fattori di rischio per AIPT e, poi, rinforzare le evidenze cliniche di questi risultati col determinare se una coorte di pazienti di un ospedale "terziario" con diagnosi di AIPT evidenziasse gli stessi fattori di rischio.

Lo studio è stato suddiviso in due fasi. La prima fase ha previsto l'identificazione dei casi di reazioni avverse associate ad amiodarone, in particolare AIPT, riportate all'Australian Adverse



Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) fino ad Agosto 2006 ed al United States Center for Drug Evaluation and Research (CDER) dal 2004 al 2006.

I dati sono stati registrati sulla base dei fattori di rischio per AIPT: età del paziente al momento della manifestazione della reazione, durata della terapia, dose giornaliera e reazione avversa riportata; la dose cumulativa è stata calcolata moltiplicando la dose giornaliera per la durata della terapia. L’AIPT è stata definita come una delle seguenti possibili manifestazioni cliniche: sindrome interstiziale polmonare (ILD), fibrosi polmonare, infiltrati polmonari, effusioni pleuriche, fibrosi alveolitica, polmonite, bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa e polmonite organizzativa criptogenica.

I pazienti che hanno manifestato uno dei sopraindicati quadri clinici sono stati classificati come “pazienti AIPT” (o “AIPT gruppo”) mentre quelli con esperienza di altri tipi di tossicità da amiodarone erano “pazienti non-AIPT” (o “non-AIPT gruppo”).

Nella seconda fase dello studio è stata condotta una revisione retrospettiva dei dati clinici dei pazienti dimessi tra Gennaio 2000 e Dicembre 2005 dal Fremantle Hospital and Health Service, in Western Australia (FHHS) con diagnosi di malattia interstiziale polmonare per isolare i casi di AIPT.

Combinando i dati provenienti da entrambe le Agenzie, su un totale di 2216 case report di reazioni avverse ad amiodarone, sono stati selezionati 237 casi di AIPT. Dopo analisi logistica univariata, i casi riportati all’ADRAC hanno mostrato differenze statisticamente significative tra il gruppo AIPT e quello non-AIPT rispetto a tutte le variabili, mentre l’analisi dei dati dal CDER ha confermato tali differenze solo rispetto all’età del paziente e alla durata della terapia. Pertanto, è stato evidenziato che i pazienti ultrasessantenni e quelli in terapia con il farmaco per 6-12 mesi (OR 18,28, IC 95% 6,42-52,04) sono soggetti ad un più alto rischio di AIPT. I dati australiani, inoltre, hanno suggerito un incremento del rischio anche nei pazienti trattati con dosi cumulative di 101-150 g, ma senza conferma dai dati americani. In seguito a revisione retrospettiva, 7 casi di AIPT identificati tra i pazienti del FHHS hanno mostrato un alto rischio di AIPT rispetto all’età e alla durata della terapia, confermando quanto rilevato dall’analisi condotta in fase I.

Dallo studio è emerso che l’amiodarone possiede un ampio profilo di reazioni avverse, anche se con differenze nella tipologia tra i dati australiani e quelli americani. Infatti, i disturbi tiroidei risultano essere la maggiore complicazione riportata dall’ADRAC, le aritmie quella riportata dal CDER. Una possibile spiegazione potrebbe risiedere nel dosaggio leggermente più alto raccomandato negli Stati Uniti.

L’AIPT resta una potenziale causa significativa di morbilità e mortalità. Infatti, la tossicità polmonare è risultata la terza e la quarta più comune reazione avversa da amiodarone, rispettivamente per l’ADRAC e il CDER.

Nonostante diversi fattori incrementino il rischio di AIPT, è interessante notare che sia le analisi dei singoli dataset sia quella combinata hanno confermato l’età avanzata e la durata della terapia come significativi fattori di rischio.

Questi risultati hanno chiarito le controversie sollevate dai precedenti studi in merito all’età dei pazienti e hanno confermato le evidenze scientifiche riportate in precedenza (*Dusman et al. Circulation 1990; 82: 51-9*) sulla durata del trattamento come fattore di rischio.

In conclusione, una volta identificati questi pazienti come “ad alto rischio di tossicità polmonare”, è possibile eseguire un monitoraggio più intensivo per limitare i rischi correlati a AIPT. Tuttavia, considerando i limiti intrinseci alla tipologia degli studi retrospettivi e all’utilizzo di case report, sono necessari studi prospettici a lungo termine con un appropriato gruppo controllo per definire con chiarezza i fattori di rischio per AIPT e la giusta frequenza e intensità del monitoraggio dei pazienti “a rischio”.

**Conflitto di interesse:** supporto finanziario dell'AusAid.

**Parole chiave:** amiodarone, tossicità polmonare, farmacovigilanza.

**Riferimento bibliografico**

Ernawati D K et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Br J Clin Pharmacol 66: 82-87.

**Patologie della colecisti ed uso di terapia ormonale sostitutiva transdermica versus orale in donne in postmenopausa: lo studio di coorte prospettico Million Women Study**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Le attuali evidenze, supportate dai risultati di alcuni trial clinici randomizzati e di studi osservazionali, dimostrano un aumento del rischio di malattie della colecisti (colecistiti, colecistectomia) nelle donne in età postmenopausale che fanno uso di terapia ormonale sostitutiva (TOS). È stato ipotizzato che il rischio di colecistopatie potrebbe ridursi utilizzando estrogeni somministrati per via transdermica piuttosto che per via orale.

Lo studio *Million Women Study* ha valutato la relazione tra la modalità di somministrazione ed il tipo di TOS e l'incidenza di colecistopatie in un'ampia corte di donne in postmenopausa nel Regno Unito.

Si tratta di un'analisi prospettica basata sull'osservazione di una popolazione costituita da 1,3 milioni di donne di età compresa tra 50 e 69 anni (età media 56 anni), reclutate tra il 1996 e il 2001 nei centri di senologia di Inghilterra e Scozia afferenti all'NHS (National Health Service).

Al momento del reclutamento, le donne partecipanti allo studio hanno fornito informazioni relative al tipo di TOS utilizzata, a fattori sociodemografici ed antropometrici, alla storia medica e riproduttiva. Informazioni aggiuntive sulla TOS e la dieta utilizzata sono state richieste dopo 3 anni dal reclutamento tramite questionario. Tutte le partecipanti sono state registrate all'NHS con un codice identificativo unico, che ha permesso di accedere ai loro principali dati sanitari, quali gli accessi ai centri di senologia ed agli ospedali, i registri relativi ai decessi ed ai tumori. Le donne sono state quindi seguite tramite record linkage ottenendo un follow-up per tutti gli eventi citati.

Gli outcome principali dello studio sono stati il rischio relativo aggiustato ed i tassi di incidenza standardizzati dei ricoveri ospedalieri per colecistiti o colecistectomia in funzione del ricorso alla TOS. Sono state escluse dall'analisi le donne in premenopausa o perimenopausa, con storia di cancro (eccetto carcinomi cutanei non melanoma), che fossero state ospedalizzate per colecistopatie prima del reclutamento o per le quali non fossero disponibili sufficienti informazioni sulla TOS utilizzata.

Lo studio ha incluso una popolazione di 1.001.391 donne in post-menopausa, ossia il 95% della coorte complessiva. In totale, il 32% delle pazienti utilizzava la TOS al momento dello studio ed il 18% la aveva impiegata solo in passato. Tra le utilizzatrici correnti, il 77% faceva uso di una formulazione orale di estrogeni ed il 18% di una formulazione transdermica.

Il follow-up medio a 2,8 anni è stato ottenuto per il 65% delle partecipanti. I tassi di interruzione della TOS sono risultati sovrapponibili nei gruppi trattati con formulazioni estrogeniche per via orale e transdermica (10% e 9% per anno, rispettivamente).

Durante il follow-up, 19.889 donne sono state ospedalizzate per patologie della colecisti; di queste, 17.190 (86%) hanno subito una colecistectomia. Effettuando un confronto con le donne che non avevano mai impiegato la TOS, è stato evidenziato un maggior rischio di ricoveri ospedalieri per colecistopatia nelle utilizzatrici correnti di TOS (RR 1,64; 1,58-1,69) e, seppur in maniera inferiore, anche nelle donne che avevano impiegato la TOS nel passato (RR 1,27; 1,22-1,32). I risultati erano

sovrapponibili prendendo in considerazione come misura di esito la colecistectomia (utilizzatrici correnti - RR 1,69; 1,63-1,75; vecchie utilizzatrici - RR 1,29: 1,23-1,34).

Il rischio di colecistopatie è risultato sostanzialmente inferiore per le donne sottoposte alla somministrazione transdermica della TOS rispetto a quelle trattate per via orale (RR 1,17; 1,10-1,24 vs 1,74; 1,68-1,80), così come il rischio di colecistectomie (RR 1,18; 1,10-1,27 vs 1,80; 1,74-1,87).

I rischi relativi non hanno subito variazioni sostanziali all'aggiustamento per potenziali fattori di confondimento (fumo, assunzione di alcool, attività fisica, uso precedente di contraccettivi orali, terapie per ipertensione, ipercolesterolemia, dieta, storia di stroke, patologie cardiovascolari, trombosi, ooforectomia bilaterale). I rischi relativi per colecistopatie hanno mostrato una riduzione all'incremento dell'indice di massa corporea.

Nelle donne in terapia orale, gli estrogeni equini sono stati associati ad un lieve incremento del rischio di colecistopatia rispetto all'estradiolo (RR 1,79; 1,72-1,87 vs 1,62; 1,54-1,70;  $p < 0,001$ ).

