

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Confronto tra l'aggiunta di sulfasalazina + idrossiclorochina o di infliximab alla monoterapia con metotrexato in pazienti con artrite reumatoide iniziale: risultati a 1 anno dello studio Swefot (Swedish Pharmacotherapy)

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/100594> 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 44 del 01.10.2009

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

- Risposta dopo dose singola del vaccino monovalente contro il virus dell'influenza A(H1N1) 2009 - Rapporto Preliminare
- Trial sul vaccino monovalente adiuvato-MF59 contro il virus dell'influenza A(H1N1) 2009 – Rapporto Preliminare
- Sicurezza degli inibitori della neuraminidasi nella nuova influenza A (H1N1) nelle donne in gravidanza e in allattamento
- Contraccettivi orali e tromboembolismo venoso
- Budesonide e rischio di polmonite: una metanalisi di dati per singolo paziente
- Corticosteroidi nel trattamento del mal di gola: revisione sistematica e metanalisi
- Uso della terapia ormonale per il cancro della prostata e mortalità in uomini con insufficienza cardiaca congestizia o infarto del miocardio da coronaropatia
- Terapia a base di letrozolo in monoterapia o in sequenza con il tamoxifene in donne con cancro della mammella. The BIG (Breast International Group) 1-98 Collaborative Group
- Confronto tra l'aggiunta di sulfasalazina + idrossiclorochina o di infliximab alla monoterapia con metotrexato in pazienti con artrite reumatoide iniziale: risultati a 1 anno dello studio Swefot (*Swedish Pharmacotherapy*)
- Gefitinib o carboplatino-paclitaxel nell'adenocarcinoma polmonare: lo studio IPASS (*Iressa Pan-Asia Study*)

- Dispositivi medici in evidenza -

- Effetti dell'impiego di differenti dispositivi per la somministrazione di chemioterapia intraperitoneale nel carcinoma ovarico avanzato
- Filtri per vena cava OptEasa e TrapEase: un'esperienza monocentrica in 258 pazienti
- Effetto di diverse strategie di reimpianto sull'espansione di stent medicati posizionati per trattare la restenosi di stent metallici

Risposta dopo dose singola del vaccino monovalente contro il virus dell'influenza A(H1N1) 2009 - Rapporto Preliminare

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

La rapida diffusione a livello mondiale del nuovo virus dell'influenza A (H1N1) 2009 ha indotto l'Organizzazione Mondiale della Sanità a dichiarare, in data 11 giugno 2009, che è in atto la prima pandemia influenzale degli ultimi 41 anni.

Nell'Emisfero Sud, l'infezione H1N1/2009 è risultata dominante durante l'attuale periodo dell'influenza stagionale. Di conseguenza, ci si aspetta che anche nell'Emisfero Nord l'incidenza dell'infezione H1N1 2009 possa aumentare in modo sostanziale alla comparsa imminente dell'influenza stagionale.

La disponibilità immediata di vaccini sicuri ed efficaci costituisce quindi l'aspetto critico degli sforzi atti a prevenire e a mitigare gli effetti della pandemia. Subito dopo l'identificazione del virus, le ditte produttrici di vaccini, insieme alle istituzioni di sanità pubblica ed alle autorità regolatorie, hanno iniziato a sviluppare vaccini per il virus H1N1 2009. Il carattere di urgenza è stato particolarmente rilevante nell'Emisfero Sud, dove l'insorgenza della pandemia ha coinciso con l'inizio della stagione invernale. Idealmente, sarebbe necessario eseguire trial clinici al fine di stabilire il profilo di sicurezza dei nuovi vaccini e di confermare la posologia ed il dosaggio ottimale degli stessi.

Al fine di esaminare l'immunogenicità e la tollerabilità di due differenti dosi di vaccino costituito da virus-split inattivato dell'influenza A/H1N1, in Australia è stato avviato un trial clinico randomizzato di fase 2, in doppio cieco, a gruppi paralleli, su soggetti sani tra 18 e 64 anni di età.

Il vaccino H1N1 inattivato, non adiuvato, è stato prodotto dalla CSL Biotherapies con lo stesso metodo di preparazione dei vaccini antinfluenzali trivalenti inattivati stagionali. Il ceppo virale è stato ottenuto mediante metodo di riassortimento dal virus NYMC X-179A, derivato dal virus (H1N1) dell'influenza A/California/7/2009. Preparato in uova embrionali di pollo, il vaccino è stato inserito in fiale multidose di 10 ml con aggiunta di tiomersale come conservante.

Sono stati esaminati due diversi dosaggi somministrati mediante iniezione intramuscolare: 1) 15 µg di antigene emoagglutinina in 0,25 ml; 2) 30 µg di emoagglutinina in 0,5 ml.

Dal 22 luglio al 26 luglio 2009, sono stati arruolati 240 soggetti, equamente suddivisi in due gruppi di età (<50 anni e ≥50 anni), e sottoposti a randomizzazione per ricevere i due diversi dosaggi del vaccino. Dallo studio, sono stati esclusi i soggetti con infezione H1N1/2009, sospetta o confermata, e coloro che avessero ricevuto un vaccino antinfluenzale sperimentale nei 6 mesi precedenti.

I titoli anticorpali sono stati misurati tramite test di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) e saggio di microneutralizzazione (MN) al basale ed al giorno 21 dalla vaccinazione.

Le misure di esito co-primarie di immunogenicità erano rappresentate dalla proporzione dei soggetti con titolo anticorpale ≥1:40 o più sulla base del test HI, dalla proporzione dei soggetti con sieroconversione o aumento significativo del titolo anticorpale e dall'incremento fattoriale della media geometrica del titolo anticorpale.

Le misure di esito secondarie erano rappresentate da frequenza, durata e intensità degli eventi avversi segnalati su sollecito entro 7 giorni dalla vaccinazione e dall'incidenza di eventi avversi di interesse speciale (es. Sindrome di Guillan-Barré).

Il rapporto preliminare ha valutato l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino a 21 giorni dalla somministrazione della prima delle due dosi programmate sui due gruppi in studio, costituiti ciascuno da 120 soggetti.

Al giorno 21, i titoli anticorpali ≥1:40 sono stati osservati in 116 dei 120 soggetti (96,7%; 95% IC 91,7-98,7) che avevano assunto la dose di 15 µg ed in 112 dei 120 soggetti (93,3%; 87,4-96,6) che avevano ricevuto la dose di 30 µg. Il 74,2% dei soggetti ha presentato sieroconversione oppure un

aumento significativo del titolo anticorpale mediante test HI; l'effetto era simile tra i 2 gruppi in studio. I soggetti di età ≥ 50 anni hanno mostrato un aumento fattoriale della media geometrica del titolo anticorpale significativamente più basso rispetto al gruppo più giovane.

Non sono stati riportati decessi, reazioni avverse gravi, o eventi di interesse speciale. Nel 46,3% dei soggetti sono state descritte reazioni di tipo locale (es. dolore o fragilità al sito di iniezione) e nel 45% dei soggetti sintomi sistemici (es. cefalea, malessere, mialgia). Tutti gli eventi erano di intensità da lieve a moderata.

In questa analisi preliminare sono rimaste irrisolte alcune importanti questioni. Innanzitutto, poiché nel trial sono stati reclutati solo soggetti adulti sani, bisognerebbe eseguire studi analoghi su altri sottogruppi di popolazione, come anziani, bambini, pazienti immunocompromessi, in quanto questi soggetti potrebbero mostrare una risposta diversa al vaccino. Secondariamente, in considerazione della risposta immunitaria robusta ottenuta con la dose di 15 μ g, dovrebbero essere studiate dosi di antigene ancora più basse. Inoltre, considerato che lo studio è stato eseguito in una località dell'Australia durante il periodo invernale nell'Emisfero Sud, non è detto che i risultati possano essere estesi a regioni dove l'epidemiologia della pandemia potrebbe essere diversa.

Infine, le stime dell'effetto reale del vaccino impiegato in programmi di immunizzazione di massa dovrebbero provenire da studi di efficacia.

Da quanto evidenziato dal report preliminare, una dose singola di 15 μ g del vaccino monovalente non adiuvato H1N1 ha dimostrato immunogenicità negli adulti, inducendo reazioni avverse di intensità lieve-moderata.

Conflitto di interesse: lo studio è stato supportato dalla ditta CSL Biotherapies.

Parole chiave: influenza A(H1N1), vaccino tipo split inattivato, RCT.

Riferimento bibliografico

Greenberg ME et al. Response after One Dose of a Monovalent Influenza A (H1N1) 2009 Vaccine -- Preliminary Report. N Engl J Med 2009; 361: DOI: 10.1056/NEJMoa0907413.

Trial sul vaccino monovalente adiuvato-MF59 contro il virus dell'influenza A(H1N1) 2009 – Rapporto Preliminare

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

I vaccini tradizionali per l'influenza stagionale sono prodotti da riassortimento di ceppi vaccinali sviluppati nelle uova di gallina. La richiesta di vaccini per il virus H1N1 2009 potrebbe, però, essere superiore alla fornitura che si otterrebbe nel caso in cui venisse utilizzato questo metodo di preparazione. Il metodo di fabbricazione su colture cellulari rappresenta quindi una valida alternativa di produzione in periodi di richiesta elevata dei vaccini antinfluenzali.

Dalle analisi sierologiche è stato evidenziato che, dopo la vaccinazione stagionale di bambini e adulti di età inferiore ai 50 anni, solo in qualche caso viene rilevata la presenza di anticorpi cross-reattivi verso il virus H1N1 2009, con nessuna evidenza di protezione da parte del vaccino stagionale.

L'aggiunta di emulsioni olio/acqua adiuvanti accentua l'immunogenicità ed induce la formazione di anticorpi cross-reattivi contro eventuali varianti del virus. L'uso di tali adiuvanti nei vaccini contro l'influenza A(H1N1) 2009 è stato suggerito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

In questo report preliminare, viene descritto il profilo clinico ed immunogenico del vaccino monovalente, in forma adiuvata con MF59, contenente antigeni di superficie dell'influenza

A/California/2009 (H1N1) alla dose di 7,5 µg. Il vaccino, ottenuto da colture cellulari, è stato somministrato in due dosi a soggetti adulti tra i 18 ed i 50 anni di età.

Lo studio clinico randomizzato di fase I monocentrico è stato condotto su 175 soggetti nel periodo compreso tra luglio e settembre 2009.

Il vaccino del virus H1N1 2009 utilizzato nel trial clinico è stato generato dal ceppo dell'influenza A/California/7/2009 con l'uso dei classici metodi di riassortimento genetico. Il vaccino, prodotto dalla Novartis, è stato formulato con o senza l'adiuvante MF59, e distribuito in siringhe pre-riempite di 0,5 ml a dose singola. Ciascuna fiala di vaccino adiuvato-MF59 conteneva 7,5 µg di emoagglutinina H1, 9,75 µg di squalene MF59, 1,175 mg di polisorbato 80 e 1,175 mg di sorbitano trioleato in tampone. Ciascuna fiala di vaccino non adiuvato conteneva 15 µg di emoagglutinina H1 in tampone.

I primi 100 soggetti arruolati sono stati randomizzati (in 5 blocchi di 20 soggetti), a ricevere due iniezioni intramuscolari di vaccino distribuite in diversi schemi di somministrazione: A) due dosi di vaccino adiuvato-MF59 somministrate contemporaneamente al giorno 0 (una dose contenente il doppio dell'antigene e la stessa quantità di adiuvante di una dose singola), oppure B) in modo sequenziale, cioè una iniezione al giorno 0 e l'altra al giorno 7, 14 o 21 dopo la vaccinazione. Le risposte anticorpali sono state misurate mediante test di inibizione dell'emoagglutinazione (HI) e saggio di microneutralizzazione (MN) ai giorni 0, 14, 21 e 28 dalla vaccinazione.

I rimanenti 75 soggetti sono stati assegnati a ricevere due dosi di vaccino adiuvato-MF59 3,75 µg, due dosi di vaccino non adiuvato 7,5 µg oppure due dosi di vaccino non adiuvato 15 µg, somministrate al giorno 0 e 21. I risultati relativi a questi gruppi di pazienti non sono ancora disponibili.

Sono stati valutati i risultati preliminari di un'analisi ad interim delle risposte alla dose di 7,5 µg del vaccino adiuvato-MF59 al giorno 21 dalla prima vaccinazione (dati provenienti da quattro dei sette gruppi in studio, per un totale di 100 soggetti).

L'età mediana dei pazienti era di 33 anni, il 65% di questi era di sesso femminile, l'82% era bianco, ed il 37% aveva già assunto il vaccino antinfluenzale stagionale.

Al giorno 21, un totale di 75 soggetti aveva già ricevuto le due dosi del vaccino, mentre i rimanenti 25 ne avevano assunto solo una dose.

La tollerabilità del vaccino è stata valutata entro 7 giorni dalla prima dose di vaccino adiuvato-MF59 7,5 µg. Complessivamente, l'86% dei soggetti ha riportato reazioni avverse (85% dei casi dopo la prima dose e 56% dopo la seconda). Tutte le reazioni auto-risportate erano classificabili come lievi-moderate, erano autolimitanti e si risolvevano entro un periodo di 72 ore.

La reazione locale più frequente è stata il dolore al sito di iniezione (70% dei soggetti), generalmente non accompagnato da rossore o gonfiore. La reazione avversa sistemica osservata più frequentemente è stata il dolore muscolare (42%). Nell'11% dei casi è stato riportato l'uso di analgesici per la cura dei sintomi sistemici. Due soggetti hanno manifestato febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ dopo la prima dose del vaccino. Non sono stati riportati casi di reazioni avverse gravi.

La frequenza e la severità delle reazioni non subivano variazioni in funzione del numero di dosi somministrate, sebbene i soggetti trattati con due dosi contemporanee al giorno 0 abbiano riportato una frequenza più alta di reazioni sistemiche rispetto agli altri 3 gruppi.

Altri eventi, la cui segnalazione non era stata sollecitata, sono stati: diarrea (3 casi), corizza (2), mal di denti (1), rash pruriginoso transitorio (1), rash purpurico con profilo autoimmunitario positivo (1).

