



## Newsletter numero 97 del 15.03.2012

**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

- Everolimus nel cancro della mammella ER-positivo in stadio avanzato: risultati dello studio BOLERO-2 (*Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2*)
- Prescrizione inappropriata per gli anziani, un' epidemia moderna?
- *Craving* per oppioidi in pazienti con dolore cronico: uno studio longitudinale degli *outcome*
- Efficacia di un programma educativo multidimensionale nel ridurre la prescrizione antibiotica da parte dei medici di medicina generale: un trial controllato e randomizzato
- Effetto dell'aspirina su esiti vascolari e non vascolari: una meta-analisi di RCT
- Comparazione degli effetti di aliskiren\*+valsartan vs valsartan in monoterapia in pazienti con ipertensione di stadio II
- Effetti cardiaci e cognitivi a lungo termine dopo esposizione prenatale a chemioterapia in bambini di età  $\geq 18$  mesi: uno studio osservazionale
- Insulina glargine e rischio di cancro: uno studio di coorte dal database del Servizio Sanitario Nazionale francese
- Comportamento suicidario e gravi disturbi neuropsichiatrici dopo terapia con farmaci glucocorticoidi nelle cure primarie

**Everolimus nel cancro della mammella ER-positivo in stadio avanzato: risultati dello studio BOLERO-2 (Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2)**

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La terapia endocrina rappresenta una pietra miliare nel trattamento delle pazienti con cancro della mammella positivo ai recettori per gli ormoni (HR) in stadio avanzato. Nelle pazienti in post-menopausa, gli inibitori dell'aromatasi, come letrozolo o anastrozolo, rappresentano i farmaci di prima scelta. Sfortunatamente, però, non tutte le pazienti rispondono alla terapia endocrina di prima scelta per l'instaurarsi di fenomeni di resistenza. Farmaci di seconda scelta includono altri inibitori dell'aromatasi (steroidi e non) e antagonisti del recettore per gli estrogeni (ER) come fulvestrant e tamoxifene.

E' stato ipotizzato che alla base della resistenza endocrina vi possa essere un'alterazione della via di trasduzione del segnale della fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K)/AKT/mTOR. Vi è, infatti, una stretta correlazione tra il *pathway* di mTOR e la trasduzione del segnale mediata da ER. Un substrato del complesso 1 di mTOR (mTORC1), denominato S6 chinasi 1, fosforila il dominio 1 di ER che è responsabile dell'attivazione del recettore ligando-indipendente.

Everolimus è un derivato del sirolimus (formalmente chiamato rapamicina) che inibisce la proteina mTOR attraverso il legame con il sito allosterico mTORC1. Nei modelli pre-clinici l'uso di everolimus in combinazione con gli inibitori dell'aromatasi si è dimostrato efficace nell'inibizione sinergica della proliferazione cellulare e nell'induzione dell'apoptosi. In studi randomizzati di fase II è stato comparato everolimus più letrozolo con letrozolo da solo in pazienti con recente diagnosi di cancro della mammella ER-positivo, e la risposta è stata superiore per l'associazione farmacologica che per letrozolo da solo.

Lo studio clinico di fase III di seguito presentato ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'associazione everolimus più exemestano (inibitore steroideo delle aromatasi) in pazienti affette da cancro della mammella HR-positivo refrattario agli inibitori dell'aromatasi non steroidi.

Lo studio clinico, randomizzato, internazionale, in doppio cieco e di fase III è stato condotto dal giugno 2009 al gennaio 2011 presso 189 Centri di 24 Paesi differenti, dove sono state arruolate pazienti in post-menopausa affette da cancro avanzato della mammella ER-positivo (*human epidermal growth factor receptor type 2, HER2*) e refrattario a precedenti trattamenti con letrozolo o anastrozolo. Le pazienti sono state incluse, anche se avevano in precedenza assunto altri trattamenti endocrini antitumorali ed un singolo ciclo di chemioterapia per la fase avanzata della patologia. Le pazienti dovevano avere almeno una lesione evidente o in alternativa lesioni ossee principalmente litiche. Lo stato delle pazienti, valutato mediante la scala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), doveva essere  $\leq 2^*$  con funzioni organiche e valori ematologici adeguati. I criteri di esclusione prevedevano pazienti con storia progressiva di metastasi cerebrale e precedenti trattamenti con exemestano o inibitori di mTOR. Le pazienti sono state randomizzate in rapporto 2:1 a ricevere everolimus per via orale alla dose di 10 mg/die o placebo, entrambi in associazione con exemestano 25 mg/die. La randomizzazione è stata eseguita stratificando in base alla presenza di metastasi viscerali e precedente sensibilità alla terapia endocrina. Quest'ultima è stata definita come almeno 24 mesi di terapia endocrina prima di una recidiva o risposta o stabilizzazione per almeno 24 settimane di terapia endocrina per la malattia in fase avanzata.