Inoltre, rispetto all'uso di basse dosi, il rischio è risultato maggiore per le donne trattate con alte dosi di estrogeni. Per gli estrogeni equini, il valore di RR è risultato 1,91 (1,78-2,04) a dosi  $> 0,625$  mg ed 1,76 (1,68-1,84) per dosi  $\leq 0,625$  mg; con estradiolo il valore di RR è risultato 1,68 (1,59-1,77) a dosi  $> 1$  mg vs 1,44 (1,31-1,59) a dosi  $\leq 1$  mg. Non sono state osservate sostanziali variazioni di rischio tra estrogeni, estrogeni coniugati, tibolone o altri farmaci. I progestinici somministrati per via orale o transdermica non alteravano in maniera significativa il rischio.

Nell'arco di 5 anni, i tassi standardizzati di ricoveri ospedalieri per colecistectomia per 100 donne sono stati 1,1 per il non uso, 1,3 per la somministrazione transdermica e 2,0 per la terapia orale.

Gli autori riconoscono alcuni limiti dello studio relativi alla raccolta delle informazioni sulla TOS che è avvenuta fondamentalmente nella fase di reclutamento delle partecipanti ma, sebbene alcune variazioni possano essersi verificate nel periodo di follow-up, queste sembrano non aver inficiato l'attendibilità dei risultati. Inoltre, i dati raccolti sugli effetti della modalità di somministrazione della TOS in questa coorte di pazienti sono specifici per le patologie della colecisti, poiché non sono state osservate differenze di rischio su altre patologie di interesse, come carcinoma mammario e cancro ovarico o comparsa di fratture.

Le patologie della colecisti sono molto comuni nelle donne in post-menopausa e l'uso della TOS ne incrementa il rischio.

La terapia transdermica rispetto a quella orale riduce sostanzialmente il rischio di ospedalizzazione per colecistopatie e consente di evitare una colecistectomia su 140 utilizzatrici in un periodo di 5 anni.

**Parole chiave:** TOS, colecisti, postmenopausa.

#### Riferimento bibliografico

Liu B et al. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: a386. doi: 10.1136/bmj.a386.

### Effetti avversi dei cannabinoidi di uso terapeutico: una revisione sistematica

A cura della Dott.ssa Sandra Sigala

La cannabis (*Cannabis sativa*) è una droga vegetale, con una prevalenza d'uso mondiale (calcolata come uso ricreazionale almeno una volta all'anno) pari a 160 milioni. La cannabis ed i suoi derivati sono tuttavia anche utilizzati per le loro proprietà terapeutiche da migliaia d'anni.

Questo studio è stato condotto in Canada dove, più che in ogni altro Paese, sono in commercio 4 diversi derivati della cannabis (\*). È infatti possibile trovare: estratti della cannabis come spray oromucosale, che contengono il  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo ed il cannabidiolo; il nabilone ed il dronabinolo, derivati sintetici del  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo e la cannabis come tale.

Il dronabinolo ed il nabilone sono indicati per il trattamento dell'emesi da chemioterapia, il dronabinolo per l'anorexia associata all'HIV, le formulazioni oromucosali di  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo-cannabidiolo per il dolore neuropatico nella sclerosi multipla e nel cancro. In aggiunta agli impieghi approvati dei cannabinoidi, l'uso terapeutico del fumo di cannabis è considerevole: è stato riportato che il 10-20% dei pazienti affetti da sclerosi multipla, dolore cronico non neoplastico, HIV/AIDS ed epilessia fuma cannabis a scopo terapeutico. L'efficacia di queste sostanze nelle diverse patologie elencate è stata dimostrata in studi clinici controllati e randomizzati (RCT) tuttavia, alla luce del crescente interesse sull'uso terapeutico di queste sostanze, diventa importante valutare il loro profilo di sicurezza.

Questa revisione sistematica riporta il profilo degli eventi avversi osservati nei diversi studi che hanno utilizzato preparazioni a base di derivati naturali della cannabis per uso terapeutico, allo scopo di creare un database degli eventi avversi noti a disposizione dei medici, delle Agenzie regolatorie e del pubblico. Gli autori, inoltre, hanno cercato di valutare criticamente la qualità degli studi clinici pubblicati, al fine di dare dei suggerimenti sulla conduzione di studi successivi in merito alla sicurezza di queste sostanze.

La strategia di ricerca adottata è stata complessa, eseguita mediante ricerche bibliografiche nel periodo gennaio 1966-ottobre 2007, con diverse parole chiave in diverse banche dati (Ovid MEDLINE, PsycINFO, EMBASE). Sono stati inclusi: gli RCT che valutavano la sicurezza e l'efficacia della cannabis solo se gli eventi avversi erano riportati e quantificati; gli studi osservazionali in cui era prevalente l'esposizione alla cannabis e il cui esito misurato era la sicurezza; i case report solo se venivano descritti gli eventi avversi negli esposti alla cannabis. Sono stati esclusi gli studi nei quali: 1) la cannabis era usata in associazione ad altri agenti; 2) venivano usati derivati sintetici (es. nabilone, levonantradolo); 3) venivano studiati gli effetti del trattamento della dipendenza da cannabis o della sua sospensione; 4) venivano studiati gli effetti della cannabis sui comportamenti sociali o sui livelli di diversi ormoni. Sono stati esclusi anche gli studi preclinici, sulla farmacocinetica e farmacodinamica.

Gli studi selezionati sono stati classificati in base all'impiego della cannabis (terapeutico o ricreazionale) e al disegno. In questa revisione sono stati valutati solo gli studi clinici sulla sicurezza dei cannabinoidi utilizzati per uso terapeutico. Due revisori indipendenti hanno valutato la qualità metodologica degli studi clinici in accordo con la scala proposte da Jadad (*Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12) e da Downs e Black (*J Epidemiol Community Health* 1998; 52:377-84)\*\*.

Dopo una complessa analisi dei dati ottenuti, dei 1720 articoli identificati dalla ricerca bibliografica iniziale, 1456 sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione e di esclusione della revisione. Sono stati aggiunti altri 57 studi clinici ricavati dalle voci bibliografiche degli articoli selezionati ed un articolo ancora in corso di stampa, per un totale di 321 studi sulla sicurezza dell'uso della cannabis. Il 90,3% di questi studi (n=290) sono stati poi esclusi in quanto riguardavano l'uso di cannabis come sostanza stupefacente di uso occasionale. Sono stati, quindi, valutati i dati dei rimanenti 31 studi (23 RCT e 8 studi osservazionali) sulla sicurezza dei cannabinoidi per uso terapeutico.

Il numero totale dei soggetti esposti a cannabinoidi era di 1932 mentre il totale dei controlli (placebo o terapia standard) è stato di 1209 soggetti. La durata dell'esposizione variava da 8 ore nel caso di uno studio con 12 volontari sani a 37 settimane in uno studio con 611 pazienti affetti da sclerosi multipla, con una mediana di 2 settimane. Con l'eccezione di uno studio su 12 volontari sani, tutti i soggetti coinvolti negli studi hanno ricevuto  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo o  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo-cannabidiolo per via orale o  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo-cannabidiolo come spray orale per trattare sintomi legati alla loro condizione patologica. Non sono stati inclusi studi che comportavano l'uso di cannabinoidi per via inalatoria (fumo) perché non venivano quantificati gli eventi avversi.

Negli RCT, in totale sono stati osservati 164 eventi avversi seri nei pazienti trattati con cannabinoidi rispetto a 60 nel gruppo di controllo, con una differenza statisticamente non significativa (RR 1,04, 95% CI 0,78-1,39). Gli eventi avversi sono stati a carico dell'apparato respiratorio (16,5%, dispnea e polmonite), dell'apparato gastrointestinale (16,5%, vomito e diarrea), del sistema nervoso (15,2%, ricadute della sclerosi multipla e convulsioni), mentre disturbi a carico del sistema nervoso sono stati osservati nel gruppo controllo (30%, ricadute della sclerosi multipla e convulsioni).

Per quanto riguarda i pazienti deceduti nel corso degli studi, sono stati 15 nei gruppi trattati (3 per polmonite, 1 per carcinoma della cervice uterina, 1 per convulsioni, 10 non specificate) e 3 nel gruppo controllo (1 per polmonite, 1 per ischemia miocardica, 1 non specificato); la differenza tra i gruppi nel tasso di mortalità non è stata statisticamente significativa.

L'incidenza media di eventi avversi non seri è stata significativamente maggiore fra i trattati con  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo-cannabidiolo sotto forma oromucosale (RR 1,88, 95% CI 1,48-2,39) rispetto al  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo orale (RR 2,18, 95% CI 1,59-2,99) e l'evento più frequentemente riportato era rappresentato da vertigini e capogiri, anche se è stata osservata una grande variabilità tra i diversi studi. Non sono state invece riportate differenze statisticamente significative nel caso della somministrazione per os di  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo-cannabidiolo (RR 1,31, 95% CI 0,88-1,96).

Negli 8 studi osservazionali, senza gruppo di controllo, sono stati riportati 39 eventi avversi seri e 3353 eventi non seri; in entrambi i casi, gli eventi più frequenti erano a carico del sistema nervoso e disordini di tipo psichiatrico. Tuttavia, non era stata eseguita la correzione dei risultati in funzione dei cosiddetti "fattori confondenti" quali fumo, alcol o l'uso di altre sostanze stupefacenti.