Per ciò che concerne l'immunogenicità, è stato osservato che i titoli anticorpali erano in genere più elevati al giorno 14 tra i soggetti che avevano ricevuto due dosi di 7,5 µg del vaccino adiuvato-MF59 rispetto a coloro che avevano avuto una singola somministrazione ($p=0,04$ tramite test HI e $p<0,001$ con test MN), ma la differenza nel titolo tra i gruppi non era significativa ($p=0,34$ tramite test HI e $p=0,10$ con test MN).

Al giorno 21, non è stata rilevata una differenza significativa nel titolo tra i soggetti che avevano ricevuto una dose di vaccino adiuvato-MF59 7,5 µg rispetto a coloro che ne avevano ricevuto due. Nella stessa data, le risposte sierologiche, ottenute con i test HI ed MN, hanno mostrato che il 76% ed il 92% dei soggetti, rispettivamente, ha presentato sieroconversione dopo aver assunto soltanto una dose e che l'88-92% ed il 92-96% dei soggetti, rispettivamente, l'ha presentata dopo somministrazione di entrambe le dosi ($p=0,11$ e $p=0,64$, rispettivamente).

Dalle analisi preliminari si evince che il vaccino monovalente adiuvato-MF59 contro l'influenza A(H1N1) 2009 genera risposte anticorpali associate a protezione entro 14 giorni dalla somministrazione di una singola dose.

La principale limitazione dello studio consiste nella difficoltà interpretativa dei dati di immunogenicità, a causa della mancanza di componenti immunitari riconosciuti e della ampia variabilità dei risultati dei test di laboratorio.

La sicurezza e l'immunogenicità dei vaccini per l'influenza A(H1N1) 2009 dovrebbero essere valutate nelle popolazioni ad alto rischio, inclusi bambini, anziani, e pazienti immunocompromessi. Inoltre, sebbene i vaccini dell'influenza stagionale abbiano un profilo di sicurezza ben definito, esistono casistiche sporadiche di reazioni non usuali, inclusa la vasculite.

L'adiuvante MF59 è stato già utilizzato nei vaccini antiinfluenzali a partire dal 1997. Su 40 milioni di dosi distribuite in Europa e su oltre 16.000 dosi somministrate nei trial clinici, non è emerso un aumento delle segnalazioni di disturbi autoimmunitari.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla ditta farmaceutica Novartis.

Parole chiave: influenza A(H1N1), vaccino adiuvato-MF59, RCT.

Riferimento bibliografico

Clark TW et al. Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine -- Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2009; 361: DOI: 10.1056/NEJMoa0907650.

L'editoriale di accompagnamento ai due lavori rileva che lo studio di Greenberg et al mostra che una dose singola di vaccino non adiuvato contenente 15 µg di antigene emoagglutinina induce immunogenicità in una grande percentuale di soggetti sani giovani e di mezza età. In assenza di un gruppo di controllo non immunizzato, è impossibile però determinare se l'infezione subclinica possa aver amplificato la risposta immunitaria indotta dal vaccino. Le risposte potrebbero, inoltre, essere inferiori, nel caso in cui il vaccino venga somministrato in condizioni epidemiologiche differenti da quelle del trial, che è stato condotto in Australia nel periodo pandemico.

Lo studio di Clark et al dimostra che una o due dosi di vaccino adiuvato contenente 7,5 µg di emoagglutinina (50% della dose standard), somministrato in diversi schemi posologici, inducono titoli anticorpali molto robusti. Sebbene due dosi (per un totale di 15 µg di emoagglutinina) portino a titoli anticorpali maggiori di quelli indotti dalla dose singola, la sieroprotezione è comunque raggiunta in almeno l'80% dei soggetti in ciascun gruppo.

In assenza di gruppo di controllo che impieghi vaccino non adiuvato, è impossibile però determinare il contributo dell'adiuvante a queste risposte.

La robustezza e la consistenza delle risposte anticorpali, oltre che l'uso di reagenti standardizzati a livello internazionale e dei controlli, sono rassicuranti e danno credibilità ai risultati ottenuti dai due studi.

Ovviamente, uno schema di somministrazione a singola dose sarebbe vantaggioso, in quanto consentirebbe una più rapida risposta anticorpale veloce e la vaccinazione di un maggior numero di persone.

I dati di immunogenicità dei vaccini per l'influenza A(H1N1) 2009 sono difficilmente estrapolabili per le popolazioni ad alto rischio, inclusi bambini, donne in gravidanza e pazienti immunocompromessi. Alla luce dell'esperienza con i vaccini antiinfluenzali stagionali, la somministrazione del vaccino H1N1 2009 alla dose standard di 15 µg di emoagglutinina dovrebbe comunque garantire l'immunogenicità anche in questi sottogruppi di pazienti.

Sulla base dei dati ottenuti, sarebbe appropriato iniziare la vaccinazione con singola dose a contenuto standard di antigene, mentre nei bambini potrebbero essere necessarie due dosi.

Entrambi i vaccini testati hanno mostrato un profilo di sicurezza accettabile, sebbene, in considerazione della dimensione del campione, non sia possibile individuare eventi avversi non comuni. È comunque rassicurante che il processo di fabbricazione dei vaccini pandemici sia analogo a quello dei vaccini antinfluenzali, che hanno una buona evidenza di sicurezza. Sebbene esistano dei dubbi circa la comparsa della Sindrome di Guillan-Barré come nel caso dei vaccini antinfluenzali, è opportuno considerare che tale sindrome è rara (approssimativamente 1 caso ogni 100.000 persone vaccinate).

Dovrebbero quindi essere attuati dei piani di sorveglianza sulla sicurezza dei vaccini, in modo da individuare precocemente gli eventi avversi non comuni durante la campagna vaccinale (*).

Riferimento bibliografico

Neuzil KM. Pandemic Influenza Vaccine Policy -- Considering the Early Evidence. N Engl J Med. 2009. DOI: 10.1056/NEJMe0908224

(*) L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che, in base al Decreto legislativo 219/2006 gestisce il sistema nazionale di farmacovigilanza, in considerazione delle raccomandazioni europee sull'argomento, ha predisposto un Piano Nazionale di Farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini pandemici e degli antivirali in corso di pandemia influenzale (Piano Nazionale di FV). Ulteriori informazioni sono disponibili sul sito <http://www.agenziafarmaco.it>.

Sicurezza degli inibitori della neuraminidasi nella nuova influenza A (H1N1) nelle donne in gravidanza e in allattamento

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Secondo l'US *Centers for Disease Control and Prevention*, il nuovo virus H1N1 dell'influenza è suscettibile al trattamento con oseltamivir e zanamivir, antivirali inibitori della neuraminidasi che agiscono nelle prime fasi dell'infezione.

Attualmente, in USA il trattamento e la chemioprophilassi antivirale con oseltamivir o zanamivir vengono raccomandati nei soggetti ad alto rischio di complicanze, tra cui le donne in stato di gravidanza.

È stata condotta una ricerca in letteratura per individuare i report sull'impiego di oseltamivir e zanamivir durante la gravidanza e l'allattamento al seno utilizzando le banche dati MEDLINE ed EMBASE.

Rilevanti informazioni sono state ricavate anche attraverso la rete informativa sulla teratogenesi presente in Giappone dove oseltamivir e zanamivir sono di uso comune nell'influenza confermata anche prima dell'avvento della pandemia attuale.

Recenti metanalisi hanno suggerito che l'oseltamivir e lo zanamivir presentano un'efficacia modesta nell'alleviare i sintomi dell'influenza stagionale in adulti sani (*Jefferson TO et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3*) e nei bambini (*Matheson NJ et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; 1*). L'uso routinario di questi farmaci è sconsigliato nei pazienti a basso rischio di complicanze da influenza stagionale. I dati sull'efficacia di questi farmaci nelle popolazioni ad alto rischio, in particolare durante l'attuale pandemia, sono limitati.

Oseltamivir

Oseltamivir è un profarmaco che viene idrolizzato dal fegato nel suo metabolita attivo, l'oseltamivir carbossilato, la cui emivita di eliminazione è di circa 6-10 ore.

Gravidanza

In uno studio (Worley KC *et al. Infect Dis Obstet Gynecol* 2008) ex vivo che ha utilizzato un modello di placenta umana è stato dimostrato che oseltamivir è ampiamente metabolizzato dalla placenta. Durante la sorveglianza post-marketing la ditta produttrice ha riportato 61 casi di donne esposte al farmaco per un periodo di tempo non noto. Tra queste gravidanze, si sono verificati 10 aborti, di cui 6 terapeutici, 1 caso di trisomia 21 e 1 caso di anencefalia.

Questi risultati sono coerenti con i dati riportati dai 2 servizi giapponesi di informazione sulla teratogenesi che hanno seguito prospetticamente 90 donne che avevano assunto dosi terapeutiche di oseltamivir (75 mg/2 volte die per un massimo di 5 giorni) durante il primo trimestre di gravidanza. Tra questi 90 casi, è stato rilevato 1 report di malformazione (1,1%), che comunque rientra nel range di malformazioni maggiori atteso nella popolazione generale (1% -3%).

Allattamento

È stato riportato (Wentges-van Holthe N *et al. Int J Infect Dis* 2008;12:451) un caso di una donna in allattamento che aveva assunto oseltamivir (75 mg/2 volte die per 5 giorni). Le concentrazioni massime nel latte di oseltamivir e del suo metabolita attivo erano rispettivamente di 38,2 ng/ml e 39,5 ng/ml (equivalenti a 43,4 ng/ml di oseltamivir). Gli autori hanno stimato che il bambino sarebbe stato esposto ad una concentrazione massima di equivalenti di oseltamivir di 81,6 ng/ml, corrispondenti a 0,012 mg/kg/die. Questa dose è molto inferiore alle dosi utilizzate in età pediatrica (2-4 mg/kg/die).

Zanamivir

Zanamivir viene somministrato per via inalatoria mediante un inalatore di polvere secca. La biodisponibilità del farmaco per inalazione è del 10%-20% rispetto al 2% per somministrazione orale. Circa il 90% della dose assorbita viene escreta immodificata nelle urine.

L'emivita plasmatica di zanamivir è compresa tra 2,5 e 5,1 ore. La dose terapeutica è di 10 mg due volte al giorno per 5 giorni entro le 48 ore dai sintomi iniziali.

Per la chemioprophilassi, la dose è di una volta al giorno per 10 giorni dopo l'esposizione. Le dosi raccomandate per i bambini sono le stesse. Poiché la terapia con zanamivir richiede che il paziente inal volontariamente il farmaco attraverso il dispositivo, oseltamivir può essere preferito dai bambini piccoli rispetto a zanamivir.

Gravidanza

Tre donne in gravidanza sono stati accidentalmente esposte a zanamivir durante i trial clinici. Tra queste donne, 1 ha abortito spontaneamente, 1 ha abortito volontariamente ed 1 donna ha partorito un bambino sano. Il Japan Drug Information Institute in Pregnancy ha fornito informazioni su 1 donna che ha assunto lo zanamivir a 4 settimane di gestazione e ha partorito un bambino sano.

Allattamento

Durante l'allattamento è stata dimostrata la presenza di un picco di concentrazione nel siero di zanamivir che variava tra 34-96 ng/ml dopo 10 mg di dose assunta per via inalatoria. Ipotizzando una concentrazione materna nel siero pari a 100 ng/ml, il rapporto latte/plasma risulta di 1,0 mentre la concentrazione assunta attraverso il latte è di 150 ml/kg/die. L'apporto massimo di zanamivir assunto da un neonato di 5 kg sarebbe quindi di circa 0,075 mg/die, di molto inferiore rispetto al dosaggio raccomandato nella profilassi per i bambini (10 mg/die per via inalatoria).

Le donne in gravidanza, in particolare negli ultimi mesi di gestazione, sono ad alto rischio di complicanze da influenza, compresa la H1N1.

Oseltamivir sembra essere il farmaco di scelta perché sono disponibili più dati sulla sua sicurezza in gravidanza che suggeriscono che il principio attivo non è un teratogeno maggiore nell'uomo. Anche zanamivir può essere utilizzato, ma è disponibile un minor numero di evidenze sulla sua sicurezza in gravidanza.

Entrambi gli antivirali sono considerati compatibili con l'allattamento durante il quale non è necessario procedere con un aggiustamento della dose.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: influenza A H1N1, antivirali, gravidanza/allattamento.

Riferimento bibliografico

Tanaka T et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ 2009; 181: 55-57.

Le raccomandazioni del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (http://www.normativasanitaria.it/normsan-pdf/0000/29449_1.pdf) del luglio 2009, prevedono l'impiego degli antivirali nelle donne in gravidanza e/o in allattamento sia come trattamento (somministrazione per 5 giorni) che come chemiopprofilassi (10 giorni dall'ultima esposizione).

Le dosi raccomandate nell'adulto sono:

Antivirale	Trattamento	Profilassi
Oseltamivir	75 mg/2 volte/die	75 mg/die
Zanamivir	2 inalazioni da 5 mg 2 volte/die	2 inalazioni da 5 mg

Contraccettivi orali e tromboembolismo venoso

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Più di 100 milioni di donne in tutto il mondo utilizzano contraccettivi orali (CO). Ne esistono diversi tipi, tutti quanti efficaci nel prevenire eventuali gravidanze. Di conseguenza la scelta di una formulazione rispetto ad un'altra dovrebbe basarsi più sul profilo di sicurezza che sull'efficacia.

In merito alla sicurezza, uno degli eventi avversi più gravi associati all'utilizzo di CO è il tromboembolismo venoso che, seppur raro, può portare al decesso nel 1-2% dei casi.

I due studi osservazionali, di seguito riportati, nonostante siano caratterizzati da un disegno diverso, hanno prodotto dei risultati sostanzialmente simili, confermando gli studi precedenti sul rischio tromboembolico associato all'uso della pillola. La componente progestinica è importante: il rischio con levonorgestrel e noretisterone è basso mentre con gestodene, desogestrel e norgestimato è di 1,5-2 volte maggiore rispetto al levonorgestrel.

I due studi, proprio perché osservazionali, sono suscettibili a bias ed a elementi di confondimento, anche se la notevole concordanza dei risultati principali ne sostiene la validità.