L'*end point* primario ha riguardato la sopravvivenza libera da progressione, mentre gli *end point* secondari la sopravvivenza complessiva, il tasso di risposta complessiva, il beneficio clinico, il tempo che ha portato ad un peggioramento della condizione clinica della paziente secondo l'ECOG, la sicurezza e la qualità di vita, mediante l'uso del questionario QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-life core questionnaire*) e il modulo QLQ-BR23 per il cancro alla mammella. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia, all'insorgenza di un livello di tossicità inaccettabile o alla revoca del consenso. Nel caso di insorgenza di eventi avversi, il protocollo riportava informazioni dettagliate per l'interruzione della terapia o per la riduzione del dosaggio dell'everolimus e placebo. In alcuni casi, sono state consentite due riduzioni del dosaggio di everolimus e placebo: una prima riduzione a 5 mg/die e una successiva a 5 mg per ogni altro giorno. La

valutazione dello stato della malattia è stata effettuata mediante tomografia computerizzata o risonanza magnetica del torace, addome, pelvi, sia al basale che ogni sei settimane fino alla progressione della malattia.

Per l'analisi finale, erano necessari 528 casi di sopravvivenza libera da progressione per calcolare un *hazard ratio* (HR) di 0,74 con una potenza del 90% (*long-rank test*) e un livello di significatività del 2,5%. E' stata prevista, inoltre, una sopravvivenza libera da progressione media di 3,7 mesi nel gruppo di controllo, 18 mesi nel gruppo di reclutamento, una perdita al *follow-up* del 10% e 705 pazienti randomizzati. Al raggiungimento del 60% circa dei casi di sopravvivenza libera da progressione (n=359) si richiedeva un'analisi ad interim.

Un totale di 724 donne sono state randomizzate a ricevere everolimus più exemestano (n=485) o placebo più exemestano (n=239). L'età media era di 62 anni, il 56% aveva un coinvolgimento viscerale e il 76% metastasi ossee. Il 69% delle pazienti aveva lesioni evidenti, mentre le rimanenti pazienti avevano almeno una lesione ossea prevalentemente litica. Il 36% delle pazienti aveva metastasi in almeno tre organi. Tutte le pazienti avevano neoplasie con positività per ER ma negatività per HER-2. Precedenti terapie riguardavano letrozolo o anastrozolo (100%), tamoxifene (48%), fulvestrant (16%) e chemioterapia (68%), con una media di tre terapie. Ad ogni modo, la terapia più recente prima della randomizzazione era stata, nel 74% delle pazienti, con letrozolo o anastrozolo. Secondo la definizione del protocollo l'84% dei pazienti aveva una pregressa sensibilità alla terapia endocrina.

Alla fine del periodo preso in esame, 296 pazienti erano ancora in corso di trattamento: 227 (47%) nel gruppo trattato con everolimus più exemestano e 69 (29%) nel gruppo trattato con placebo più exemestano. La durata media dell'esposizione all'everolimus era di 14,6 settimane rispetto alle 12,0 settimane di esposizione al placebo; la durata media dell'esposizione all'exemestano era di 17,4 settimane nel gruppo trattato anche con everolimus e di 12,0 settimane nel gruppo trattato anche con placebo. La causa più frequente di sospensione del trattamento è stata la progressione della malattia (37% nel gruppo everolimus+exemestano e il 66% nel gruppo placebo+exemestano).