Nella discussione, gli autori sottolineano che i risultati ottenuti sull'incidenza di eventi avversi osservati in seguito all'uso terapeutico di cannabinoidi non possono essere estesi anche alla cannabis come sostanza stupefacente per uso occasionale, in quanto la quantità di sostanza utilizzata, la via di somministrazione scelta e la presenza di comorbidità sono diverse.

Infine, gli autori sottolineano che questa revisione dovrebbe stimolare nuovi RCT con un elevato numero di pazienti, per evidenziare la sicurezza dell'uso terapeutico dei cannabinoidi.

L'articolo è accompagnato da un editoriale nel quale, pur osservando che i risultati riportati dimostrano l'assenza di eventi avversi gravi in seguito all'uso a breve termine (2 settimane) di cannabinoidi negli studi clinici finora pubblicati, sono tuttavia essenziali altri studi per evidenziare l'incidenza di eventi avversi gravi nel caso di un trattamento cronico, come si potrebbe ipotizzare nella terapia della sclerosi multipla o del dolore cronico non neoplastico. È noto, infatti, che l'uso cronico della cannabis come sostanza stupefacente ha dimostrato un aumento del rischio di sviluppo di psicosi, del rischio cardiovascolare e un incremento dell'incidenza di tumori, oltre alla possibilità di sviluppare dipendenza. Sono quindi necessari RCT su cannabinoidi per uso terapeutico, utilizzati in modo cronico per evidenziare se anche in questo caso, la quantità di sostanza utilizzata, la via di somministrazione scelta e la presenza di comorbidità possono influenzare l'insorgenza di eventi avversi.

L'analisi dei dati finora a disposizione dimostra che l'uso terapeutico a breve termine di cannabinoidi non è associato ad un aumento del rischio di eventi avversi gravi. Attualmente, non sono disponibili studi clinici che permettano di analizzare gli eventi avversi nel trattamento cronico. Sono quindi necessari altri RCT per evidenziare la sicurezza dell'uso terapeutico dei cannabinoidi.

(\* **In Italia:** nell'aprile del 2007 (**G.U. 98 del 28 Aprile 2007**), il Ministero della Salute ha riclassificato i principi attivi a base di  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo (THC), di trans-  $\Delta$ -9-tetraidrocannabinolo (dronabinolo) ed il nabilone dalla Tab. I del Decreto del Presidente della Repubblica n. 309/1990 ("sostanze con forte potere tossicomane ed oggetto di abuso") alla

*Tab. II (sostanze che hanno attività farmacologica e pertanto sono usate in terapia in quanto farmaci).*

*Attualmente non sono disponibili in Italia formulazioni commerciali registrate, basate su principi attivi e su derivati di sintesi della cannabis. Nelle farmacie ospedaliere è consentita l'importazione di tali medicinali dall'estero purché abbiano acquisito la prescrizione medica, l'assunzione di responsabilità del medico e l'autorizzazione all'importazione concessa dall'Ufficio centrale stupefacenti del Ministero della Salute.*

*L'uso di questi farmaci è indicato nella spasticità secondaria a malattie neurologiche, nella nausea e nel vomito non sufficientemente controllati indotti da chemioterapia o radioterapia, nel dolore cronico neuropatico. Possono essere importati solo nei casi in cui i farmaci già disponibili si siano dimostrati inefficaci o abbiano dimostrato un'efficacia inadeguata al bisogno terapeutico del paziente.*

*La certificazione medica ha una validità di sei mesi e la prescrizione (ricetta non ripetibile) di trenta giorni. Il percorso terapeutico proposto prevede che la fase di inizio del trattamento si possa effettuare in ambito ospedaliero, poiché gli effetti attesi sono condizionati dalla risposta individuale. In tal caso i farmaci possono essere acquistati dalla farmacia ospedaliera e posti a carico del Servizio sanitario regionale. Il paziente in trattamento cronico può proseguire il trattamento domiciliare presentando alla farmacia ospedaliera coinvolta ogni mese una nuova ricetta redatta dallo specialista.*

*\*\* La “checklist di Downs and Black” misura la qualità di uno studio in termini di report, validità esterna, validità interna (la presenza di errori nel disegno o di fattori confondenti) e la potenza dello studio, con un valore massimo pari a 29 (qualiy index QI).*

*Lo “Jadad score” è usato come 'gold standard' per valutare la qualità metodologica dello studio. Sono 7 domande, le prime 5 indicano la buona qualità del lavoro, le ultime 2 la bassa qualità del lavoro e devono essere sottratte alla valutazione finale. Il massimo punteggio raggiungibile è 5.*

**Conflitto di interesse:** un autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** cannabinoidi, eventi avversi, RCT.

#### **Riferimenti bibliografici**

Wang T et al. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. CMAJ 2008; 178: 1669-77  
Degenhardt L, Hall WD. The adverse effects of cannabinoids: implications for use of medical marijuana. CMAJ 2008; 178: 1685-86.

### **Sorafenib nel carcinoma epatocellulare avanzato: lo studio SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol)**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

L'incidenza di carcinoma epatocellulare sta aumentando negli Stati Uniti e in Europa e rappresenta la terza causa di morte per malattie oncologiche, dopo il cancro al polmone e allo stomaco.

In Occidente, la malattia viene diagnosticata in fase precoce nel 30-40% dei pazienti e risponde a trattamenti quali la terapia chirurgica e procedure loco-regionali. Una sopravvivenza a 5 anni può essere raggiunta nel 60-70% dei pazienti ben selezionati. Tuttavia, la malattia diagnosticata in fase avanzata ha una prognosi sfavorevole, in quanto non esiste una terapia efficace.

Il sorafenib (\*) è una piccola molecola che inibisce la proliferazione delle cellule tumorali e aumenta l'apoptosi in un'ampia serie di modelli tumorali. Agisce inibendo l'attività delle chinasi serina-treonina Raf-1 e B-Raf e della tirosin-chinasi recettoriale e dei recettori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR) e del recettore beta del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR). Il segnale cellulare, mediato dalle vie del Raf-1 e del VEGF, è stato implicato nella

patogenesi molecolare del carcinoma epatocellulare, fornendo così un razionale per investigare il sorafenib per questa indicazione.

Uno studio di fase 2 (*Abou-Alfa GK et al. J Clin Oncol 2006; 24: 4293-300*), non controllato, condotto su 137 pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato, ha indicato che il sorafenib potrebbe avere un effetto terapeutico benefico, determinando una sopravvivenza media di 9,2 mesi e un tempo mediano di progressione di 5,5 mesi.

In questo trial multicentrico, di fase III, in doppio cieco, controllato vs placebo, 602 pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato mai trattati prima sono stati randomizzati a ricevere sorafenib (400 mg/2 volte/die) o placebo. Lo studio è stato condotto dallo SHARP Investigators Study Group, costituito anche da ricercatori italiani.

In caso di comparsa di effetti avversi al farmaco, sono state consentite interruzione del trattamento e fino a 2 riduzioni di dosi (400 mg/1 volta/die e poi 400 mg ogni 2 giorni). Se era necessario ridurre ulteriormente la dose, il paziente doveva sospendere lo studio.

Gli outcome primari erano la sopravvivenza totale e il tempo di progressione sintomatica. La sopravvivenza totale è stata misurata dalla data di randomizzazione fino alla data della morte da tutte le cause, mentre il tempo di progressione sintomatica è stato calcolato dalla data di randomizzazione al primo evento documentato di progressione sintomatica. Gli outcome secondari comprendevano il tempo di progressione radiologica, il tasso di controllo della malattia e la sicurezza.

Dal marzo 2005 all'aprile 2006 sono stati selezionati 902 pazienti, di cui 602 sottoposti a randomizzazione (299 a sorafenib e 303 a placebo). Tra i due gruppi non c'erano differenze rilevanti per quanto riguarda le caratteristiche demografiche, la causa o la severità della malattia epatica, la precedente terapia antitumorale per il carcinoma epatocellulare, le caratteristiche prognostiche, lo stato di performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) e i criteri di stadiazione tumorale secondo il sistema del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

In un'analisi ad interim, effettuata nell'ottobre 2006, è risultato che i pazienti deceduti erano 321 (143 nel gruppo sorafenib e 178 nel gruppo placebo). La sopravvivenza mediana totale è stata di 10,7 mesi nel gruppo trattato vs 7,9 mesi con placebo (HR 0,69; CI 95% 0,55-0,87;  $p < 0,001$ ).

La sopravvivenza ad 1 anno era pari al 44% nel gruppo sorafenib e al 33% nel gruppo placebo.

Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nel tempo mediano di progressione sintomatica (4,1 vs 4,9 mesi, rispettivamente; HR 1,08; CI 95% 0,88-1,31;  $p = 0,77$ ). Il tempo mediano per la progressione radiologica è stato di 5,5 mesi nel gruppo sorafenib vs 2,8 mesi con placebo (HR 0,58; CI 95% 0,45-0,74;  $p < 0,001$ ). Sette pazienti (2%) nel gruppo trattato e 2 nel gruppo placebo (1%) hanno avuto una risposta parziale; non ci sono stati casi di risposta completa.

Il trattamento è stato sospeso in 468 pazienti (226 nel gruppo sorafenib e 242 nel gruppo placebo). Le ragioni più frequenti di interruzione della terapia erano rappresentate dall'insorgenza di eventi avversi (176 pazienti) e dalla progressione radiologica e sintomatica (123 pazienti). La durata mediana del trattamento è stata di 5,3 mesi (range 0,2-16,1) nel gruppo sorafenib e 4,3 mesi (range 0,1-16,6) nel gruppo placebo.