Come però questi risultati si traducono nella pratica clinica? Una revisione sulla contraccezione femminile pubblicata sullo stesso numero del BMJ (Amy J-J, Tripathi V. *Contraception for women: an evidence based overview*. BMJ 2009;339:b2895), raccomanda di utilizzare i CO contenenti levonorgestrel o noretisterone con la più bassa dose possibile di estrogeni.

Contraccezione ormonale e rischio di tromboembolismo venoso: uno studio nazionale di follow-up

Diversi studi hanno dimostrato l'associazione tra contraccettivi orali (CO) combinati ed aumento del rischio di trombosi venosa, soprattutto durante il primo anno di impiego di formulazioni a base di desogestrel o gestodene piuttosto che di levonorgestrel. Con il passaggio dalle pillole combinate contenenti una concentrazione inferiore di etinilestradiolo (da 50 µg a 30-40 µg), ci si aspettava una riduzione del rischio di trombosi venosa.

In realtà, ci sono stati risultati contrastanti e non ci sono evidenze di un'ulteriore riduzione del rischio con 20 µg di estrogeni. Scarse sono anche le evidenze sul rischio di tromboembolismo venoso associato ai CO contenenti un nuovo progestinico (drospirenone), alle formulazioni a base di soli progestinici (75 µg di desogestrel) ed ai dispositivi intrauterini medicati.

Questo studio di coorte ha valutato il rischio di tromboembolismo venoso nelle utilizzatrici correnti di diversi tipi di contraccettivi, focalizzando l'attenzione su durata d'uso, regime terapeutico (CO combinati vs formulazioni progestiniche), effetto della dose di estrogeno, tipo di progestinico e via di somministrazione.

Lo studio, condotto in Danimarca, ha utilizzato 4 registri nazionali di prescrizione, educazione e salute. Sono state identificate donne di 15-49 anni (nel periodo 1995-2005), escludendo quelle con malattie neoplastiche e cardiovascolari (a maggior rischio tromboembolico). Sono state escluse anche le donne che, nel periodo considerato, erano in stato di gravidanza.

Gli end point dello studio erano: primo episodio di trombosi venosa profonda, trombosi delle vene porta, cava e renale, trombosi venosa profonda non specificata ed embolia polmonare.

I contraccettivi ormonali sono stati suddivisi in base ad uso (corrente, passato, non uso), regime (CO combinati, formulazione progestiniche, dispositivi intrauterini medicati), dose di estrogeni (50 µg, 30-40 µg e 20 µg), tipo di progestinico (noretisterone, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodene, drospirenone o ciproterone) e durata d'uso di CO combinati nelle utilizzatrici correnti (<1 anno, 1-4 anni o >4 anni). Le formulazioni progestiniche sono state suddivise in quelle contenenti 30 µg di levonorgestrel o 350 µg di noretisterone ed in quelle contenenti 75 µg di desogestrel.

Il gruppo di riferimento era costituito dalle non utilizzatrici di CO (comprendendo sia quelle che non ne avevano mai fatto uso che le utilizzatrici pregresse).

L'analisi ha coinvolto 10,4 milioni di anni-persona (3,4 milioni per l'uso corrente, 2,3 per l'uso pregresso, 4,8 per il non uso) e sono stati registrati 4213 eventi trombotici, di cui 2045 tra le utilizzatrici correnti.

Gli eventi trombotici erano così ripartiti: trombosi venosa profonda della gamba (61,8%), embolia polmonare (26,2%), trombosi venosa femorale (4,7%), trombosi portale (1,2%), trombosi della vena cava o renale (0,8%) e trombosi venosa profonda non specificata (5,4%).

In generale, le donne più giovani tendevano a non avere mai usato CO rispetto alle donne più anziane (che utilizzavano più spesso anche dispositivi intrauterini), ma erano più inclini ad usare contraccettivi per brevi periodi di tempo. L'incidenza di tromboembolismo venoso aumentava con l'età (da 1,84 per 10000 anni-persona nei soggetti di 15-19 anni a 6,59 per 10000 anni-persona nei soggetti di 45-49 anni). L'incidenza aumentava durante gli 11 anni dello studio, in media di 1,05 (IC 95% 1,04-1,06) per anno.

Infine, il rischio di tromboembolismo venoso risultava aumentato nei soggetti con livelli di istruzione inferiori (probabilmente per la più alta prevalenza di donne obese nelle fasce meno istruite).

L'incidenza grezza di tromboembolismo venoso era di 3,01 per 10.000 anni-persona per le non utilizzatrici e per le utilizzatrici correnti di 6,29 per 10.000 anni-persona. Il rischio tra le donne che

utilizzavano CO combinati si riduceva con il protrarsi dell'uso, passando da 4,17 (IC 95% 3,73-4,66) nel primo anno di assunzione a 2,76 (2,53-3,02) dopo più di 4 anni.

Il rischio tra le utilizzatrici correnti era anche influenzato dalla dose di estrogeni e dal tipo di progestinico. Per un dato progestinico e dopo aggiustamento per la durata d'uso, il rischio di tromboembolismo venoso diminuiva con la riduzione della dose di estrogeno: una riduzione da 50 µg a 30-40 µg ha ridotto il rischio del 17% (NS) per i CO contenenti levonorgestrel e del 32% (NS) per quelli contenenti noretisterone. Una riduzione da 30-40 µg a 20 µg per i CO contenenti desogestrel o gestodene ha ridotto il rischio di tromboembolismo venoso del 18% (7%-27%).

Rispetto alle utilizzatrici correnti di CO contenenti levonorgestrel, usando la stessa dose di estrogeni e dopo aggiustamento per la durata d'uso, il tasso di tromboembolismo venoso nelle donne che assumevano CO contenenti noretisterone era 0,98 (0,71-1,37), norgestimato 1,19 (0,96-1,47), desogestrel 1,82 (1,49-2,22), gestodene 1,86 (1,59-2,18), drospirenone 1,64 (1,27-2,10) e ciproterone 1,88 (1,47-2,42).

Le formulazioni esclusivamente progestiniche contenenti levonorgestrel 30 µg, noretisterone 350 µg o desogestrel 75 µg non aumentavano il rischio di tromboembolismo venoso rispetto alle non utilizzatrici di CO e le donne che utilizzavano dispositivi uterini avevano un tasso aggiustato per il tromboembolismo venoso di 0,89 (0,64-1,26).

Le caratteristiche metodologiche dello studio (in particolare i criteri di inclusione e di esclusione) potrebbero spiegare i risultati di questo studio, apparentemente contraddittori rispetto ad altri, poiché indicano che il rischio stimato per CO contenenti levonorgestrel, desogestrel o gestodene è leggermente più basso rispetto a quanto precedentemente stimato. Per il resto, lo studio conferma che il rischio delle utilizzatrici di CO combinati dipende da dose di estrogeni, tipo di progestinico e durata d'uso.

La correlazione dose-risposta tra uso di CO e tromboembolismo venoso rafforza l'evidenza che queste associazioni statistiche riflettono una relazione causale.

La novità di questo studio consiste nell'aver riscontrato che, per la stessa dose di estrogeni e per la stessa durata d'uso, i CO contenenti desogestrel, gestodene o drospirenone si associano ad un rischio significativamente più alto di trombosi venosa, rispetto alle associazioni contenenti levonorgestrel.

Le formulazioni a base esclusivamente progestinica ed i dispositivi intrauterini medicati non sono risultati associati ad un aumento di tale rischio.

Uno dei punti di forza di questo studio consiste nella elevata validità esterna, perché ha coinvolto tutte le donne danesi di 15-49 anni che soddisfacevano i criteri di inclusione. L'aver utilizzato i registri nazionali di prescrizione (in cui sono contenute informazioni dettagliate in merito all'uso dei contraccettivi), ha permesso di evitare eventuali recall bias; inoltre, questo approccio metodologico ha anche conferito all'analisi effettuata un elevato potere statistico.

Tuttavia, tra i limiti dello studio si annovera la mancanza di 2 importanti fattori di confondimento: la predisposizione familiare e l'indice di massa corporea, che influenzano la scelta dell'estroprogestinico da prescrivere, anche se dati empirici suggeriscono che il bias legato all'omissione di questi 2 fattori sia di piccola entità.

Inoltre, questo approccio metodologico ha utilizzato solo la diagnosi di dimissione e non ha permesso di ottenere informazioni sullo stile di vita, quali sedentarietà, abitudine ad effettuare voli a lunga percorrenza, ridotta mobilità in ambiente domestico, e quindi non è stato possibile confrontare l'uso di contraccettivi con questi parametri.

Per le donne normopeso e senza predisposizioni genetiche note, si raccomanda l'utilizzo di contraccettivi combinati a basse dosi come prima scelta. Per le donne con predisposizione genetica

alla trombosi venosa sarebbe appropriato come prima scelta prescrivere una formulazione progestinica o un dispositivo intrauterino (anche se, prima di dare delle raccomandazioni definitive, sarebbe opportuno avere ulteriori dati sugli esiti arteriosi dei progestinici, specie del drospirenone). Per le donne con un indice di massa corporea aumentato la prima scelta dovrebbe cadere su una formulazione a basso dosaggio contenente levonorgestrel.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Gynaecological Clinic, Rigshospitalet; uno degli autori ha ricevuto grant da parte di ditte farmaceutiche.

Parole chiave: contraccezione ormonale, tromboembolismo venoso, studio di coorte.

Rischio di trombosi venosa associato ai contraccettivi orali: l'effetto della dose di estrogeni e del tipo di progestinico secondo lo studio caso-controllo MEGA (*Multiple Environmental And Genetic Assessment*)

I contraccettivi orali (CO) sono stati associati al rischio di tromboembolismo venoso e tale rischio è differente tra le molecole di seconda generazione e quelle di terza. Infatti, molti sono stati i riscontri di aumento del rischio di trombosi venosa associato ai più nuovi CO di terza generazione; tuttavia, non tutti sono d'accordo su questa differenza e ritengono che sia sovrastimata.

Per stabilire il rischio trombotico associato all'uso corrente di CO, con particolare attenzione alla dose di estrogeni ed al tipo di progestinico, è stata condotta un'analisi sui dati del MEGA, un ampio studio caso-controllo olandese.

In questo studio sono stati inseriti i dati relativi a pazienti <70 anni che avevano avuto (nel periodo marzo 1999-settembre 2004) un primo episodio di trombosi venosa profonda (a carico degli arti inferiori o superiori) o embolia polmonare, ricoverati presso 6 cliniche specializzate olandesi.

In particolare, nell'analisi relativa ai CO, sono state inserite solo le donne di 18-50 anni (n=1524), con esclusione delle donne in post-menopausa, gravide o puerpere al momento dell'evento trombotico e di quelle che utilizzavano contraccettivo ormonali diversi dai CO. Il gruppo di controllo era costituito da 1760 donne.

Tutte le partecipanti hanno compilato un questionario standardizzato sui fattori di rischio per trombosi venosa come familiarità, gravidanza ed uso di CO nell'anno precedente la data indice (data dell'evento trombotico o della compilazione del questionario).

Dopo almeno 3 mesi dall'interruzione della terapia anticoagulante, le pazienti ed i rispettivi controlli sono stati sottoposti ad un prelievo ematico e ad un'intervista per raccogliere dati sull'uso corrente di contraccettivi orali.

Su 1524 pazienti, 859 (56,4%) avevano avuto una trombosi venosa profonda della gamba, 495 (32,5%) un'embolia polmonare, 111 (7,3%) entrambe e 59 (3,9%) una trombosi venosa profonda del braccio. L'età media delle pazienti era 37,1 anni (range:18-49), pressoché sovrapponibile con quella dei controlli (37,4 anni; range:18-49).

Su 1524 pazienti, 1103 (72,4%; la maggior parte rappresentata dalle donne più giovani) stavano assumendo CO al momento della trombosi, rispetto a 658/1760 (37,4%) controlli.

L'uso corrente di CO è stato associato ad un rischio 5 volte maggiore di trombosi venosa (OR 5,0; IC 95% 4,2-5,8). Il rischio relativo, a seguito di aggiustamento per abitudine al fumo ed indice di massa corporea, è risultato di 5,4 (IC 95% 4,5- 6,4), mentre la restrizione ai soli soggetti senza familiarità positiva per trombosi venosa ha portato ad un rischio relativo di 5,8 (4,7-7,2) per tutte le utilizzatrici di CO rispetto alle non utilizzatrici.

Il rischio si diversifica chiaramente in base al tipo di progestinico ed alla dose di estrogeni. L'uso di contraccettivi contenenti levonorgestrel è stato associato ad un aumento quasi 4 volte superiore del rischio di trombosi venosa (OR 3,6; 2,9- 4,6) rispetto al non uso, mentre il rischio di trombosi

venosa, sempre rispetto al non uso, aumentava di 5,6 volte per gestodene (3,7-8,4), 7,3 per desogestrel (5,3-10,0), 6,8 per ciproterone acetato (4,7-10,0) e 6,3 per drospirenone (2,9-13,7).

Il rischio di trombosi è stato associato positivamente alla dose di estrogeni ed il rischio più alto riguardava il primo mese di utilizzo, indipendentemente dal tipo di CO.

I risultati ottenuti confermano sostanzialmente quelli di precedenti studi.

Tuttavia, un ampio studio di coorte (*Contraception* 2007; 75: 344-54) ha riscontrato un uguale rischio di trombosi associato ai CO contenenti drospirenone e levonorgestrel, mentre nell'analisi dello studio MEGA è stato attribuito un rischio maggiore al drospirenone.

Il rischio di trombosi venosa profonda con i CO contenenti desogestrel è risultata leggermente più alta rispetto ai CO contenenti gestodene (OR 1,3; IC 95% 0,8-2,2), confermando quanto già riportato da un precedente studio caso-controllo (*Contraception* 2002;65:187-96). Inoltre, i CO contenenti desogestrel sono stati associati ad una resistenza più marcata alla proteina C attivata e a livelli più elevati di globulina legante gli ormoni sessuali rispetto ai CO contenenti gestodene, elementi maggiormente indicativi di rischio trombotico.

Basandosi su dati raccolti mediante la compilazione di un questionario da parte delle pazienti, l'analisi potrebbe essere stata inficiata da un recall bias; tuttavia gli autori ritengono che questa eventualità sia improbabile, in quanto il questionario è stato compilato dopo poche settimane dall'evento trombotico ed è stato inviato a casa, dove le pazienti potevano tranquillamente controllare sulla confezione dei CO le informazioni richieste.