L'incidenza totale di eventi avversi correlati al trattamento era pari all'80% nel gruppo sorafenib e al 52% nel gruppo placebo. Diarrea, perdita di peso, reazioni cutanee mano-piede, alopecia, anoressia e alterazioni della voce erano più frequenti tra i pazienti che hanno ricevuto sorafenib ( $p < 0,001$ ).

L'incidenza di drop-out era simile nei due gruppi di studio (38% vs 37%).

Gli eventi avversi che più spesso hanno portato ad interruzione della terapia con sorafenib erano gastrointestinali (6%), fatigue (5%) e disfunzione epatica (5%). Riduzioni della dose a causa di eventi avversi si sono verificate nel 26% dei pazienti del gruppo sorafenib e nel 7% del placebo, mentre l'interruzione della dose nel 44% e nel 30% dei pazienti rispettivamente.

I risultati dello studio suggeriscono che tra i pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato, la sopravvivenza e il tempo mediano di progressione radiologica erano maggiori di quasi 3 mesi nel gruppo trattato con sorafenib rispetto al gruppo placebo. Inoltre gli eventi avversi più frequenti associati a sorafenib erano di severità lieve-moderata.

L'editoriale di accompagnamento allo studio ha focalizzato l'attenzione sul problema del trattamento del carcinoma epatocellulare in fase intermedia o avanzata. Poiché finora non è stata dimostrata l'efficacia di terapie mediche in questo ambito, è importante condurre trial randomizzati di confronto con placebo. Gli sforzi condotti per la comprensione della patogenesi molecolare dei carcinomi epatocellulare hanno evidenziato l'importanza dell'attivazione di segnali di crescita, tra cui le vie di molteplici tirosinchinasi recettoriali e l'inattivazione di geni chiave di soppressione tumorale. Una volta acquisite tali informazioni, i ricercatori hanno sperato di utilizzare questi bersagli per questo tipo di cancro resistente ad altre terapie.

Il trial SHARP ha evidenziato che, in una popolazione con funzione epatica relativamente preservata, rispetto al placebo, l'uso di sorafenib determinava un aumento modesto, ma significativo, della sopravvivenza (3 mesi). Questo miglioramento si è verificato nonostante una risposta sorprendentemente limitata del 2%. La sopravvivenza migliorava in quanto il farmaco era in grado di ritardare la progressione tumorale.

Questo rappresenta un primo passo nell'applicazione di terapie con specifici bersagli nel trattamento del carcinoma epatocellulare. Tuttavia, sarà anche necessario condurre trial in cui sia valutata l'associazione di sorafenib e agenti simili con altri approcci terapeutici per determinare se si possa ottenere un miglioramento della sopravvivenza, come già accade nel trattamento di altri tumori solidi.

Tuttavia, il profilo del farmaco dovrà essere testato anche in altri pazienti che non rientrano nel gruppo considerato nel trial SHARP. Inoltre, bisogna valutare se il farmaco previene le recidive dopo intervento chirurgico o terapie ablative o se migliora la sopravvivenza in pazienti sottoposti a chemoembolizzazione. Infine, sarebbe importante valutare attentamente gli eventi avversi per evitare che si aggiungano ulteriori rischi.

Un'altra preoccupazione è rappresentata dai costi. Infatti il costo del sorafenib è di circa 5.400 dollari al mese negli Stati Uniti, 3.563 in Francia, 1.400 in Corea e 7.300 in Cina, che rappresentano costi elevati per i budget sanitari anche in Paesi industrializzati. Gli elevati costi stressano i budget sanitari. Bisogna inoltre considerare che oltre la metà dei decessi per cancro epatico avviene in Cina e la maggior parte della restante percentuale si verifica nei paesi dell'Africa sub-sahariana.

*(\*) In Italia il sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>, classe H OSP2) è indicato per il trattamento dell'epatocarcinoma e del carcinoma a cellule renali avanzato dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia.*

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Bayer HealthCare Pharmaceuticals.

L'autore dell'editoriale ha ricevuto finanziamenti da Isis Pharmaceuticals e Rosetta Genomics e un grant di supporto da Wako Diagnostics.

**Parole chiave:** sorafenib, carcinoma epatocellulare avanzato, RCT.

#### **Riferimenti bibliografici**

Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378-90.

Roberts LR. Sorafenib in liver cancer — Just the beginning. N Engl J Med 2008; 359: 420-2.



**Terapia adiuvante con interferone alfa-2b pegilato versus la sola osservazione nel melanoma di stadio III resecato: risultati finali dell'EORTC\* 18991, un trial randomizzato di fase III***\*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'interferone alfa-2b è utilizzato nel trattamento adiuvante del melanoma di stadio IIb (spessore della neoplasia  $\geq 4$  mm, linfonodi negativi) e III (qualsiasi dimensione del tumore primitivo e linfonodo positivo), entrambi a rischio elevato di recidiva dopo resezione totale. Tuttavia, il ruolo del periodo di induzione, della dose ottimale e della durata della terapia adiuvante con interferone alfa in questa tipologia di pazienti non è ancora adeguatamente definito ed è oggetto di dibattito. La controversia verte soprattutto sul rapporto rischio/beneficio, se cioè esso sia tale da giustificare l'uso routinario di interferone. La pegilazione dell'interferone alfa-2b permette la massima esposizione all'interferone alfa con un minor numero di iniezioni sottocutanee rispetto alla formulazione non pegilata.

L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) trial 18991 è stato disegnato per valutare l'effetto della somministrazione a lungo termine di interferone alfa-2b pegilato in pazienti con melanoma allo stadio III, per un massimo di 5 anni.

Si tratta di uno studio di fase III, effettuato in 99 centri dislocati in 17 Paesi (soprattutto europei, tra cui anche l'Italia) che ha coinvolto pazienti (18-70 anni) con diagnosi istologica di melanoma di stadio III (TxN1-2M0), totalmente resecato e con linfadenectomia regionale completa entro i 70 giorni precedenti la randomizzazione. I pazienti reclutati dovevano avere una buona funzionalità renale, epatica e midollare. Sono stati invece esclusi i pazienti con melanoma mucoso od oculare, evidenza di metastasi, anamnesi positiva per precedenti neoplasie negli ultimi 5 anni (ad eccezione di neoplasie cutanee non melanomatose o carcinoma cervicale in situ trattati chirurgicamente), malattie autoimmunitarie, infezioni non controllate, malattie cardiovascolari, epatiche o renali, uso di corticosteroidi per via sistemica o precedente ricorso a terapia sistemica per melanoma.

I pazienti (n=1256) sono stati randomizzati a ricevere per 5 anni interferone alfa-2b pegilato (n=629) o ad essere sottoposti alla sola osservazione (n=627).

I soggetti sono stati stratificati in base a stadiazione della malattia (N1: coinvolgimento linfonodale microscopico, non palpabile, compresi i linfonodi sentinella; N2: linfonodi clinicamente palpabili, rilevati al momento della resezione chirurgica o dopo l'intervento), numero di linfonodi coinvolti, spessore della neoplasia, ulcerazione del tumore primitivo (presente vs assente vs non nota), sesso e centro di riferimento. I pazienti N1 avevano quasi tutti il linfonodo sentinella positivo.

L'interferone alfa-2b pegilato è stato somministrato sottocute alla dose di 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a settimana per 8 settimane (fase di induzione) e poi alla dose di 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a settimana per la durata programmata di 5 anni (fase di mantenimento). È stata prevista l'interruzione del trattamento in caso di chirurgia per recidiva locale o regionale del melanoma, con ripresa dello stesso dopo l'intervento chirurgico. I controlli sono stati fissati ogni 3 mesi per i primi 3 anni e, successivamente, ogni 6 mesi.

Inizialmente, questo studio era stato disegnato per valutare le variazioni nella sopravvivenza libera da diffusione metastatica ma, in seguito della consultazione delle autorità regolatorie europee e su richiesta dell'FDA, l'end point è stato ridefinito come sopravvivenza libera da recidiva, definita come periodo di tempo intercorso dalla randomizzazione alla prima recidiva locoregionale o a distanza del melanoma o al decesso per qualsiasi causa. End point secondari erano la sopravvivenza libera da metastasi a distanza, la sopravvivenza totale e la sicurezza.

La durata media del trattamento è stata di 8 settimane per la fase di induzione e di 12 mesi (IQR 3,8–33,4) per quella di mantenimento. Dopo 12 mesi dalla randomizzazione, 311 (50%) pazienti randomizzati a ricevere l'interferone erano ancora in trattamento. Dopo 4 anni, il 22,5% dei pazienti

rimaneva nel gruppo trattato rispetto al 37,7% del gruppo di controllo; il 21,1% dei trattati ed il 35,2% dei controlli rimaneva nel gruppo iniziale ed era libero da metastasi a distanza.

Il 31% (n=191) dei pazienti che avevano iniziato il trattamento con interferone alfa-2b pegilato ha interrotto il trattamento a causa della sua tossicità. Gli eventi avversi maggiormente causa di interruzione sono stati: affaticamento (154 pazienti, 25%), depressione (100, 16%), anoressia (90, 15%), alterazione dei test epatici (77, 13%), mialgia (76, 13%), cefalea (75, 12%), nausea (74, 12%) e febbre (64, 11%).

Dopo una media di 3,8 anni di follow-up (IQR 3,2–4,2), è stato riscontrato un numero significativamente minore di recidive o di decessi nel gruppo trattato rispetto al controllo.