L'analisi dello studio MEGA dimostra che l'opzione più sicura, per quanto concerne il rischio di trombosi venosa, è rappresentata da un CO contenente levonorgestrel associato a basse dosi di estrogeni.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Netherlands Heart Foundation, Dutch Cancer Foundation e Netherlands Organisation for Scientific Research.

Parole chiave: contraccezione ormonale, tromboembolismo venoso, studio caso-controllo.

Riferimenti bibliografici

Dunn N. Oral contraceptives and venous thromboembolism. *BMJ* 2009; 339: 521-2.

Lidegaard Ø et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339:b2890 doi:10.1136/bmj.b2890.

van Hylckama Vlieg A et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921 doi:10.1136/bmj.b2921.

Budesonide e rischio di polmonite: una metanalisi di dati per singolo paziente

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

L'aumento del rischio di polmonite in pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD) evidenziato in pazienti che fanno uso di corticosteroidi per via inalatoria continua a destare preoccupazione. Tuttavia gli studi che hanno evidenziato questo rischio sono caratterizzati da importanti limitazioni metodologiche. Per superare tali limitazioni, questa metanalisi ha analizzato i dati relativi alle caratteristiche del singolo paziente e i risultati di sette ampi studi clinici condotti su budesonide per via inalatoria per stabilire il rischio di ogni evento avverso relativo a polmonite grave e non grave in pazienti affetti da COPD.

Gli studi sono stati selezionati a partire da una ricerca bibliografica che ha utilizzato i motori di ricerca Medline, EmBase e Planet (database interno degli studi clinici dell'azienda produttrice di budesonide).

La ricerca è stata ristretta a studi con follow-up di almeno 6 mesi perché il rischio complessivo di polmonite sarebbe risultato molto piccolo e i fattori di confondimento legati alle variazioni stagionali nell'insorgenza di polmonite sarebbero stati difficili da valutare negli studi di breve durata. Sono stati identificati sette studi eleggibili realizzati in 30 paesi. Tutti gli studi erano di elevata qualità (Jadad score ≥ 4) e le caratteristiche individuali dei pazienti arruolati erano registrate nel database Planet. L'analisi primaria sulla polmonite è stata limitata a 12 mesi poiché solo due studi erano di durata superiore.

I partecipanti di tutti gli studi si trovavano in una fase stabile di malattia al momento dell'arruolamento e sono stati randomizzati in doppio cieco e valutati dagli sperimentatori dello studio almeno una volta ogni 3 mesi. Ad ogni visita, la diagnosi di polmonite riportata nel paziente, è stata verificata dallo sperimentatore e registrata nel database come evento avverso o grave evento avverso. Per l'analisi primaria, sono stati selezionati tutti gli eventi avversi che sono insorti durante lo studio o entro 15 giorni dalla fine dello studio. Il limite dei 15 giorni è stato stabilito in base: 1) alla durata degli effetti farmacodinamici dei glucocorticoidi; 2) alla storia naturale della polmonite batterica associata ai farmaci immunosoppressori, 3) per consentire un confronto tra questo studio e gli studi precedenti. Tra uno studio e l'altro sono state evidenziate eterogeneità nel metodo dal quale sono stati raccolti gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi nel periodo successivo al trattamento. Per l'analisi primaria, gli autori hanno confrontato il rischio di polmonite come un evento avverso o evento avverso grave fra i pazienti trattati con budesonide per via inalatoria rispetto a quelli nel gruppo di controllo. I pazienti che non erano trattati con budesonide per via inalatoria sono stati considerati come gruppo controllo. I partecipanti di ciascun studio sono stati seguiti dalla data di arruolamento alla data di abbandono, insorgenza di polmonite o completamento dello studio.

Lo studio ha analizzato i dati provenienti da più di 7000 partecipanti che avevano avuto più di 5000 anni-paziente di esposizione. L'età media dei partecipanti è risultata di 61.6 anni e la media dei valori FEV₁ post-broncodilatatore di 45.5% del previsto. Complessivamente, il 22% (n=1523 pazienti) della coorte nel *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) apparteneva allo stadio IV (FEV₁ < 30% del previsto), il 52% (n= 3635) allo stadio III GOLD (FEV₁ 30 – 49% del previsto), il 16% (n=1148) allo stadio II (FEV₁ 50 – 79% del previsto), e il 10% (n=732) allo stadio I GOLD (FEV₁ \geq 80% del previsto); per quattro pazienti i dati FEV₁ sono stati persi e perciò lo stato GOLD non poteva essere stabilito. Il 70% dei partecipanti (n=4914) erano uomini, e 51% (n=3617) erano fumatori correnti al momento dell'arruolamento.

Nell'analisi primaria, 225 (3%) partecipanti hanno sviluppato polmonite come un evento avverso e 103 (1%) come un evento avverso grave durante il follow-up. Tutti i pazienti che hanno manifestato un evento avverso grave sono stati ricoverati in ospedale e tutti i decessi per polmonite sono avvenuti in ospedale. Il rischio di polmonite ha avuto alcune variazioni stagionali con picchi durante Febbraio-Aprile e Ottobre-Novembre. I pazienti con polmonite come evento avverso o evento avverso grave, rispetto ai non eventi, erano più anziani (63.2 anni vs 61.5 anni; p=0.014) e avevano un FEV₁ post-broncodilatatore alla randomizzazione più basso (43.0% vs 45.6%, p=0.043).

L'insorgenza di polmonite come evento avverso o evento avverso grave è stata simile nei pazienti che avevano ricevuto budesonide per via inalatoria e il trattamento di controllo sia nell'analisi primaria che per tutta la durata dello studio. Le curve di Kaplan-Meier mostrano che il tempo all'insorgenza di polmonite come evento avverso o evento avverso grave, non differisce significativamente tra i gruppi di trattamento (log-rank test 0.94 per evento avverso, 0.61 per evento avverso grave). In confronto al gruppo di controllo, i partecipanti assegnati a ricevere budesonide per via inalatoria hanno presentato un rischio simile di polmonite come evento avverso (p = 0.71) e come evento avverso grave (p = 0.66). Il 3% (51/1880) dei pazienti con lieve o moderata COPD (stadi I e II GOLD) e il 3% (174/5158) di quelle con grave COPD (stadi III e IV GOLD) avevano sviluppato polmonite come evento avverso; la gravità di COPD non è stata significativamente

associata alla polmonite come evento avverso ($p = 0.19$). Contrariamente, la frequenza di polmonite come evento avverso grave è stata superiore nei pazienti con grave COPD (2% [90/5158] rispetto a quelli con lieve o moderata COPD (1% [13/1880]; $p = 0.0017$). Solamente due variabili sono state significativamente associate all'insorgenza di polmonite come evento avverso o evento avverso grave: l'aumento dell'età e la riduzione della percentuale di FEV₁ previsto. Nell'analisi di sensibilità, sono stati utilizzati differenti definizioni di polmonite come evento avverso o evento avverso grave, ma i risultati non hanno subito variazioni. Per la fase di trattamento dello studio, l'hazard ratio è stato di 1.01 (95% CI 0.77-1.33) per la polmonite come evento avverso, e 0.86 (95%CI 0.57-1.31) per polmonite come evento avverso grave. Nella fase di trattamento dello studio e fino a due mesi dopo la fine dello studio, l'hazard ratio è stato di 1.06 (95%CI 0.82-1.36) per la polmonite come evento avverso e 0.87 (95%CI 0.60-1.27) per polmonite come evento avverso grave. La percentuale dei pazienti che ha sospeso il trattamento in studio per qualsiasi ragione è stata maggiore per il gruppo di controllo rispetto al gruppo budesonide per via inalatoria (30% [n=961] vs 23% [n=877]). Complessivamente, sette pazienti sono deceduti per polmonite (quattro nel gruppo budesonide per via inalatoria e tre nei gruppi controllo).

I risultati di questo studio differiscono da quelli di meta-analisi precedenti che riportavano un aumento del rischio di polmonite come evento avverso o evento avverso grave nei pazienti con COPD trattati con corticosteroidi per via inalatoria. Sebbene la ragione di discordanza in queste ricerche sia sconosciuta, esistono alcune potenziali spiegazioni. Per prima cosa, nessuna meta-analisi ha avuto accesso ai dati inerenti alle caratteristiche dei pazienti e perciò non sono stati valutati adeguatamente o aggiustati per fattori di confondimento. Secondo, le meta-analisi precedenti avevano compreso tutti gli studi clinici controllati e randomizzati di corticosteroidi per via inalatoria, erano quindi pesantemente influenzate da studi su fluticasone e non potevano rilevare possibili differenze tra i singoli corticosteroidi. Gli autori hanno osservato che due dei più importanti segni clinici associati alla polmonite come evento avverso o evento avverso grave sono stati l'aumento dell'età e la riduzione della funzione polmonare, mentre il sesso, il fumo e l'indice di massa corporea non erano variabili significative.

Alcune limitazioni di questo studio sono state:

1. nessuno dei sette studi era stato disegnato con potenza statistica specifica per rilevare la polmonite e i casi registrati non erano validati con criteri clinici e radiografici ben definiti
2. è stato osservato un aumento della frequenza nei pazienti che si sono ritirati dallo studio nei gruppi di controllo in confronto con ai gruppi che ricevevano budesonide per via inalatoria.
3. L'analisi è stata focalizzata per lo più su studi che avevano una durata di 12 mesi. Pertanto gli effetti di budesonide sul rischio di polmonite nei 12 mesi precedenti il trattamento sono stati incerti.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che budesonide non era significativamente associata ad un rischio di polmonite a 1 anno, nei pazienti con COPD e pertanto è sicura per l'uso clinico in tali pazienti.

Nell'editoriale di accompagnamento viene rilevato che la metanalisi, supera alcune delle limitazioni che hanno contraddistinto due metanalisi precedenti. Ciò è attribuibile principalmente al fatto che i dati sui pazienti hanno consentito il controllo di fattori di confondimento quali età, sintomi e funzionalità polmonare. Inoltre, nell'analisi è stato utilizzato un modello di effetti random che ha permesso di quantificare l'eterogeneità tra i vari studi. Comunque alcune limitazioni importanti nei metodi di tutti gli studi precedenti che hanno correlato polmonite acquisita in comunità e corticosteroidi per via inalatoria sono state riscontrate anche in questa metanalisi. Tutti gli studi includevano al massimo un periodo di osservazione di 1 anno mentre sarebbe auspicabile un periodo di osservazione maggiore perché variazioni stagionali incidono nella frequenza di

polmonite acquisita in comunità. Un aspetto interessante è che nessuno degli studi ha richiesto l’RX toracico per valutare la diagnosi di polmonite acquisita in comunità. La sensibilità e la specificità delle variabili cliniche sono basse, e pertanto stabilire la diagnosi di polmonite acquisita in comunità sulla base delle sole osservazioni cliniche non è attendibile. In particolare, distinguere tra polmonite acquisita in comunità ed esacerbazione della COPD è molto difficile.

Alcuni studi hanno osservato un aumento del rischio di polmonite in pazienti trattati con corticosteroidi per via inalatoria senza che questo abbia effetti sulla mortalità in questi pazienti. Questi risultati suggeriscono che i corticosteroidi per via inalatoria potrebbero causare polmonite più spesso ma che tali eventi avrebbero una gravità ridotta. Altri studi osservazionali suggeriscono che il decorso della polmonite acquisita in comunità è influenzato positivamente dalla somministrazione di corticosteroidi. L’inibizione precoce di alcune citochine pro-infiammatorie giocherebbe un ruolo chiave.

Al momento non c’è ragione di modificare le linee guida attuali per l’uso di corticosteroidi per via inalatoria nel trattamento della COPD. Tuttavia per le future sperimentazioni sulla COPD sarà necessario introdurre una definizione riconosciuta di polmonite acquisita in comunità con conferma radiologica e valutare la funzionalità polmonare per facilitare il giudizio di gravità della COPD e permettere una correlazione tra gravità di malattia decorso clinico della polmonite. Il miglioramento della qualità dei dati clinici raccolti è l’unico modo per verificare adeguatamente la possibilità di un rischio di polmonite associata all’uso di corticosteroidi per via inalatoria.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da AstraZeneca di cui alcuni autori sono dipendenti. Altri autori hanno ricevuto compensi per consulenze e altre prestazioni o fondi per ricerche da AstraZeneca e GSK, aziende produttrici di corticosteroidi per via inalatoria.

Parole chiave: budesonide, polmonite, metanalisi

Riferimenti bibliografici

Don Sin D et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-19.

Welte T. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of pneumonia. *Lancet* 2009; 374: 668-9.

Corticosteroidi nel trattamento del mal di gola: revisione sistematica e metanalisi

A cura della Dott.ssa Mara Silvia Gagliostro

Il trattamento del mal di gola con antibiotici fornisce solo modesti benefici nella riduzione dei sintomi e della febbre, tuttavia il tasso di prescrizione di tali farmaci rimane alto (*Linder JA, Staffords RS. JAMA 2001; 286: 1181-6*), determinando l’insorgenza di antibiotico resistenza e una eccessiva “medicalizzazione” della patologia, che può provocare un aumento del tasso di recidive. I corticosteroidi sono risultati efficaci nel trattamento di altre infezioni del tratto respiratorio superiore quali sinusite acuta, laringite difterica e mononucleosi infettiva.

Questa revisione sistematica ha valutato l’effetto dell’uso sistemico dei corticosteroidi nel trattamento del mal di gola in adulti e bambini.

La ricerca bibliografica ha utilizzato le banche dati Medline, Embase, Cochrane Library incluso il Cochrane Central Register of Controlled Trial e DARE, interrogate fino ad agosto 2008.

Nello studio sono stati inclusi solo i trial randomizzati e controllati che confrontavano i corticosteroidi per uso sistemico con placebo, in pazienti ambulatoriali adulti e pediatrici, compresi i pazienti con segni clinici di tonsillite o faringite acuta (infiammazione alle tonsille o all’orofaringe) e con sindrome clinica di “mal di gola” (gola dolorante, odinofagia). Sono stati

esclusi gli studi relativi a mononucleosi infettiva, mal di gola seguito da tonsillectomia o intubazione, ascesso peritonsillare.