La differenza assoluta nel tasso stimato a 4 anni è stata del 6,7% (95% CI 0,6–12,8). La sopravvivenza libera da metastasi a distanza era maggiore nel gruppo trattato, seppure la differenza non sia risultata statisticamente significativa. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i 2 gruppi nella sopravvivenza complessiva. Gli effetti del trattamento sono stati più marcati nei pazienti con melanoma di stadio III più precoce.

Nei pazienti con stadiazione più favorevole (coinvolgimento microscopico di un solo linfonodo (n=382), l'interferone ha migliorato la sopravvivenza libera da recidiva e da metastasi a distanza, ma non quella totale. Gli effetti del trattamento nei pazienti con altre stadiazioni non sono stati statisticamente significativi.

Nel corso del trial sono stati registrati 525 decessi, 262 nel gruppo trattato e 263 nel gruppo di controllo. L'incidenza della principale causa di decesso (neoplasia maligna) è stata simile tra i 2 gruppi: 249 (40%) dei 627 pazienti in trattamento e 244 (39%) dei 629 controlli. Altre cause di decesso sono state: malattie cardiovascolari (5 trattati e 3 controlli) e infezioni (1 trattato ed 1 controllo).

I risultati di questo ampio studio di fase III suggeriscono che il trattamento prolungato con interferone alfa-2b pegilato migliora significativamente la sopravvivenza libera da recidiva rispetto alla sola osservazione, mentre la sopravvivenza libera da metastasi a distanza non è significativa.

Il profilo di tossicità del trattamento per 5 anni sembra essere accettabile, sebbene 1/3 dei pazienti lo abbia interrotto a causa della sua tossicità.

Le evidenze disponibili suggeriscono che dosi equi-efficaci evocano una tossicità minore. Tuttavia, il beneficio assoluto in termini di sopravvivenza libera da recidive è del 6% a 4 anni, a fronte di 5 anni di trattamento. Secondo lo studio EORTC 18991, i pazienti che potrebbero trarre maggior beneficio sono quelli allo stadio N1, piuttosto che quelli con linfonodi palpabili (N2/3). L'idea che la terapia adiuvante sia utile nei pazienti con coinvolgimento linfonodale microscopico dovrebbe riservare l'interferone a questo sottogruppo di pazienti o a quelli con linfonodo-sentinella negativo. Potrebbe anche essere logico valutare una terapia di mantenimento con interferone pegilato dopo un mese di infusione endovenosa di interferone ad alte dosi, soprattutto in caso di coinvolgimento linfonodale clinicamente evidente.

Allo stato attuale, come sottolinea l'editoriale di accompagnamento, non è chiaro se l'interferone pegilato rappresenti un reale vantaggio, una piccola variazione o un nulla di fatto nei pazienti con linfonodo-sentinella positivo. Probabilmente rappresenta un'interessante alternativa all'interferone ad alte dosi, anche se non tutti i pazienti possono tollerare questo tipo di approccio.

Gli autori dello studio, inoltre, parlano di risultati finali, ma un follow-up medio di circa 3,8 anni è troppo breve per arrivare a delle conclusioni definitive, soprattutto nei pazienti allo stadio N1.

**Finanziamento:** lo studio è stato finanziato da Schering Plough Research International.

**Parole chiave:** melanoma, interferone alfa-2b pegilato, terapia adiuvante.

**Riferimenti bibliografici**

Eggermont AMM et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 117-26.

Sondak VK, Flaherty LE. Adjuvant therapy of melanoma: is pegylated interferon alfa-2b what we've been waiting for? *Lancet* 2008; 372: 89-90.

**Aspettativa di vita in soggetti sottoposti a terapia antiretrovirale combinata nei Paesi industrializzati: "The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration", un'analisi in collaborazione di 14 studi di coorte**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Il trattamento con farmaci antiretrovirali nei pazienti affetti da HIV-1 è significativamente migliorato dal 1996, anno dell'introduzione della terapia antiretrovirale combinata. Nei pazienti naïve, la scelta della terapia combinata deriva in genere da 2 tipi di regime a base di inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) o di inibitori della proteasi (PI). Entrambi i regimi terapeutici agiscono sopprimendo la replicazione virale ed aumentando rapidamente la conta dei CD4. Trial clinici e studi osservazionali hanno evidenziato riduzioni considerevoli in termini di mortalità e morbilità nei pazienti HIV-positivi a seguito della terapia combinata.

Tuttavia, l'effetto dell'infezione sull'aspettativa di vita nell'era della terapia combinata non è ancora del tutto compreso data la relativa novità del trattamento.

Per confrontare l'effetto su tasso di mortalità ed aspettativa di vita tra i soggetti HIV-positivi in terapia combinata nei Paesi industrializzati in 3 distinti periodi (1996-99, 2000-02 e 2003-05) ed in sottogruppi definiti in base alle caratteristiche dei pazienti al momento dell'avvio della terapia è stato condotto l'Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), uno studio di coorte multinazionale. Sono stati considerati eleggibili gli studi di coorte che avevano arruolato almeno 100 pazienti ( $\geq 16$  anni) affetti da HIV-1 e naïve per il trattamento antiretrovirale che avevano iniziato una terapia combinata con almeno 3 antiretrovirali e seguiti per almeno un anno.

Lo studio ha selezionato 14 coorti, tra cui una italiana (ICONA: Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients).

L'analisi dei pazienti è partita dal 1° gennaio 1996 (inizio della terapia combinata) fino al 31 dicembre 2005 (termine del follow-up) e si è basata su 43.355 pazienti e 2050 (4,7%) decessi.

I pazienti sono stati stratificati per sesso, conta al basale di CD4 ed uso di droghe per via iniettiva.

Il tasso di mortalità totale ( $\geq 20$  anni), il tasso di mortalità tra 20 e 44 anni e gli anni di vita potenzialmente persi (PYLL) si sono ridotti tra il 1996-99 ed il 2003-05.

Nello stesso periodo, si è assistito ad un aumento dell'aspettativa di vita di circa 13 anni per i pazienti di 20 e 35 anni, con un declino del tasso di mortalità sia all'avvio del trattamento che durante il follow-up. Stratificando i risultati per sesso e modalità di trasmissione (es. uso di droghe per via iniettiva vs droghe non iniettive), è risultato che le donne presentavano un tasso di mortalità e PYLL più bassi ed un'aspettativa di vita maggiore rispetto agli uomini, mentre il ricorso a droghe per via iniettiva ha comportato un tasso di mortalità più elevato ed una minore aspettativa di vita, soprattutto a 20 e 35 anni. Stratificando i risultati secondo la conta di CD4 al basale, mortalità totale, mortalità a 20 e 44 anni e PYLL si sono ridotti significativamente all'aumentare della conta di CD4.

Secondo l'analisi di questi studi di coorte, la terapia antiretrovirale combinata ha permesso un miglioramento degli outcome tra il 1996 ed il 2005, caratterizzato da una marcata riduzione di tasso di mortalità e PYLL, con conseguente aumento dell'aspettativa di vita e della percentuale di pazienti in vita tra i 20 e 44 anni, confermando i risultati di studi precedenti. L'aspettativa di vita differisce nettamente a seconda dei sottogruppi considerati, risultando più bassa per i pazienti con

presunta trasmissione dell'infezione mediante l'uso di droghe per via iniettiva e con bassa conta di CD4 all'inizio della terapia.

La progressiva riduzione della mortalità e l'aumento dell'aspettativa di vita nei 3 periodi esaminati sono probabilmente il risultato del miglioramento della terapia nel corso degli anni e del continuo declino del tasso di mortalità tra soggetti in trattamento per lunghi periodi.

All'inizio dell'era antiretrovirale, le monoterapie rappresentavano la principale forma di trattamento ma, dall'avvento della terapia combinata, la triplice terapia è diventata la cura standard per i pazienti HIV-positivi dei Paesi più ricchi. Questi progressi terapeutici hanno trasformato l'infezione da HIV da una malattia fatale ad una condizione cronica a lungo termine. Grazie al miglioramento della terapia, si sta assistendo anche ad un calo della mortalità per patologie HIV-correlate come ad esempio il linfoma non-Hodgkin. Tuttavia, nonostante questi risultati incoraggianti, c'è ancora un'eccessiva discrepanza tra l'aspettativa di vita della popolazione generale e quella dei soggetti HIV-positivi. Una persona che inizia la terapia combinata a 20 anni può aspettarsi di vivere circa 43 anni, cioè 2/3 dell'aspettativa della popolazione generale dei Paesi industrializzati.

Questa discrepanza potrebbe essere attribuita alla fase attiva dell'infezione o ad altri problemi sottostanti di ordine sanitario, comportamentale e socioeconomico.

Esistono altre diversità considerevoli come la differenza dell'aspettativa di vita a seconda del ricorso o meno a droghe per via iniettiva, spiegabile con problemi di aderenza alla terapia, inadeguato accesso al trattamento, contestuale abuso di droga, alcol e tabacco, co-infezione da HCV, status socioeconomico.

L'aspettativa di vita più elevata nelle donne potrebbe essere dovuta ad una più alta conta di CD4 al basale, poiché le donne tendono ad avere una diagnosi più precoce dell'infezione.

Il valore di questo studio è potenzialmente limitato dalla sottosegnalazione dei decessi nelle coorti non attivamente collegate a dati amministrativi, con una possibile sottostima del tasso di mortalità.

Inoltre, i metodi di segnalazione tra le varie coorti non sono stati gli stessi (alcune hanno usato il record linkage mentre altre si sono avvalse di sistemi di autosegnalazione).