L'outcome primario era la percentuale di partecipanti con miglioramento o risoluzione completa dei sintomi, tempo medio di sollievo dal dolore e sua risoluzione completa.

Gli outcome secondari includevano la riduzione del dolore misurato mediante una scala analogica visiva, eventi avversi causa di sospensione del trattamento, tasso di recidive e giorni di assenza da scuola o lavoro.

La revisione ha incluso 8 studi su un totale di 743 pazienti (369 bambini, 374 adulti) di cui il 47% presentava mal di gola essudativo e il 44% risultava positivo allo streptococco β emolitico gruppo A. I corticosteroidi utilizzati erano: betametasone 2 ml (dose stimata 8 mg, 1 studio), desametasone (<10 mg, 6 studi), prednisone (60 mg, 1 studio). I dosaggi erano ragionevolmente comparabili in relazione alla potenza dei principi attivi che sono stati somministrati per via intramuscolare (3 studi), per via orale (4 studi) o mediante entrambe le vie di somministrazione (1 studio). In 6 trial è stata usata una singola dose di corticosteroidi, mentre negli altri 2 trial è stata prescritta più di una dose a uno stesso sottogruppo di pazienti.

Tutti gli 8 studi erano di elevata qualità e a basso rischio di bias; inoltre in tutti i trial sono stati somministrati antibiotici sia al gruppo trattato con corticosteroidi che al gruppo placebo.

Per quanto riguarda l'end point primario, l'analisi di 4 trial ha evidenziato che i trattati con corticosteroidi avevano mostrato una probabilità 3 volte maggiore di ottenere una risoluzione completa entro 24 ore (RR 3.2, 95% CI 2.0-5.1, $p < 0.001$; NNT 3.7). Sono stati riscontrati effetti significativi solo nei pazienti adulti (RR 4.3, 2.3-8.1; $p < 0.001$) e in quelli che hanno ricevuto corticosteroidi per via orale (RR 2.6, 1.6-4.3; $p < 0.001$).

La completa risoluzione del dolore entro 48 ore valutata in 3 trial è stata maggiore con i corticosteroidi (RR 1.7, 1.3-2.1, $p < 0.001$; NNT 3.3). Anche in questo caso i risultati sono stati significativi solo per gli adulti (1.8, 1.3 - 2.3; $p < 0.001$) trattati con corticosteroidi per via orale (RR 1.6, 1.2-2.1; $p = 0.004$).

In 6 trial, i corticosteroidi hanno ridotto il tempo medio di sollievo 6,3 ore prima del placebo (95% CI 3.4-9.3, $p < 0.001$).

Il tempo medio di risoluzione completa è risultato incompatibile tra i vari trial: variava tra 15-45 ore nel gruppo trattato con corticosteroidi e 35-54 ore con placebo.

In un solo trial, condotto su 125 soggetti, sono stati segnalati eventi avversi: 5 pazienti (3 trattati con corticosteroidi e 2 con placebo) sono stati ospedalizzati per reidratazione di fluidi e 3 pazienti (1 con corticosteroidi, 1 con placebo) hanno sviluppato un ascesso peritonsillare. Tre studi non hanno riportato differenze significative nel numero di giorni di assenza dal lavoro o da scuola, mentre 4 studi non hanno riportato differenze nell'incidenza di recidive.

Lo studio presenta alcuni limiti: tutti i trial inclusi prevedevano la co-somministrazione di antibiotici; sono state riportate varie misure di esito, in alcuni casi in maniera inadeguata; alcuni studi presentavano una significativa eterogeneità; la misura di esito relativa al tempo medio di sollievo dal dolore era limitata da un bias di recall, poiché la stima del tempo in cui il dolore cominciava a diminuire era basata su una valutazione soggettiva del paziente; infine, il numero limitato di trial ha impedito di verificare il publication bias.

La revisione sistematica ha dimostrato che l'associazione di corticosteroidi e antibiotici determina il sollievo sintomatico del dolore, soprattutto in pazienti con mal di gola severo o essudativo. Non sono state riscontrate evidenze di benefici significativi nei bambini.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: mal di gola, corticosteroidi, revisione sistematica.

Riferimenti bibliografici

Hayward G et al. Corticosteroids for pain relief in sore throat : systematic review and meta-analysis. BMJ 2009; 339: b2976.

Uso della terapia ormonale per il cancro della prostata e mortalità in uomini con insufficienza cardiaca congestizia o infarto del miocardio da coronaropatia

A cura della Dott.ssa Sandra Sigala

Attualmente, per i pazienti con diagnosi di cancro della prostata (prostate cancer, PCa) localizzato sono a disposizione diverse opzioni terapeutiche. L'uso della brachiterapia, da sola o associata a radioterapia esterna ha dimostrato efficacia e sicurezza a lungo termine. La terapia ormonale (Hormonal Therapy, HT) neoadiuvante viene spesso utilizzata per ridurre il volume della prostata prima della radioterapia, facilitandone così l'applicazione terapeutica.

Sebbene la HT sia associata ad eventi avversi quali sviluppo di insulino-resistenza e profilo lipidico sfavorevole, riduzione della massa muscolare e della densità ossea e aumento della mortalità cardiovascolare, il suo impiego insieme alla radioterapia ha sortito dei miglioramenti sia cancro-specifici e della sopravvivenza totale rispetto alla radioterapia da sola.

L'obiettivo di questo studio era valutare se la HT neoadiuvante in pazienti con PCa trattati con brachiterapia influenzava la mortalità da tutte le cause in pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca congestizia e infarto miocardio da coronaropatie ed in pazienti con fattori di rischio per coronaropatia quali diabete mellito, ipercolesterolemia e ipertensione oppure nessuna comorbidità.

Lo studio, di tipo retrospettivo, comprendeva 5077 pazienti afferenti al Chicago Prostate Center di Westmont (IL) con diagnosi di adenocarcinoma prostatico allo stadio clinico T1-T3N0M0, nel periodo 1997-2006.

Le decisioni terapeutiche per ogni paziente sono state prese in accordo con le linee guida del 1999 della Società Americana di Brachiterapia per l'impianto di semi permanenti. La HT neoadiuvante è stata utilizzata nel caso di malattia a rischio sfavorevole. Nel caso di malattia a rischio favorevole è stata applicata solo quando era necessario ridurre le dimensioni della prostata per rendere il paziente eleggibile per la brachiterapia.

Per quanto riguarda il protocollo terapeutico, in caso di terapia radiante combinata, i pazienti sono stati trattati con una dose esterna totale di 45 Gy applicata alla prostata ed alle vescicole seminali, divisa in 25 frazioni, 5 giorni la settimana per 5 settimane. Due-quattro settimane più tardi, è stata iniziata la brachiterapia, caratterizzata dall'impianto, sotto guida ecografica, di semi radioattivi nella prostata.

La HT neoadiuvante era costituita da farmaci agonisti LHRH (leuprolide o goserelina) e da antagonisti non steroidei dei recettori per gli androgeni (flutamide, bicalutamide).

Il follow-up di ogni paziente durava dall'inizio della brachiterapia fino al 1 febbraio 2008 o fino al decesso.

L'end point primario era la mortalità da tutte le cause. Il tempo di sopravvivenza è stato definito come il tempo trascorso tra la brachiterapia e il decesso o l'ultima visita di follow-up.

Lo studio comprendeva una coorte di 5077 pazienti (mediana d'età: 69,5 anni) che avevano ricevuto la brachiterapia. Fra questi, 1521 (30%) avevano ricevuto la HT neoadiuvante per una mediana di 4 mesi, mentre 3566 soggetti (70%) non l'avevano ricevuta. La radioterapia esterna è stata effettuata in 555 pazienti (10.9%).

L'anamnesi negativa per comorbidità è stata riportata nel 52.3% dei pazienti mentre il 42.7% presentava un fattore di rischio per la coronaropatia (diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertensione). Il 5% presentava una coronaropatia documentata (insufficienza cardiaca congestizia o infarto miocardico).

In seguito a stratificazione dei pazienti per ciascun gruppo di comorbidità, in funzione dell'uso di HT neoadiuvante, coloro che l'avevano ricevuta presentavano fattori prognostici sfavorevoli rispetto a quelli non sottoposti a HT neoadiuvante.

Complessivamente 419 pazienti sono deceduti, dei quali 200 non presentavano comorbidità, 176 un fattore di rischio coronarico e 43 una patologia coronarica nota.

La mortalità è stata maggiore fra i soggetti sottoposti a HT neoadiuvante rispetto a coloro che non l'avevano ricevuta: il 9.6% vs il 6.7% non presentava comorbidità; il 10.7% vs il 7% presentava un fattore di rischio e il 26.3% vs l'11.2% aveva un'anamnesi positiva per la coronaropatia.

Valutando l'intera coorte di soggetti, la HT neoadiuvante non è risultata associata ad un aumento della mortalità dopo un follow-up mediano di 4.8 anni. Quando i gruppi sono stati suddivisi per comorbidità, è stato osservato che la HT neoadiuvante non era associata ad un aumento di mortalità nei pazienti senza comorbidità o con un singolo fattore di rischio coronarico dopo un follow-up mediano pari a, rispettivamente, 5 e 4.4 anni.

Invece, nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o infarto miocardico da coronaropatia, la HT neoadiuvante era significativamente associata ad un aumento della mortalità (26.3% vs 11.2%; 95% CI 1.04-3.71, $p=0.04$).

Anche l'età avanzata era correlata ad un incremento della mortalità da tutte le cause in tutti i gruppi (assenza di comorbidità, singolo fattore di rischio per la coronaropatia e insufficienza cardiaca e infarto del miocardio da coronaropatia).

In pazienti con cancro alla prostata, la terapia ormonale neoadiuvante è stata associata ad un aumento della mortalità da tutte le cause in soggetti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca congestizia o infarto miocardico da coronaropatia, ma non nei soggetti senza comorbidità o con un solo fattore di rischio coronarico (diabete mellito, iperlipidemia, ipertensione).

Tra i limiti dello studio va rilevato che altri fattori di rischio coronarici, quali la familiarità e il fumo di tabacco, non sono stati valutati; inoltre le comorbidità sono state diagnosticate da medici e/o specialisti diversi e quindi nei prossimi studi sarebbe opportuno che vengano seguite linee guida comuni nella diagnosi e che venga incluso un maggior numero di pazienti. Infine, l'uso della HT neoadiuvante in questo studio è stata limitata a 4 mesi e quindi saranno necessari ulteriori studi per valutare l'effetto di trattamenti ormonali più prolungati, oppure con l'uso solo di un agonista LHRH e non con la combinazione agonista LHRH e antagonista dei recettori per gli androgeni.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: adenocarcinoma prostatico, terapia ormonale, coronaropatia.

Riferimenti bibliografici

Nanda A et al. Hormonal Therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease induced congestive heart failure or myocardial infarction. JAMA 2009; 302: 866-73.

Terapia a base di letrozolo in monoterapia o in sequenza con il tamoxifene in donne con cancro della mammella. The BIG (Breast International Group) 1-98

A cura del Dott. Francesco Salvo

Per decenni la terapia adiuvante standard per le donne in post-menopausa affette da cancro al seno precoce positivo ai recettori per gli estrogeni è stato il tamoxifene che, assunto per 5 anni, ha migliorato la sopravvivenza libera da malattia ed ha ridotto la mortalità per cancro al seno (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet* 2005;365:1687-717).

Lo studio BIG 1-98 (Breast International Group), studio multicentrico che ha visto partecipare anche centri oncologici italiani, ha confrontato tamoxifene con un inibitore delle aromatasi, entrambi in monoterapia, rispetto a due trattamenti sequenziali: tamoxifene seguito da un inibitore delle aromatasi e un inibitore delle aromatasi seguito dal tamoxifene.

I risultati iniziali hanno mostrato una riduzione del rischio di cancro metastatico recidivante con un inibitore delle aromatasi rispetto al tamoxifene, entrambi in monoterapia (*BIG 1-98 Collaborative Group*. *N Engl J Med* 2005;353:2747-57).

Lo studio BIG 1-98 è un trial randomizzato in doppio cieco di fase III che ha coinvolto donne in post-menopausa affette da cancro precoce della mammella positivo ai recettori per gli estrogeni o progesterone. Le donne sono state divise in 4 gruppi: tamoxifene per 5 anni, letrozolo per 5 anni, letrozolo per 2 anni seguito da tamoxifene per 3 anni, tamoxifene per 2 anni seguito da letrozolo per 3 anni.

L'end point primario dello studio era valutare la sopravvivenza libera da malattia, definita come l'intervallo di tempo tra la randomizzazione ed uno dei seguenti eventi: ricorrenza della malattia a livello locale, regionale o a distanza; diagnosi di un nuovo cancro invasivo nella mammella controlaterale; qualsiasi altro tipo di cancro; morte senza altri episodi cancerosi. Sono stati inoltre valutati altri end point, quali: il tempo di recidiva del cancro originale (inclusa l'invasione regionale della mammella controlaterale (ma non una nuova diagnosi tumorale o la morte non associata ad un evento canceroso precedente), il tempo della ricorrenza della malattia a distanza (definito come il tempo intercorso tra la randomizzazione e la comparsa di una metastasi del cancro mammario), la sopravvivenza totale.

Le pazienti sono state valutate all'inizio dello studio, ogni sei mesi per i primi 5 anni, ed ogni anno negli anni successivi. La valutazione è stata effettuata grazie ad esami ematologici e mammografie bilaterali.

L'analisi sul trattamento sequenziale è stata effettuata su 6182 donne che sono state assegnate ad uno dei 4 gruppi in studio. Le caratteristiche cliniche erano bilanciate tra i 4 gruppi. L'età mediana delle pazienti era di 61 anni (range 31-89) ed il tempo mediano di follow-up è stato di 71 mesi.

Il tasso di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è stato di 87,9% nel gruppo trattato con letrozolo da solo, 87,6% nel gruppo trattato con letrozolo seguito da tamoxifene, 86,2% nel gruppo trattato con tamoxifene seguito da letrozolo e dell'84,6% nelle pazienti trattate solo con tamoxifene. L'incidenza cumulativa di tumore al seno ricorrente in donne trattate con tamoxifene dopo letrozolo, non differiva rispetto a quella nelle pazienti trattate con letrozolo in monoterapia.

Per quanto riguarda la sicurezza, si sono verificati più eventi tromboembolici in ogni gruppo che prevedeva l'uso di tamoxifene rispetto al letrozolo in monoterapia (4,1%-4,9% vs 2,4% rispettivamente, $p<0.001$), mentre stroke ed attacchi ischemici transitori si sono manifestati con incidenze comparabili tra i gruppi (1,7%-1,9% vs 1,4%, $p=0.74$). L'incidenza di eventi cardiaci era anche in questo caso simile nei gruppi che prevedevano tamoxifene rispetto al letrozolo in monoterapia (6,1%-7,0% vs 5,7%, $p=0.45$).

L'ipercolesterolemia si è verificata invece più frequentemente in ogni gruppo che prevedeva il letrozolo rispetto al tamoxifene in monoterapia (41,5%-53,2% vs 29,9%). L'emorragia vaginale è stata riportata nel 9,9% delle pazienti in monoterapia con tamoxifene, nel 5,1% nelle pazienti a letrozolo in monoterapia, e nel 6,4% e 7,5% con la terapia sequenziale ($p < 0.001$). Caldane e sudorazione notturna si sono manifestate in tutti i gruppi, ma la loro frequenza era maggiore con tamoxifene rispetto al letrozolo in monoterapia (caldane: 41,7%-44,0% vs 37,7%, $p = 0.003$; sudorazione notturna: 17,8%-19,4% vs 15,6%, $p = 0,04$).

Dolori articolari e/o muscolari sono stati invece più frequenti nelle pazienti trattate con letrozolo rispetto al tamoxifene in monoterapia (31,9%-34,7% vs 30,1%, $p = 0.05$) e l'aumento dell'incidenza di queste reazioni avverse nelle donne a regime sequenziale si è verificato quando queste erano in trattamento con letrozolo. L'incidenza più alta di fratture si è verificata nelle donne trattate con letrozolo rispetto al tamoxifene, entrambi in monoterapia, ($p = 0,02$). L'incidenza delle fratture nelle donne del gruppo tamoxifene-letrozolo è stata simile a quelle randomizzate al solo letrozolo (9.4% e 9.8%) così come l'incidenza delle fratture nel gruppo letrozolo tamoxifene era simile a quella del gruppo con solo tamoxifene (7,5% e 7,3%). Tra i gruppi, è stato riscontrato un numero simile di decessi non causati da cancro al seno ricorrente o nuovo cancro primario non al seno, tranne che per il tumore endometriale che si è manifestato in 13 donne trattate con tamoxifene, in 2 donne a letrozolo ed in 4 casi per ogni gruppo sequenziale ($p = 0.01$).

Secondo gli autori né il tamoxifene seguito dal letrozolo né il letrozolo seguito dal tamoxifene sono superiori alla terapia con il solo letrozolo. Una precedente analisi dei dati del trial aveva inoltre mostrato che la frequenza delle ricadute dopo due anni dalla randomizzazione era ridotta nel gruppo letrozolo rispetto a quello a tamoxifene, in particolar modo nelle donne con metastasi linfonodali multiple, masse tumorali estese ed invasione vascolare (*Mauriac L, et al. Ann Oncol 2007;18:859-67*). Un pattern simile è stato riscontrato anche grazie all'analisi delle pazienti in terapia sequenziale. Lo studio ha inoltre evidenziato che il trattamento con letrozolo per due anni seguito da tamoxifene ha mostrato un'efficacia simile a quella del letrozolo in monoterapia. Tale risultato potrebbe essere dovuto ad un prolungamento dell'effetto benefico del letrozolo, simile a quello riscontrato dopo la sospensione dell'anastrozolo nello studio ATAC (*Forbes JF et al. Lancet Oncol 2008;9:45-53*).

Gli autori concludono che, sia per quel che riguarda l'efficacia che la sicurezza, questo studio fornisce informazioni aggiuntive a supporto della terapia endocrina adiuvante con letrozolo in donne in postmenopausa con cancro precoce (o iniziale per me è precoce) endocrino-responsivo della mammella, nonché ulteriori opportunità terapeutiche per il trattamento di tali pazienti.

Parole chiave: cancro al seno estrogeno-positivo, tamoxifene, letrozolo, RCT.

Conflitto di interessi: lo studio è stato finanziato dalla Novartis. Diversi autori hanno ricevuto compensi da varie ditte farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766-76.

Confronto tra l'aggiunta di sulfasalazina + idrossiclorochina o di infliximab alla monoterapia con metotrexato in pazienti con artrite reumatoide iniziale: risultati a 1 anno dello studio Swefot (Swedish Pharmacotherapy)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'obiettivo dello studio Swefot, multicentrico (15 unità di reumatologia svedesi), randomizzato, versus comparator attivo, era valutare, in pazienti con artrite reumatoide iniziale con risposta incompleta dopo 3-4 mesi di monoterapia con metotrexato, l'associazione con sulfasalazina + idrossiclorochina o con infliximab.

Sono stati inclusi pazienti ≥ 18 anni, con diagnosi di artrite reumatoide (in accordo ai criteri dell'American College of Rheumatology, ARC) e durata dei sintomi < 1 anno, non trattati in precedenza con DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), che non stavano assumendo glucocorticoidi orali, o in terapia stabile da almeno 4 settimane con glucocorticoidi (almeno 10 mg/die di prednisolone o equivalenti), e con disease-activity score su 28 articolazioni (DAS28) $> 3,2$. Sono stati esclusi i pazienti per i quali i farmaci in studio erano controindicati.

All'arruolamento a tutti i pazienti è stato prescritto metotrexato alla dose iniziale di 10 mg/settimana. La dose è stata aumentata, ogni 2 settimane, fino a 20 mg/settimana con incrementi di 5 mg. È stato prescritto anche acido folico in compresse da 5 mg da assumere 1-6 volte alla settimana, ma non nei giorni di assunzione del metotrexato.

Ai mesi 3-4 dall'arruolamento è stata valutata l'attività della malattia: i pazienti con punteggio DAS28 $\leq 3,2$ hanno continuato il trattamento con il solo metotrexato e non sono stati inclusi nello studio; quelli con punteggi DAS28 $> 3,2$ sono stati randomizzati a ricevere, in aggiunta al metotrexato, sulfasalazina (1000 mg, 2 volte/die, per os) + idrossiclorochina (400 mg/die, per os), oppure infliximab (3 mg/kg, ev, alle settimane 0, 2, 6 e ogni 8 settimane successivamente). Durante il trial in caso di risposta incompleta potevano essere aumentate sia la dose di sulfasalazina (1500 mg 2 volte/die), sia la frequenza d'infusione dell'infliximab (ogni 6 settimane). In caso di comparsa di effetti tossici, sono stati consentiti i seguenti cambiamenti: diminuzione della dose o sospensione dell'assunzione di sulfasalazina o di idrossiclorochina oppure la loro sostituzione con ciclosporina A (2,5 mg/kg/die); sospensione dell'infliximab e sostituzione con l'etanercept (50 mg/settimana). È stata permessa l'occasionale iniezione intrarticolare di glucocorticoidi, tranne nelle 4 settimane precedenti le visite, effettuate ogni 3 mesi. La durata del trattamento era di 24 mesi.

L'outcome primario era il numero di pazienti che ottenevano una buona risposta, in accordo ai criteri EULAR (ad es., dopo la randomizzazione una diminuzione del punteggio DAS28 di almeno 1,2 punti e un punteggio DAS28 $\leq 3,2$). Gli outcome secondari comprendevano una risposta buona o moderata secondo i criteri EULAR, ACR 20, ACR 50, e ACR 70.

Tra ottobre 2002 e dicembre 2005, 487 pazienti hanno ricevuto metotrexato in monoterapia e, dopo 3-4 mesi, 258 pazienti sono stati randomizzati all'associazione con sulfasalazina + idrossiclorochina (n=130) o con infliximab (n=128).

Le caratteristiche dei pazienti sono risultate ben bilanciate tra i gruppi: età media 52 anni; donne 77%; durata dei sintomi 6,3 mesi; punteggio DAS28 alla randomizzazione 4,9. Durante lo studio 5 pazienti in entrambi i gruppi hanno sostituito i DMARD convenzionali con la ciclosporina A e l'infliximab con l'etanercept.

A 12 mesi dall'inizio dello studio, hanno proseguito il 89 pazienti del gruppo sulfasalazina + idrossiclorochina vs 105 nel gruppo infliximab; $p=0,01$).

L'outcome primario è stato raggiunto dal 25% e dal 39% dei soggetti nel gruppo sulfasalazina + idrossiclorochina e in quello infliximab ($p=0,01$), rispettivamente. Le percentuali dei pazienti che hanno raggiunto gli outcome secondari sono state inferiori nel gruppo sulfasalazina +

idrossiclorochina rispetto a quello infliximab ma non statisticamente significative: risposta buona o moderata (EULAR) 49% vs 77% ($p=0,08$); ACR 20, 28% vs 42% ($p=0,0266$); ACR 50, 15% vs 25% ($p=0,0424$); ACR 70, 7% vs 12% ($p=0,2044$). La differenza nella percentuale di pazienti che ha raggiunto il criterio EULAR di buona risposta è stata modesta a 6 mesi, ma è aumentata successivamente grazie, soprattutto, alla crescita nel gruppo infliximab.

In totale sono stati registrati 80 eventi avversi: 48 nel gruppo sulfasalazina + idrossiclorochina; 32 in quello infliximab. Gli eventi avversi ematologici, gastrointestinali e a carico del sistema nervoso centrale sono stati i più frequenti nel gruppo sulfasalazina + idrossiclorochina; quelli epatici, le infezioni, e le reazioni dermatologiche o allergiche, nel gruppo infliximab. Un evento avverso grave che ha richiesto il ricovero è stato registrato in entrambi i gruppi: una diffusione generalizzata della malattia nel gruppo sulfasalazina più idrossiclorochina, e un episodio febbrile prolungato in quello infliximab.

Lo studio mostra che in pazienti con artrite reumatoide iniziale con risposta incompleta al metotrexato, l'aggiunta di un antagonista del tumour necrosis factor alla monoterapia con metotrexato è clinicamente superiore rispetto a quella dei DMARD convenzionali.

Il disegno in aperto potrebbe aver influenzato la frequenza di interruzione del trattamento per assenza di efficacia, diversa nei due gruppi: i pazienti nel gruppo sulfasalazina + idrossiclorochina potrebbero aver interrotto il trattamento ‘percependo’ un’assenza di efficacia; quelli nel gruppo infliximab potrebbero aver proseguito la terapia sapendo che nessuna ovvia alternativa superiore era disponibile. Tuttavia, gli autori notano che: 1) la differenza nelle percentuali dei pazienti che hanno raggiunto l’*outcome* primario è dipesa principalmente dall’aumento nel gruppo infliximab, piuttosto che da un declino in quello sulfasalazina + idrossiclorochina; 2) i pazienti che hanno interrotto il trattamento per assenza di efficacia hanno mostrato un sostanziale aumento dei livelli di attività della malattia, permettendo di ipotizzare che erano effettivamente dei *poor responder*; 3) l’attività della malattia nei pazienti che hanno interrotto il trattamento è risultata simile tra i due gruppi.

Nell’editoriale che accompagna l’articolo viene sottolineato che negli ultimi 20-30 anni lo status clinico dei pazienti con artrite reumatoide è sostanzialmente migliorato grazie al fatto di intraprendere precocemente terapie aggressive porta alla remissione. In tal senso, le informazione più importante da trarre dai trial sull’artrite reumatoide non sono tanto quelle limitate al confronto tra farmaci, ma piuttosto quelle che permettono di identificare la strategia che consente di raggiungere il più stretto controllo focalizzata alla remissione della malattia.

Parole chiave: infliximab, sulfasalazina + idrossiclorochina, artrite reumatoide, RCT.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimenti bibliografici

van Vollenhoven et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 459-66.

Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet* 2009; 374: 430-2.

Gefitinib o carboplatino-paclitaxel nell'adenocarcinoma polmonare: lo studio IPASS (Iressa Pan-Asia Study)

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Gli inibitori della tirosin-chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) si sono dimostrati clinicamente efficaci in seconda o terza linea nel tumore polmonare avanzato non a piccole cellule. L'efficacia maggiore è stata rilevata nelle donne, in pazienti con adenocarcinoma, nei non fumatori e nei soggetti di origine asiatica. In queste popolazioni vi è un'incidenza maggiore di mutazioni somatiche a carico del gene EGFR che codifica per la tirosin chinasi.

In questo studio, gefitinib (*) è stato confrontato a carboplatino + paclitaxel, come prima linea di trattamento in pazienti asiatici non fumatori o ex fumatori leggeri, affetti da adenocarcinoma del polmone in termini di efficacia, sicurezza e profilo di eventi avversi.

L'end point dello studio IPASS (Iressa Pan-Asia Study), di fase III, multicentrico, in aperto, a gruppi paralleli, era la sopravvivenza libera da progressione di malattia. Gli end point secondari comprendevano la sopravvivenza totale, il tasso di risposta obiettiva, la qualità della vita, la riduzione dei sintomi, la sicurezza e gli eventi avversi.

I criteri di inclusione erano: età ≥ 18 anni, conferma istologica o citologica di cancro polmonare non a piccole cellule stadio IIIB o IV con caratteristiche istologiche di adenocarcinoma (incluso carcinoma broncoalveolare), non fumatori o ex-fumatori di modesta entità; nessuna pregressa chemioterapia, terapia biologica o immunologica.

I pazienti sono stati randomizzati, in rapporto 1:1, a ricevere gefitinib per os 250 mg/die o paclitaxel ev 200 mg/m² superficie corporea (somministrato in 3 ore, il primo giorno del ciclo) immediatamente seguito da carboplatino ev (alla dose calcolata per produrre una AUC di 5,0 o 6,0 mg/ml/min, somministrato in 15-60 minuti) in cicli di 1 volta ogni 3 settimane per 6 cicli.

Il trattamento è continuato fino alla progressione del tumore, allo sviluppo di effetti tossici non accettabili, alla richiesta da parte del paziente o del medico di interrompere il trattamento, fino ad eventuali gravi non conformità con il protocollo o fino al completamento di sei cicli di terapia.