Gli autori non hanno avuto a disposizione dati dettagliati relativi alle cause di decesso. Nell'85% dei casi sono state raccolte alcune informazioni sulle cause del decesso: condizioni legate all'AIDS (50%), neoplasie non AIDS-correlate, patologie cardiache, infezioni e cause violente (compresi suicidio ed abuso di droghe).

Infine, la stima della mortalità nell'ultimo intervallo considerato ( $\geq 65$  anni) è stata resa difficoltosa dalla mancanza di follow-up per anni-persona (pochi pazienti in questo studio avevano superato i 65 anni ed i pazienti arruolati tendevano ad essere più giovani rispetto alla popolazione generale).

Sarebbe quindi necessario un follow-up relativo ai pazienti più anziani trattati con terapia combinata per produrre delle stime veritiere dei tassi di mortalità e dell'aspettativa di vita.

L'aspettativa di vita nei pazienti affetti da HIV trattati con terapia antiretrovirale combinata è aumentata tra il 1996 ed il 2005, pur con una notevole variabilità tra i sottogruppi di pazienti considerati. In media, l'aspettativa di vita a 20 anni si è ridotta di circa un 1/3 rispetto alla popolazione generale.

**Finanziamento:** lo studio è stato finanziato da UK Medical Research Council e GlaxoSmithKline.

**Parole chiave:** terapia antiretrovirale, infezione da HIV, aspettativa di vita.

#### Riferimento bibliografico

The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372: 293-9.

**Responsività alla simvastatina e splicing alternativo della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A redattasi (HMGCR)**

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

L'enzima HMGCR, direttamente inibito dalle statine, è soggetto a *splicing* alternativo dell'esone 13, che codifica per parte del dominio di legame delle statine all'enzima: l'isoforma ottenuta (HMGCR<sub>v\_1</sub>) ha attività enzimatica e sensibilità alle statine alterate rispetto all'isoforma classica. Gli autori ipotizzano che lo *splicing* alternativo di HMGCR possa essere correlato a variazioni interindividuali nella risposta ipocolesterolemizzante al trattamento con statine.

Lo studio CAP (*Cholesterol And Pharmacogenetics*) ha incluso 335 pazienti neri e 609 bianchi di età  $\geq 30$  anni, con colesterolo totale basale compreso tra 160 e 400 mg/dl. È stato condotto un run-in di 2 settimane con placebo per escludere pazienti incapaci di mantenere una compliance  $\geq 90\%$ . Altri criteri di esclusione comprendevano: uso di altri farmaci ipolipidemizzanti, patologie epatiche note, ipertrigliceridemia non controllata, ipertensione o diabete mellito. Colesterolo plasmatico totale, LDL, HDL, trigliceridi e apolipoproteina B sono stati misurati all'arruolamento e dopo 4 e 6 settimane di terapia con simvastatina 40 mg/die.

È stata misurata l'espressione di mRNA del trascritto HMGCR classico e del trascritto HMGCR<sub>v\_1</sub> in linee cellulari di linfociti immortalizzati, ottenuti da 170 pazienti partecipanti allo studio CAP (56,25 anni, donne 52%, neri 64,7%), incubati o no con simvastatina attivata, in un range di concentrazioni tra 1,8  $\mu\text{mol/l}$  (n=119) e 14,5  $\mu\text{mol/l}$  (n=51).

Il trattamento con statine ha indotto in modo simile l'espressione sia del trascritto classico (1,53 $\pm$ 0,03 volte) che del trascritto HMGCR<sub>v\_1</sub> (1,45 $\pm$ 0,04 volte); i livelli di entrambi i trascritti erano leggermente più alti negli uomini che nelle donne ( $p < 0,01$ ), mentre non c'erano differenze significative tra bianchi e neri.

Non è stata osservata nessuna relazione significativa tra l'espressione del trascritto classico di HMGCR e la risposta *in vivo*. I valori più alti di up-regulation di HMGCR<sub>v\_1</sub> *in vitro* erano significativamente correlati ( $p \leq 0,0001$ ) *in vivo* ad una minore riduzione, sia assoluta che percentuale, di colesterolo totale, LDL, apolipoproteina B e trigliceridi, ma non con variazioni di HDL.

L'espressione di HMGCR<sub>v\_1</sub> spiega il 9% della variabilità della riduzione di colesterolo totale e LDL e il 15% della variabilità della riduzione di apolipoproteina B.

La relazione tra l'espressione di HMGCR<sub>v\_1</sub> e l'efficacia delle statine era significativa in entrambe le razze (n=110 neri, n=60 bianchi,  $p < 0,01$  per entrambi) e non vi erano differenze significative nell'espressione di HMGCR<sub>v\_1</sub> dopo trattamento con simvastatina.

Per valutare se lo *splicing* alternativo a livello dell'esone 13 portasse ad una isoforma di HMGCR resistente alle statine, sono state prodotte in laboratorio cellule renali umane arricchite di HMGCR<sub>v\_1</sub> per *knocking down* dell'espressione del trascritto classico. L'attività dell'enzima HMGCR in queste cellule era relativamente resistente all'inibizione delle statine: questo dato era in accordo con l'associazione tra un incremento dello *splicing* alternativo e ridotta risposta alle statine osservata nello studio CAP.

Inoltre un comune polimorfismo di singolo nucleotide di HMGCR (rs3846662), localizzato nell'introne 13, era associato con variazioni nella proporzione di mRNA HMGCR soggetto a *splicing alternativo*: gli omozigoti A/A avevano un'induzione maggiore del 40% del trascritto classico rispetto a soggetti A/G e G/G ( $p < 0,0001$ ) e una riduzione del 20% del trascritto HMGCR<sub>v\_1</sub> rispetto ai *carrier* di una copia dell'allele G ( $p=0,0031$ ). Non sono state rilevate invece variazioni significative dell'induzione dei due trascritti tra soggetti A/G e G/G.

Gli autori concludono che variazioni nella produzione di un'isoforma di HMGCR con ridotta sensibilità alle statine possa determinare differenze interindividuali nella risposta al trattamento con questi farmaci.

Gli autori sottolineano come un limite dello studio sia la misura dell'espressione genica in linfociti immortalizzati e non in vivo o in linfociti freschi. Inoltre non è noto se lo *splicing alternativo* osservato nei linfociti avvenga in parallelo nel fegato; HMGCR<sub>v</sub>\_1 è stato però identificato per la prima volta nel fegato e l'espressione genica di cellule mononucleate periferiche è un marker del metabolismo epatico del colesterolo con una regolazione coerente tra i due tessuti.

Anche se la misura dell'espressione di HMGCR<sub>v</sub>\_1 di per sé non ha importanza clinica, evidenzia nuovi *pathway* e effetti mediati dallo *splicing alternativo* e il suo impatto su meccanismi coinvolti nel metabolismo del colesterolo.

I risultati ottenuti consentono una migliore previsione di individui che potrebbero maggiormente beneficiare del trattamento con statine e l'identificazione di nuovi target per incrementare l'efficacia di questi farmaci.

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

**Parole chiave:** simvastatina, *splicing alternativo*, HMGCR.

#### Riferimento bibliografico

Medina MW. et al. Alternative splicing of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase is associated with plasma low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. *Circulation* 2008, 118: 335-62

### - Dispositivi medici in evidenza -

#### Mortalità a breve termine e costi associati ad impianto di dispositivi cardiaci in pazienti con insufficienza cardiaca ospedalizzati

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Lo sviluppo e l'adozione clinica di dispositivi elettrofisiologici (ICD: *transvenous implantable cardioverter defibrillators*, per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa; CRT-P: *cardiac resynchronization therapy*, per l'insufficienza cardiaca sintomatica; CRT-D: la combinazione di entrambi), ha cambiato il modo con cui vengono curati i pazienti con insufficienza cardiaca, aggiungendo un paradigma di trattamento non-farmacologico. A fronte di un aumento dell'uso di dispositivi cardiaci impiantabili per l'insufficienza cardiaca, la selezione dei pazienti e gli esiti in ambito ospedaliero non sono stati indagati criticamente.

Lo studio ha valutato la procedura di impianto o di revisione dei dispositivi in pazienti con diagnosi di insufficienza cardiaca ricoverati in reparti ospedalieri di terapia intensiva (USA). L'interesse degli autori è stato incentrato sul definire una coorte di pazienti ad alto rischio di mortalità in ospedale dopo la procedura predetta. Un potenziale surrogato per la severità della malattia e per il rischio di mortalità è stato ritenuto la somministrazione di una terapia vasoattiva endovena, in particolare farmaci inotropi; l'uso di un dispositivo elettrofisiologico in questi pazienti non è stato valutato criticamente nella maggior parte dei trial clinici.

È stato utilizzato il *PREMIER's Perspective Comparative Database*, una banca dati ospedaliera prospettica che include i dati demografici dei pazienti, le date di ammissione e dimissione, il tempo di degenza, la mortalità ospedaliera, i codici di procedura e diagnosi in accordo all'ICD-9 e le caratteristiche dell'ospedale (dimensioni, localizzazione, ospedale di insegnamento).

Criteri di inclusione sono stati: ricovero tra Gennaio 2004 e Dicembre 2005; diagnosi di

insufficienza cardiaca primaria o secondaria; codice di procedura ICD-9 per l'impianto o la sostituzione del dispositivo completo, del generatore o dei lead di un pacemaker transvenoso standard; età >18 anni. Sono stati esclusi pazienti per i quali la data della procedura fosse sconosciuta (n=540) o non ci fossero record che validassero il codice ICD-9 della procedura (n=1104). L'esclusione di questi pazienti non ha portato a differenze significative nelle caratteristiche demografiche della coorte, nella durata del ricovero, nell'uso della terapia vasoattiva tra i diversi gruppi.