Ai pazienti del gruppo gefitinib in cui si è evidenziata progressione tumorale è stata offerta la possibilità di passare al trattamento con carboplatino-paclitaxel o, se i pazienti rifiutavano oppure non erano ritenuti buoni candidati per tale trattamento, avevano la possibilità di ricevere un altro trattamento a discrezione del medico. Anche tra i pazienti in terapia con carboplatino-paclitaxel, un'ulteriore terapia dopo la progressione del tumore era a discrezione del medico.

La sopravvivenza libera da progressione è stata valutata dalla data di randomizzazione fino al più precoce segno di progressione di malattia secondo il “Response Evaluation Criteria in Solid Tumors” (RECIST) o morte per qualsiasi causa.

La sopravvivenza globale è stata valutata a partire dalla data di randomizzazione fino alla morte per qualsiasi causa.

La risposta tumorale è stata valutata ogni 6 settimane fino a progressione della malattia. La qualità di vita è stata valutata mediante il “Functional Assessment of Cancer Therapy–Lung (FACT–L) questionnaire” (da 0 a 136, con i punteggi più alti a indicare migliore qualità di vita) e il Trial Outcome Index (TOI, che è la somma del benessere fisico, funzionale, e del punteggio della sottoscala del FACT-L “lung-cancer subscale” [LCS]; da 0 a 84, con i punteggi più alti che indicano una migliore qualità di vita). Infine i sintomi sono stati valutati con la “lung-cancer subscale” (da 0 a 28, i punteggi più alti indicano meno sintomi).

Il questionario FACT-L è stato somministrato alla randomizzazione, alla settimana 1, ogni 3 settimane fino al giorno 127, ogni 6 settimane dal giorno 128 fino alla progressione di malattia e all'interruzione del farmaco in studio.

Miglioramento clinicamente rilevante è stato definito come un miglioramento ≥ 6 punti al FACT-L e TOI; o un miglioramento ≥ 2 punti alla LCS, con il punteggio più elevato mantenuto per almeno 21 giorni.

Da marzo 2006 a ottobre 2007, sono stati arruolati 1217 pazienti da 87 centri in Asia. I due gruppi erano ben equilibrati rispetto alle caratteristiche demografiche e di base. La durata media del trattamento è stata di 6,4 mesi (mediana 5.6) per il gefitinib e 3,4 mesi (mediana 4.1) per carboplatino+paclitaxel.

Il numero medio di cicli di trattamento nel gruppo carboplatino-paclitaxel è stato 6. Alla data di cut-off per la raccolta dei dati (aprile 2008), 24,5% dei pazienti del gruppo gefitinib continuavano a ricevere il trattamento in studio; tutti i pazienti nel gruppo carboplatino+paclitaxel avevano sospeso i farmaci.

Dopo l'interruzione del trattamento assegnato il 38,9% dei pazienti nel gruppo gefitinib ha ricevuto carboplatino-paclitaxel; il 39,5% dei pazienti nel gruppo carboplatino-paclitaxel ha ricevuto un inibitore della tirosin-chinasi di EGFR; il 10,5% dei pazienti nel gruppo gefitinib e il 14,0% di quelli carboplatino-paclitaxel hanno ricevuto altri trattamenti antineoplastici.

Il periodo medio di follow-up per l'analisi di sopravvivenza libera da progressione è stato 5,6 mesi. La mediana di sopravvivenza libera da progressione è stata 5,7 mesi nel gruppo gefitinib e 5,8 mesi nel carboplatino-paclitaxel.

Il tasso di sopravvivenza libera da progressione nei 12 mesi è stato 24,9% nel gruppo gefitinib e 6,7% nel gruppo carboplatino+paclitaxel; un totale di 950 pazienti hanno avuto progressione della malattia.

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario della non inferiorità ed ha dimostrato la superiorità di gefitinib rispetto al carboplatino-paclitaxel per la sopravvivenza libera da progressione di malattia (HR di progressione o morte 0.74; 95%, CI 0,65-0,85, $p < 0.001$).

La probabilità di libertà da progressione di malattia si è rivelata maggiore nei pazienti in terapia con carboplatino-paclitaxel nei primi 6 mesi e con gefitinib nei 16 mesi successivi.

I dati sulle mutazioni dell'EGFR erano disponibili per 437 pazienti (35,9%) di cui 261 (59,7%) sono risultati positivi per una mutazione.

La relazione tra il trattamento e la mutazione di EGFR è stata significativa in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia ($p < 0.001$), risultando significativamente maggiore nei pazienti in terapia con gefitinib rispetto a quelli in terapia con carboplatino-paclitaxel nel sottogruppo positivo per la mutazione di EGFR (HR 0,48; 0,36-0,64; $p < 0,001$) e significativamente minore nel sottogruppo negativo per la mutazione.

Il tasso di risposta obiettiva nella popolazione generale è stato significativamente maggiore con gefitinib rispetto a carboplatino-paclitaxel (43% vs 32,2%; OR=1,59, IC 95%, 1,25-2,01; $p < 0,001$) e numericamente o statisticamente maggiore con gefitinib in tutti i sottogruppi.

Il tasso di risposta obiettiva nel sottogruppo mutazione-positivo è stato 71,2% con gefitinib versus 47,3% con carboplatino-paclitaxel ($p < 0,001$) e nel sottogruppo negativo per la mutazione è stato 1,1% (un paziente) versus 23,5%, rispettivamente per il gruppo gefitinib vs carboplatino-paclitaxel ($p = 0,001$).

La sopravvivenza globale in questa analisi precoce (450 pazienti [37,0%] morti, con follow-up in corso) era simile tra i due gruppi nella popolazione generale (HR per la mortalità nel gruppo gefitinib 0,91, IC 95%, 0,76-1.10).

La sopravvivenza mediana è stata 18,6 mesi tra i pazienti trattati con gefitinib e 17,3 mesi tra i pazienti trattati con carboplatino-paclitaxel.

Un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo gefitinib rispetto al gruppo carboplatino-paclitaxel ha avuto un miglioramento clinicamente rilevante in termini di qualità di vita al questionario FACT-L (OR 1,34, 1,06-1,69; $p = 0.01$) e al punteggio TOI (OR 1.78; 1,40-2,26;

$p < 0,001$); i tassi di riduzione dei sintomi, valutata sulla base dei punteggi LCS, erano simili tra i pazienti dei due gruppi.

Gefitinib, rispetto al carboplatino-paclitaxel era associato ad un tasso inferiore di eventi avversi di grado 3 o 4 (28,7% vs 61,0%), di abbandoni della terapia per eventi avversi (6,9% vs 13,6%) e di aggiustamenti delle dosi a causa di effetti tossici (16,1% vs 35,2% per il carboplatino e 37,5% per il paclitaxel).

Eventi avversi che hanno determinato il decesso si sono verificati nel 3,8% dei pazienti trattati con gefitinib e nel 2,7% dei pazienti trattati con carboplatino+paclitaxel; eventi avversi gravi si sono verificati rispettivamente nel 16,3% e 15,6%; e eventi avversi gravi che hanno portato al ricovero nel 13,8% e 13,1% rispettivamente. L'incidenza di rash o di acne, diarrea, aumento delle transaminasi era significativamente più alta con gefitinib rispetto a carboplatino-paclitaxel; mentre quella di effetti neurotossici, nausea e vomito, ed effetti tossici ematologici è risultata significativamente superiore con carboplatino-paclitaxel. Malattie polmonari interstiziali (per esempio sindrome acuta da distress respiratorio, malattia polmonare interstiziale, polmonite) si sono verificate in 16 pazienti trattati con gefitinib (2,6%), 3 dei quali sono morti e in 8 pazienti trattati con carboplatino-paclitaxel (1,4%), uno dei quali è deceduto.

La terapia con gefitinib rispetto al carboplatino-paclitaxel prolunga la sopravvivenza libera da progressione di malattia, aumenta la percentuale di risposta obiettiva e migliora la qualità di vita in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule clinicamente selezionati.

La presenza di una mutazione di EGFR si è dimostrata un importante fattore prognostico predittivo di sopravvivenza libera da progressione di malattia e di risposta obiettiva al trattamento con gefitinib. Tutto ciò indica che i pazienti in cui si identifica una mutazione di EGFR possono beneficiare maggiormente della terapia in prima linea con gefitinib.

(*) Non ancora in commercio in Italia, è stato recentemente autorizzato a livello europeo. In USA, a causa della mancata efficacia come III linea nel NSCLC, gefitinib è sottoposto ad un piano di gestione del rischio che limita l'accesso al farmaco ai nuovi pazienti solo nel corso di sperimentazioni cliniche (FDA Public Health Advisory, June 17 2005).

Conflitto di interesse: lo studio è stato in parte finanziato da AstraZeneca. Gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: gefitinib, tumore polmonare non a piccole cellule, RCT.

Riferimento bibliografico

Mok TS et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 31: 947–57.

- Dispositivi medici in evidenza -

Effetti dell'impiego di differenti dispositivi per la somministrazione di chemioterapia intraperitoneale nel carcinoma ovarico avanzato

A cura delle Dott.sse Chiara Zoppellaro e Maria Cecilia Giron

Nel carcinoma ovarico avanzato la sopravvivenza è correlata all'esito del trattamento chirurgico e alla risposta alla chemioterapia a base di platino. Anche in caso di guarigione, la recidiva tumore in

cavità peritoneale si verifica nel 75% dei casi. Nel 2006 il Gynecologic Oncology Group (GOG; *Armstrong DK et al. N. Engl J Med* 2006; 354: 34-43) ha dimostrato che la somministrazione combinata della chemioterapia per via endovenosa (ch-IV) ed intraperitoneale (ch-IP) migliora significativamente il tempo di sopravvivenza senza peggioramento della malattia e la sopravvivenza totale rispetto al solo trattamento IV. La ch-IP presenta degli effetti collaterali tanto che solo il 42% delle pazienti completa la terapia, a differenza della ch-IV che viene portata a termine nell'83% dei casi. Tale differenza è dovuta principalmente a complicazioni causate dal catetere (*Walker JL Gynecol Oncol* 2006; 100:27-32). Scopo del presente studio è stato valutare: a) il tasso di complicanze in seguito alla somministrazione di ch-IP con l'impiego di due differenti dispositivi di rilascio tipo port; b) il tasso di completamento della terapia per ogni tipo di catetere port.

In questo studio retrospettivo sono state analizzate le cartelle cliniche di 85 pazienti ricoverate presso due centri di chirurgia della Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology University of Minnesota (Minneapolis, MN, USA), sottoposte ad impianto intraperitoneale di catetere tipo port per il trattamento di carcinoma dell'ovaio, o delle tube di Falloppio o di cancro primario peritoneale nel periodo gennaio 2006 – ottobre 2008. Sono state inserite nello studio anche pazienti sottoposte a citoriduzione in seguito a terapia adiuvante solo se un'ulteriore ch-IP era stata pianificata prima della chirurgia.

Sono stati valutati due tipi di catetere: a) port di titanio con punta del catetere fenestrata e di silicone (port-FNS; BardPort, Bard Access Systems, Salt Lake City, UT); b) a singolo canale di poliuretano di diametro 8 French con accesso venoso centrale (port-SC; PowerPort, Bard Access Systems, Salt Lake City, UT). Il posizionamento di questi è stato effettuato durante l'operazione chirurgica o la successiva radiologia interventistica seguendo il protocollo del GOG. Dalle cartelle cliniche sono stati estratti i seguenti dati: informazioni demografiche, patologie concomitanti, tipo di port, data di impianto, procedure intraoperatorie, cause di interruzione della ch-IP (definite come: a. dipendenti dal catetere; b. dovute alla chemioterapia; c. altro) e numero di cicli completati. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a chemioterapia standard secondo protocollo GOG 172 (giorno 1: paclitaxel 135 mg/m² per via IV; giorno 2: cisplatino 100 mg/m² per via IP; giorno 8: paclitaxel 60 mg/m² per via IP) ogni 21 gg. per 6 cicli.

Sono stati identificati 81 pazienti sottoposti a ch-IP con port-FNS (64%) e con port-SC (36%). Quattro soggetti sono stati esclusi per rifiuto alla terapia (n=2) o per trattamento e follow-up in altro ospedale (n=2). La scelta del dispositivo è avvenuta in base alle preferenze del chirurgo che ha effettuato l'impianto durante la citoriduzione del cancro (residuo tumorale <1 cm) nell'83% dei casi o successivamente (17%). I due gruppi presentano fattori di rischio simili, ma le pazienti con port-SC sono risultate più giovani, più volte sottoposte a chirurgia addominale e a successivo impianto. Il 44% delle pazienti ha completato la terapia IP prescritta, di queste 17 (59%) con port-SC e 19 (37%) con port FNS. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda numero di trattamenti IP, tipo di complicanze indotte dai port, effetti ematologici e tasso di interruzione della terapia. Sia nel gruppo port-FNS che in quello port-SC la principale causa di complicanze è stata la chemioterapia, evidenziata, rispettivamente, nel 40% (n=21) e 34% (n=10) dei casi.

Anche se questo studio retrospettivo è stato svolto su un piccolo campione di soggetti i risultati suggeriscono che le complicanze indotte da una ch-IP dipendono dal trattamento e non dal tipo di catetere impiegato.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: chemioterapia intraperitoneale, catetere port, carcinoma ovario.

Riferimento bibliografico

Ivy JJ et al. Outcomes associated with different intraperitoneal chemotherapy delivery systems in advanced ovarian carcinoma: a single institution's experience. *Gynecol Oncol.* 2009; 114: 420-3.

Filtri per vena cava OptEasa e TrapEase: un'esperienza monocentrica in 258 pazienti

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'uso di filtri per vena cava inferiore è raccomandato per la profilassi dell'embolismo polmonare quando sono controindicati la deambulazione precoce e l'uso di anticoagulanti in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica o con trauma multipli, con diagnosticata o sospetta trombosi venosa profonda, o in alcuni pazienti ad alto rischio in assenza di trombosi venosa profonda. Nonostante l'incidenza di complicazioni nel caso di filtri per vena cava permanenti sia bassa, la sicurezza a lungo termine, in particolare quando usati in pazienti con una lunga aspettativa di vita, desta preoccupazione. Pertanto, quando non è più necessaria la protezione meccanica dall'embolismo polmonare, l'opzione di rimuovere il filtro soddisfa un'importante necessità clinica.

Scopo di questo studio retrospettivo è stato confrontare l'efficacia clinica e la sicurezza di TrapEase, filtro per vena cava permanente, vs OptEase, permanente/rimuovibile e discutere il loro uso profilattico perioperatorio, soprattutto in pazienti chirurgici ad alto rischio e quelli con trauma multiplo.

Lo studio ha coinvolto 258 pazienti (160 femmine e 98 maschi; età media 62 anni, range 22-97) a cui tra il 2004 e il 2008 è stato posizionato TrapEase (n=30) o OptEase (n=228) per una delle seguenti indicazioni: profilassi dell'embolismo polmonare (92,6% dei casi), storia di embolismo polmonare/trombosi venosa profonda e controindicazione all'uso di anticoagulanti (3,9%), sviluppo di embolismo polmonare/trombosi venosa profonda nonostante un'adeguata terapia anticoagulante (3,9%). Per la profilassi di pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia spinale le indicazioni per il posizionamento dei filtri per vena cava sono state: chirurgia multisegmento (inclusa >5 livelli), più di 2 settimane di degenza, approccio combinato anteriore posteriore, estesa manipolazione di vasi addominali, anestesia per un tempo >8h o tumore concomitante. L'end point primario è stato la presenza di embolismo polmonare; end point secondari sono stati la difficoltà di posizionamento o di rimozione.

Il filtro per vena cava è stato inserito in posizione infrarenale attraverso la vena femorale destra (n=239) o sinistra (n=18) in 257 paziente; in 1 solo paziente, a causa della compressione esterna da parte dei linfonodi, la vena cava inferiore risultava ostruita ed il filtro è stato inserito in posizione soprarenale. In tutti i pazienti il diametro della vena cava era < 30 mm ed il filtro è stato posizionato con successo senza difficoltà. Non è stata osservata alcuna complicazione relativa alla procedura in nessun paziente.

La rimozione del filtro per la non più sussistenza del rischio di tromboembolismo venoso è stata programmata per un totale di 141 pazienti (61,8%) che aveva ricevuto OptEase. Tuttavia, in 17 pazienti la procedura, dopo venografia, non è stata eseguita per trombo sia nel filtro che nella vena cava, per trombosi della vena cava, per la presenza di cemento della vertebroplastica. In 115 pazienti dei 124 sottoposti alla procedura di rimozione, il filtro è stato rimosso con successo (92,7%) dopo, in media, 11 giorni (range 4-23). In 87 (38,1%) pazienti che aveva ricevuto OptEase il filtro è stato mantenuto in posizione a causa del persistente rischio di tromboembolismo venoso o per la presenza di neoplasie, obesità patologica o per paraplegia. Nel complesso il filtro è stato rimosso nel 50,4% dei casi.

Un totale di 66 pazienti (25,5%) è stato sottoposto a tomografia toracica o polmonare e in 6 casi sono stati riscontrati segni clinici di embolismo polmonare; in nessun caso l'embolismo polmonare

era sintomatico. In uno di questi pazienti la venografia effettuata prima della rimozione del filtro aveva mostrato la presenza di una occlusione bilaterale della vena iliaca poi confermata dalla tomografia. In nessuno dei pazienti sono stati riscontrati trombosi al sito di accesso, migrazione o rottura del filtro.

In conclusione, i filtri per vena cava Optease e TrapEase sono dispositivi sicuri ed efficaci per la profilassi dell'embolismo polmonare e per il trattamento del tromboembolismo venoso; in particolare, OptEase offre la possibilità di essere utilizzato, quando necessario, come filtro permanente.

Gli autori, sottolineando che il limite principale di OptEase come filtro rimovibile è la necessità di una pronta rimozione, evidenziano che l'aumento del numero di rimozioni con successo potrebbe portare ad un uso sempre più comune dei filtri per vena cava. In quest'ottica è possibile che l'uso dei filtri permanenti venga, nel tempo, completamente abbandonato. Tuttavia, prima di poter arrivare ad una conclusione definitiva sono necessari ulteriori studi a lungo termine e su larga scala.

Parole chiave: filtri per vena cava; OptEase/TrapEase; tromboembolismo venoso.

Riferimento bibliografico

Onat L et al. OptEase and TrapEase vena cava filters: a single-center experience in 258 patients. Cardiovasc Intervent Radiol. 2009; 32: 992-7.

Effetto di diverse strategie di reimpianto sull'espansione di stent medicati posizionati per trattare la restenosi di stent metallici

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Circa il 20% degli stent metallici (bare-metal stent, BMS) impiantati va incontro a restenosi, per cui si rende necessario posizionare uno stent medicato (drug-eluting stent, DES). Tuttavia, il tasso di recidiva ad 1 anno può raggiungere il 25%. Alcuni studi hanno evidenziato che il fallimento degli stent è da attribuire ad una riduzione dell'espansione.

Questo studio ha utilizzato l'analisi volumetrica tramite ecografia intravascolare (Intravascular Ultrasound, IVUS) per confrontare i risultati in acuto di 3 comuni strategie di intervento nei casi di impianto di DES per trattare la restenosi di BMS: 1) reimpianto di stent diretto senza pre-dilatazione; 2) reimpianto di stent preceduto da pre-dilatazione non aggressiva a pressione bassa (<8 atm) effettuata con un palloncino regolare di diametro inferiore e 3) reimpianto di stent preceduto da pre-dilatazione a pressione elevata (>12 atm) con palloncino semicompliant di diametro uguale o superiore a quello del BMS originale.

Un totale di 81 pazienti sintomatici con 85 lesioni di restenosi di BMS a livello coronarico è stato sottoposto a valutazioni tramite IVUS prima e dopo l'intervento. La scelta della tecnica e della dimensione del dispositivo è stata guidata dai risultati angiografici, a discrezione dell'operatore, così come la scelta dello stent ad eluizione di sirolimus (Cypher) o di paclitaxel (Taxus).

Le valutazioni tramite IVUS sono state effettuate all'inizio della procedura (pre-intervento) ed alla fine (post-intervento) quando, in base al giudizio dell'operatore, era stato raggiunto un risultato angiografico ottimale (definito come stenosi residua <10%).

Se la valutazione IVUS post-intervento mostrava che l'area minima dello stent (minimum stent area, MSA) era <5 mm² (un comune criterio per identificare la sottoespansione dello stent), veniva raccomandata una post-dilatazione aggiuntiva, che altrimenti veniva sconsigliata.

La percentuale di stenosi del diametro è stata calcolata in base al diametro minimo del lume e al diametro medio del lume di riferimento, rappresentato dal segmento adiacente dell'arteria

coronarica lungo 10 mm, prossimale e distale ai margini della lesione. La lunghezza della lesione è stata misurata da margine a margine.

Inoltre, è stato valutato anche lo slittamento del palloncino durante la pre-dilatazione (definita come il movimento in avanti o indietro del palloncino per almeno metà della sua lunghezza) e le dissezioni dopo pre-dilatazione oppure reimpianto diretto di stent che ha richiesto l'utilizzo di un DES extra (non programmato).

Sono stati ottenuti i risultati dell'IVUS di alta qualità pre- e post-intervento nel 94% delle lesioni di restenosi di BMS (80 lesioni in 76 pazienti; età media $62,3 \pm 10,1$ anni; 27,6% donne). Su 80 lesioni, 30 sono state trattate con impianto diretto di DES (gruppo 1), 16 con reimpianto di stent preceduto da pre-dilatazione a pressione bassa (gruppo 2) e 34 con reimpianto di stent preceduto da pre-dilatazione a pressione elevata (gruppo 3).

Nei 3 gruppi le caratteristiche cliniche e delle lesioni di base erano simili, anche se nei gruppi 2 e 3 un numero maggiore di pazienti era affetto da diabete mellito rispetto al gruppo 1. Inoltre, nel gruppo 1, le lesioni di restenosi all'interno dello stent erano più spesso focali ($p=0,028$) e tendevano ad essere prossimali ($p=0,23$). Inoltre, nei gruppi 2 e 3, le lesioni erano di grado più severo rispetto al gruppo 1. Nel 31% di tutte le lesioni esaminate, l'MSA pre-intervento era $<5 \text{ mm}^2$. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi in studio (26,7% nel gruppo 1 vs 25% nel gruppo 2 vs 38,2% nel gruppo 3; $p=0,51$).

In 8 casi nell'ambito del gruppo 3 (23,5%) è stata effettuata una pre-dilatazione con un palloncino di diametro superiore a quello originale del BMS. Lo slittamento del palloncino è stato osservato nel 23,5% del gruppo 3 vs 12,5% del gruppo 2 ($p=0,47$), mentre un DES extra è stato impiantato in 3 lesioni nel gruppo 3 (8,8%) vs 0 nel gruppo 2 e 1 nel gruppo 1 (3,3%; $p=0,36$).

Rispetto agli altri 2 gruppi, nel gruppo 2 il reimpianto dello stent è stato effettuato più spesso con Cypher.

I gruppi in studio non differivano per quanto riguarda la stenosi residua del diametro angiografico ($2,4\% \pm 13,6\%$ nel gruppo 1 vs $8,7\% \pm 21,7\%$ nel gruppo 2 vs $3,6\% \pm 11,7\%$ nel gruppo 3; $p=0,40$) o il diametro minimo finale del lume ($2,7 \pm 0,5$ vs $2,4 \pm 0,6$ vs $2,7 \pm 0,5$ mm, rispettivamente, nei gruppi 1, 2 e 3; $p=0,14$).

A differenza dei riscontri angiografici che sono risultati simili tra i 3 gruppi, l'IVUS ha evidenziato che, nel gruppo 3, il volume dello stent post-intervento, l'MSA e il diametro minimo dello stent erano statisticamente superiori rispetto agli altri 2 gruppi. Tali risultati erano confermati anche nel sottogruppo di lesioni con un MSA pre-intervento $<5 \text{ mm}^2$. Anche la percentuale di espansione dello stent risultava superiore nel gruppo 3. Un MSA post-intervento $<5 \text{ mm}^2$ è stato osservato soltanto in 3 lesioni nel gruppo 3 (8,8%) vs 14 lesioni nel gruppo 1 (46,7%) e 11 nel gruppo 2 (68,8%; $p < 0,001$).

In tutti e tre i gruppi, durante la procedura risultava diminuito il volume dell'iperplasia intimale, mentre il volume di BMS aumentava in misura statisticamente significativa. Sebbene la riduzione dell'iperplasia intimale fosse simile in tutti e tre i gruppi, sia il volume di BMS sia quello del lume risultava aumentato maggiormente nel gruppo 3.

Complessivamente, è stata osservata una correlazione moderata, ma statisticamente significativa, tra il diametro minimo dello stent post-intervento riscontrato all'IVUS e il diametro minimo del lume rilevato all'angiografia ($p < 0,001$). Tuttavia, non è stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa tra i risultati di IVUS e angiografici nelle lesioni con un MSA post-intervento $<5 \text{ mm}^2$ ($p=0,37$).

Dopo aggiustamento, gli unici fattori predittivi indipendenti di MSA post-intervento includevano la pre-dilatazione ad alta pressione ($p < 0,001$) e l'MSA pre-intervento ($p=0,002$). Inoltre, la pre-dilatazione ad alta pressione era associata in modo indipendente ad una minore frequenza di sottoespansione dello stent post-intervento, definita come MSA $<5 \text{ mm}^2$ (OR 0,11; CI 95% 0,03-0,38; $p < 0,001$).

I risultati di questo studio indicano che, su 3 diverse strategie di trattamento della restenosi di BMS, la più efficace risulta essere la pre-dilatazione ad alta pressione effettuata prima dell'impianto di DES. Al contrario, l'impianto diretto di DES (senza pre-dilatazione) e la pre-dilatazione a bassa pressione e con un palloncino di dimensioni inferiori spesso determinano una sottoespansione di DES. Inoltre, l'angiografia ha una capacità limitata di rilevare la sottoespansione dello stent.

È stato ben stabilito che, una volta che la restenosi di BMS è stata trattata con DES, i fattori predittivi di recidiva (diabete mellito, lunghezza della lesione e dimensione del vaso target) sono correlati alla sottoespansione dello stent.

In questo studio, nel 30% di tutti i target osservati, è stata osservata una sottoespansione acuta di DES, non rilevabile angiograficamente e definita come MSA $<5 \text{ mm}^2$. In diversi studi precedenti (Fujii K et al. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 995-8; Fujii K et al. *Circulation* 2004; 109: 1085-8; Okabe T et al. *Am J Cardiol* 2007; 100: 615-20), è stato chiaramente dimostrato che un MSA finale $<5 \text{ mm}^2$ è l'unico parametro rilevato da IVUS maggiormente associato a trombosi dello stent e a recidiva dopo impianto di DES, sia nelle lesioni di nuova insorgenza sia nelle restenosi di BMS.

Nel presente studio, la sottoespansione dello stent risultava minimizzata effettuando una pre-dilatazione a pressione elevata. Utilizzando tale procedura, si potrebbe evitare la necessità di una strategia post-intervento, spesso aggressiva, che potrebbe danneggiare la struttura del polimero del DES e determinare una recidiva della restenosi.

In questo studio, pur non essendo randomizzato, gli outcome sono stati attentamente corretti per le variabili basali. Inoltre, la valutazione è stata basata non su outcome clinici, ma su riscontri rilevati tramite un'indagine strumentale, l'ecografia intravascolare (IVUS).

I risultati di questo studio indicano che, nel trattamento della restenosi di stent metallici, l'impianto di DES è associato ad una sottoespansione dello stent che può essere minimizzata grazie alla pre-dilatazione ad alta pressione effettuata prima dell'impianto di DES.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: stent medicati/metallici, restenosi, ecografia intravascolare.

Riferimento bibliografico

Kalińczuk L et al. Impact of different re-stenting strategies on expansion of a drug-eluting stent implanted to treat bare-metal stent restenosis. *American Journal of Cardiology* 2009; 104: 531-7.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311

sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO
della SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

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:	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Chiara Zoppellaro (Università di Padova)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: 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), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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