I pazienti sono stati organizzati nei seguenti gruppi esclusivi: CRT-D, solo ICD, CRT-P, e dispositivo ventricolare sinistro. I soggetti che hanno ricevuto sia ICD che CRT-P nello stesso periodo di ricovero, ma in giorni diversi, sono stati inseriti nel gruppo CRT-D e come giorno di procedura è stato considerato il giorno del primo intervento.

È stata creata una ulteriore suddivisione in gruppi per valutare la somministrazione di farmaci inotropi (dobutamide, dopamina, milrinone) e secondariamente di ogni terapia vasoattiva (vasodilatatori: nesiritide, nitroglicerina, nitroprussiato sodico) in relazione al giorno della dell'impianto o della revisione del dispositivo. Quindi, sono stati creati i gruppi: terapia farmacologica iniziata prima del giorno della procedura; terapia farmacologica iniziata il giorno della procedura; terapia iniziata dopo il giorno della procedura; nessuna terapia durante l'ospedalizzazione.

La media dei costi accumulati nel tempo è stata calcolata prima e dopo il giorno della procedura di primo impianto del dispositivo.

Lo studio ha incluso 27.907 ospedalizzazioni. I pazienti erano prevalentemente maschi, bianchi e anziani (età media 68,4 anni); la diagnosi più comune diversa dalla insufficienza cardiaca è stata tachicardia ventricolare parossistica (11,0%); le più comuni diagnosi secondarie sono state ipertensione (54,1%), diabete (35,3%), BPCO (19,4%). Il tempo di degenza medio è stato di 6,3 giorni. Il 43,3% dei pazienti ha ricevuto CRT-D rispetto al 48,5% che ha ricevuto ICD (in questo gruppo i pazienti erano prevalentemente di colore, ed hanno avuto una più lunga degenza). Nella maggior parte dei casi la procedura d'impianto è stata effettuata il primo giorno di ricovero (41,2%), mentre il 19,4% ha ricevuto l'impianto dopo il giorno 7. Il 40,3% dei pazienti è stato trattato con diuretici endovena, una percentuale inferiore con farmaci vasoattivi e/o inotropi (25% e 15,1% rispettivamente). I pazienti che hanno ricevuto farmaci inotropi (n=4210) sono risultati in media più giovani e hanno avuto una degenza più lunga; di questi il 72,7% ha intrapreso la terapia prima della procedura d'impianto, il 16,5% il giorno dell'intervento, il 10,8% il giorno dopo. 6970 pazienti è stato trattato con vasodilatatori, di questi l'80% ha iniziato la terapia il giorno precedente la procedura, il 13% il giorno stesso, il 7% il giorno dopo.

La mortalità variava in rapporto al giorno dell'impianto del dispositivo, risultando inferiore all'1% quando la procedura era stata effettuata il primo giorno di ricovero e raggiungendo il 6% nei pazienti del gruppo CRT-P che hanno subito l'intervento dopo la prima settimana.

La mortalità è stata dello 0,3% tra i pazienti che non hanno richiesto farmaci inotropi vs il 5,1% di quelli che hanno ricevuto tale terapia. Nel gruppo farmaci inotropi la mortalità è stata del 3,3%, 6,6% e 15,2% per i pazienti che hanno richiesto l'inizio della terapia rispettivamente il giorno prima, il giorno stesso e quello dopo l'impianto; risultati simili sono stati ottenuti nel gruppo terapia vasoattiva.

Il costo totale medio per un ricovero che comportava l'impianto del dispositivo è risultato pari a 43735 \$, con un aumento in caso di morte durante l'ospedalizzazione (80020 \$). L'87,6% e il 97% dei pazienti sono stati dimessi rispettivamente 1 e 2 settimane dopo l'impianto dando un contributo di costo giornaliero pari a zero, mentre lo 0,5% e lo 0,8% dei soggetti sono stati omessi a causa della morte. I pazienti che hanno ricevuto farmaci inotropi il giorno dopo la procedura hanno avuto i più alti costi a 1 e 2 settimane, rispettivamente 14431 \$ e 23059 \$.

Lo studio presenta alcune limitazioni: l'esclusione dei casi in cui gli impianti sono stati effettuati su pazienti con diagnosi di aritmia ventricolare primaria in assenza di insufficienza cardiaca; l'impossibilità di distinguere tra primo impianto, sostituzione o revisione; l'assenza di dati su terapie precedenti con dispositivi medici; l'impossibilità di determinare se i pazienti avevano ricevuto una precedente terapia vasoattiva o stavano assumendo farmaci inotropi; non è stato possibile valutare il tasso di mortalità dopo la dimissione o l'impatto di altri dispositivi su successivi ricoveri.

L'impianto di defibrillatori cardioversori e strumenti di risincronizzazione cardiaca, durante il ricovero per insufficienza cardiaca, può essere associato ad una significativa mortalità quando i pazienti necessitano di terapia vasoattiva endovenosa, soprattutto con farmaci inotropi. Gli autori affermano che l'adozione di metodologie di stratificazione del rischio che incorporino la necessità di una terapia vasoattiva potrebbero migliorare le scelte cliniche.

**Parole chiave:** dispositivi cardiaci, insufficienza cardiaca, studio prospettico.

#### Riferimento bibliografico

Swindle J et al. Short-term mortality and cost associated with cardiac device implantation in patients hospitalized with heart failure. *Am Heart J* 2008; 156: 322-28.

### **Sostituzione routinaria dei cateteri venosi periferici in confronto alla loro sostituzione clinicamente indicata: uno studio controllato e randomizzato**

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

La cateterizzazione venosa è la procedura invasiva più comune nei pazienti ricoverati in ospedale, di cui circa il 50% riceve terapia endovenosa. Per ridurre il rischio di complicazioni, l'intervento più praticato è la rimozione abituale del catetere, indicato dai Centers for Disease Control and Prevention ogni 72-96 ore per ridurre il rischio di infezioni; questa raccomandazione è però basata su scarse evidenze.

Recenti studi osservazionali indicano che i cateteri possono essere lasciati in sito in sicurezza per periodi più lunghi (*Cornely OA et al. Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, 23: 249-53; *Homer LD et al. J Intraven Nurs* 1998, 21: 301-5).

Obiettivo dello studio è stato quindi confrontare la sostituzione routinaria dei cateteri venosi periferici con la sostituzione solo quando clinicamente indicata.

I pazienti sono stati reclutati in un ospedale universitario australiano (Queensland) da febbraio 2006 a giugno 2007; dei 1620 pazienti potenzialmente eleggibili, 755 (46,6%) sono stati inclusi nello studio. I principali criteri di inclusione erano: età  $\geq 18$  anni, nessuna batteriemia, nessuna terapia immunosoppressiva, prescrizione di catetere venoso periferico per almeno 4 giorni. Poiché il paziente era l'unità di misura dello studio, se un paziente richiedeva più cateteri è stato inserito nello studio una sola volta. La principale ragione dell'esclusione dei pazienti è stato il loro alterato stato mentale.

L'outcome primario è stato il fallimento della cateterizzazione, a causa di flebite o infiltrazione. La flebite è stata definita come presenza di due o più dei seguenti sintomi: dolore, ipersensibilità, calore, eritema, rigonfiamento e il segno di una corda alla palpazione. L'infiltrazione è stata definita come passaggio di liquido nel compartimento interstiziale e conseguente rigonfiamento tissutale intorno alla sede di inserzione del catetere. Outcome secondari sono stati: spese relative all'infusione, altre cause di fallimento del catetere, come occlusione o blocco, infezione locale alla sede di inserzione, infezioni ematiche catetere-correlate.



In totale, 376 pazienti (58,8 anni, maschi 233) sono stati randomizzati alla sostituzione abituale del catetere (gruppo controllo: sostituzione del catetere ogni 3 giorni in accordo alle linee guida ospedaliere) e 379 (60,1 anni, maschi 248) al gruppo in cui il catetere non veniva rimosso fino quando non vi fosse un'indicazione clinica (gruppo di intervento). Per 22 pazienti del gruppo di intervento (6%) il catetere è stato rimosso abitualmente anziché in base a un'indicazione clinica; in 125 pazienti controllo (33%) il catetere è stato mantenuto per più di 72 ore, rispecchiando la variazione nella cura abituale.

I cateteri sono mantenuti *in situ* per un periodo di tempo maggiore nel gruppo di intervento, con conseguente maggiore sostituzione dei cateteri nel gruppo controllo (749 vs 679), nonostante la minore durata della terapia infusionale (5,4 vs 6,3 giorni).

La rimozione del catetere in seguito a flebite o infiltrazione è stata necessaria in 123 pazienti (33%) del gruppo controllo e in 143 (38%) nel gruppo di intervento; la differenza non era statisticamente significativa. Il dato è stato confermato dall'analisi come fallimento per 1000 giorni di cateterizzazione. In entrambi i gruppi la maggior causa di fallimento è stata l'infiltrazione (36% nel gruppo di intervento, 32% nel gruppo controllo); la flebite si è verificata con bassa frequenza (4% nel gruppo di intervento, 3% nel gruppo controllo).

I costi relativi all'infusione per episodio di cura sono stati maggiori nel gruppo controllo (\$A 41,02 vs \$A 36,40). 196 cateteri (26%) nel gruppo controllo sono stati rimossi dopo 3 giorni, nonostante un corretto funzionamento.

È stato osservato che circa il 3% dei cateteri è rimasto *in situ* senza problemi per più di 7 giorni e alcuni per più di 2 settimane.

Gli autori ritengono quindi che la sostituzione abituale del catetere sia una pratica non necessaria e dolorosa per il paziente e costosa per la struttura ospedaliera.

In base ai risultati ottenuti la politica ospedaliera è stata modificata, con indicazione alla rimozione del catetere in base a segni e sintomi clinici, allineando così la pratica negli adulti alle raccomandazioni del Center for Disease Control and Prevention per i bambini, ossia rimozione del catetere quando clinicamente indicata.

In conclusione, la sostituzione del catetere venoso periferico quando clinicamente indicato non ha effetti sull'incidenza del fallimento, valutato come misura composta di flebiti e infiltrazione.

Clinical trial di maggiori dimensioni sono però necessari per confermare questi dati, usando solo la flebite come outcome, poiché di maggior significato clinico.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea alcune limitazioni dello studio: non è infatti dimostrato in modo significativo che la mancata sostituzione del catetere ogni 72 ore sia sicura e valida dal punto di vista dei costi, specialmente in ospedali che non abbiano un team dedicato alla terapia endovenosa, presente invece nell'ospedale in cui lo studio è stato condotto. Sebbene l'abbandono della sostituzione routinaria del catetere non sia associata ad un aumento dell'incidenza delle flebiti e delle infiltrazioni, potrebbe però aumentare il rischio di batteriemie da *Staphylococcus aureus*.

È quindi necessario condurre un trial randomizzato, di adeguata potenza, in cui venga confrontata la sostituzione a intervalli di 48 ore con la sostituzione clinicamente indicata, per dimostrare una riduzione dell'incidenza di complicanze locali e di batteriemie catetere-correlate.

La presenza di un team specializzato per la cura e l'inserimento dei cateteri riduce di per sé il rischio di complicanze; l'utilizzo di tecnologie, come cateteri in poliuretano o filtri in linea, può contribuire alla riduzione delle batteriemie e dei costi, indipendentemente dalla sostituzione periodica o meno del catetere.

**Parole chiave:** cateteri periferici, sostituzione, studio randomizzato.

#### Riferimenti bibliografici

Webster J et al. Routine care of peripheral intravenous catheters versus clinically indicated replacement : randomised controlled trial. BMJ 2008; 337: a339.

Maki DG. Improving the safety of peripheral intravenous catheters. BMJ 2008; 337: a630.

**Eparina a basso peso molecolare versus calze a compressione graduata per la tromboprofilassi dopo artroscopia del ginocchio (gruppo di studio KANT, Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis)**

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

L'incidenza di trombosi venosa profonda (TVP) dopo artroscopia diagnostica e/o interventi sul ginocchio in artroscopia è pari allo 0.6-18% in assenza di tromboprofilassi. Nonostante i 3.5 milioni di procedure eseguite all'anno, non esiste chiara evidenza sull'efficacia d'uso di eparine a basso peso molecolare (EBPM) o di altri antitrombotici. Scopo dello studio è stato valutare efficacia e sicurezza di calze a compressione graduata (CCG) indossate per 7 gg rispetto a terapia con EBPM per 7 o 14 gg per la profilassi di tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio in regime di day hospital.

In questo studio controllato randomizzato in cieco, svoltosi tra marzo 2002 e gennaio 2006 presso il Dipartimento di Chirurgia del Ginocchio della Clinica di Abano Terme e l'Unità di Angiologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova, sono stati arruolati in maniera consecutiva 2043 pazienti sottoposti ad artroscopia diagnostica o interventi sul ginocchio in artroscopia. I criteri di esclusione erano: età <18 anni, gravidanza, casi precedenti di TEV, cancro, riconosciuta trombofilia, terapia cronica con anticoagulanti, ipersensibilità a EBPM, eventi emorragici recenti, grave insufficienza renale o epatica, segnalata bassa aderenza, impossibilità geografica, impiego di laccio emostatico per tempi >1 h. Al termine dell'intervento i pazienti sono stati randomizzati per indossare CCG commercialmente disponibili (30-40 mm Hg alla caviglia) per 7 gg sull'arto operato prima di appoggiare il peso, o per ricevere una dose giornaliera per via sc di nadroparina (3800 anti-Xa IU), 8 h dopo l'intervento chirurgico, per 7 o 14 gg (EBPM-7 gg o EBPM-14 gg). I pazienti trattati con EBPM sono stati sottoposti ad esami del sangue ogni 3 gg a partire dal quarto giorno di terapia. L'efficacia dei trattamenti è stata misurata sia tramite questionario per determinare eventuali sintomi da TVP (gonfiore al polpaccio o all'intero arto, dolore, etc.), o da embolia polmonare (dolore toracico, dispnea, emottisi, etc.) e l'aderenza dei pazienti alla terapia, sia con Eco color-Doppler su entrambe le gambe intere alla fine della terapia o durante questa se indicato clinicamente. La presenza di embolia polmonare è stata valutata tramite TAC o confermata con scintigrafia polmonare. Alla seconda analisi ad interim dei dati il Comitato di controllo dei dati e della sicurezza ha bloccato il trattamento per 14 gg con EBPM perché ritenuto potenzialmente pericoloso.

Durante lo studio sono stati esclusi 282 pazienti mentre i restanti 1761 sono stati randomizzati per indossare CCG (n=660) o ricevere EBPM per 7 gg (n=657) o 14 gg (n=444). Alla fine dello studio i pazienti aderenti sono stati 597 (90.4%) per CCG, 603 (91.7%) per EBPM-7 gg e 402 (90.5%) per EBPM-14 gg. L'incidenza cumulativa di TVP prossimale asintomatica, di TEV sintomatica e di tutte le cause di mortalità a 3 mesi (end point primario di efficacia) è risultata essere 3.2% nel gruppo CCG e 0.9% sia nel gruppo EBPM-7 gg (CCG vs EBPM-7 gg differenza assoluta 2.3%, p=0.005) che nell'EBPM-14 gg. Tutti i casi di trombosi venosa profonda si sono verificati nell'arto operato.

L'end point secondario di efficacia (end point primario più incidenza cumulativa di TVP distale asintomatica a 3 mesi) è risultato essere 4.7% nel gruppo CCG, 1.8% nel gruppo EBPM-7 gg (CCG vs EBPM per 7 gg differenza assoluta 2.9%, p=0.005) e 2.5% nel gruppo EBPM-14 gg. L'incidenza cumulativa di eventi emorragici importanti (calo di emoglobina  $\geq 20$  g/L, trasfusione di  $\geq 2$  unità di emazie concentrate, evento retroperitoneale o intracraniale; emorragia con reintervento) e di eventi clinicamente rilevanti (emartrosi  $\leq 450$  mL) dopo 7 e 14 gg di terapia (end-point primario di sicurezza) è stata 0.3% nel gruppo CCG, 0.9% nel gruppo EBPM-7 gg (differenza assoluta -0.6%) e

0.5% nel gruppo EBPM-14 gg. L'end point secondario di sicurezza (end point primario più incidenza cumulativa a 3 mesi di tutti gli eventi emorragici minori) è stato 3.3% nel gruppo CCG, 4.4% nel gruppo EBPM-7 gg (differenza assoluta -1.1%) e 4.1% nel gruppo EBPM-14 gg.

In conclusione, questo studio dimostra che la terapia con EBPM per 7 gg riduce significativamente l'incidenza di TEV in pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio rispetto alle CCG (a compressione maggiore rispetto a quelle clinicamente usate in USA ed Europa), il cui impiego già di per sé dimezza gli eventi di TEV.

La tromboprofilassi con EBPM, pur aumentando l'incidenza cumulativa di eventi emorragici clinicamente rilevanti ma non gravi come l'emartrosi, è risultata significativamente efficace soprattutto nei pazienti sottoposti a meniscectomia.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di non aver nessun personale interesse finanziario in questa ricerca.

**Parole chiave:** artroscopia del ginocchio, tromboprofilassi, calze a compressione graduata.

#### **Riferimento bibliografico**

Camporese G et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 73-82.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che i risultati di questo trial clinico incoraggiano l'impiego della terapia con EBPM per 7 gg come tromboprofilassi soprattutto in pazienti sottoposti a meniscectomia in artroscopia. Inoltre, pone importanti questioni di ordine generale che riguardano una migliore comprensione del danno associato ad una tromboprofilassi versus quello da TEV, dal momento che le attuali linee guida considerano l'artroscopia come una procedura a basso rischio di complicanze tromboemboliche ed è pertanto sconsigliata una profilassi routinaria a parte la mobilizzazione precoce. Attualmente viene suggerita una profilassi con EBPM nei pazienti con fattori di rischio per TVP oppure in quelli sottoposti a procedure complesse o prolungate. Una possibile soluzione per facilitare il decision-making clinico potrebbe essere l'istituzione di un registro europeo al fine di valutare il danno di una TEV sintomatica e gli eventi emorragici da tromboprofilassi con EBPM. La raccolta di questi dati potrebbe fornire un'utile misura di outcome per tipologia di pratica clinica, costi sanitari, frequenza e gravità degli eventi, informazioni necessarie per eseguire un'analisi costo-efficacia su cui basare le future linee guida per l'artroscopia del ginocchio.

#### **Riferimento bibliografico**

Hull RD. Thromboprophylaxis in knee arthroscopy patients: revisiting values and preferences. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 137-8.

**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) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Prof. Massimo Baraldo (Università di Udine) Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Iliaria Campesi (Università di Sassari) Dott. Piergiorgio Coiutti (Università di Udine) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
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/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

**RICEZIONE NEWSLETTER**

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