Reazioni avverse gravi si sono manifestate in circa il 23% delle pazienti in terapia di associazione (di cui l'11% attribuite al trattamento in studio) e nel 12% delle pazienti in terapia con il solo exemestano. Una percentuale maggiore di pazienti ha interrotto l'assunzione di everolimus nel gruppo in terapia combinata rispetto alla sospensione di placebo nel gruppo di controllo, sia per insorgenza di reazioni avverse (19% vs 4%) che per ritiro del consenso (5% vs 2%). Anche l'interruzione dell'exemestano si è avuta per reazioni avverse nel 7% vs 3% e per ritiro del consenso nel 7% vs 2%. Nel gruppo trattato con l'associazione everolimus+exemestano sono state riportate, durante il trattamento o nei 28 giorni dopo la fine del trattamento, sette decessi associate all'insorgenza di reazioni avverse (1%): due decessi per sepsi e uno rispettivamente per polmonite, emorragia, cause cerebrovascolari, problemi renali e suicidio. Nel gruppo di pazienti trattati con exemestano da solo si è, invece, verificato un solo caso di decesso per polmonite (<1%). Le reazioni avverse più comuni di grado 3 e 4 sono state: stomatiti (8% nel gruppo trattato vs 1% nel gruppo controllo), anemia (6% vs <1%), dispnea (4% vs <1%), iperglicemia (4% vs <1%), fatica (4% vs 1%) e polmonite (3% vs 0%). Non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di tempo di peggioramento della condizione clinica della paziente secondo l'ECOG e della qualità di vita (≥5%).

La sopravvivenza libera da progressione è stata di 6,9 mesi per everolimus più exemestano rispetto a 2,8 mesi per placebo più exemestano (HR=0,43; IC 95%: 0,35 a 0,54; p<0,001). Il tasso di risposta è stato del 9,5% per la terapia di associazione e 0,4% per l'exemestano da solo (p<0,001). I risultati riguardanti la sopravvivenza complessiva non sono stati sufficienti per l'analisi ad interim, con un totale di 83 morti: 10,7% nel gruppo delle pazienti con il trattamento in studio e 13,0% nel gruppo delle pazienti trattate solamente con exemestano.

La terapia con everolimus più exemestano è stata associata ad una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto all'exemestano in monoterapia. Le reazioni avverse osservate con everolimus più exemestano sono in linea con quanto riportato per everolimus in associazione con altri analoghi della rapamicina e includevano stomatiti, fatica, astenia, diarrea, tosse, iperglicemia e piresia. Nello studio in questione, un'alta percentuale di pazienti ha sospeso il trattamento con everolimus per mancanza di tollerabilità. Una durata più lunga del trattamento con la terapia di associazione potrebbe aver contribuito all'alto tasso di interruzione. Pertanto,

gli autori ritengono che siano necessari un più accurato monitoraggio delle pazienti ed una maggiore consapevolezza da parte dei medici riguardo al profilo di tollerabilità dell'everolimus.

Lo studio BOLERO-2 ha dimostrato che l'associazione everolimus più exemestano migliora in maniera significativa la sopravvivenza libera da progressione nelle pazienti affette da cancro avanzato della mammella HR-positivo e precedentemente trattate con inibitori dell'aromatasi non steroidei con una media rispettivamente di 6,9 e 2,8 mesi, corrispondente ad una riduzione del 57% dell'HR.

I benefici derivanti dalla combinazione everolimus più terapia endocrina devono essere adeguatamente soppesati soprattutto tenuto conto del profilo di sicurezza dell'everolimus. Il vantaggio potenziale dell'everolimus nel migliorare la sopravvivenza delle pazienti affette da cancro avanzato della mammella HR-positivo non è ancora del tutto noto.

**Parole chiave:** everolimus+exemestano, cancro della mammella HR-positivo in fase avanzata, RCT.

**Conflitti d'interesse:** Lo studio BOLERO-2 è stato sponsorizzato da Novartis.

**Riferimento bibliografico:**

Baselga J et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520-9.

**Note:**

\* La scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è una scala che va da 0 a 5, in cui 0 indica che la paziente è attiva, 1 che non è in grado di svolgere attività impegnative ma può ancora svolgere lavori di natura leggera o sedentaria, 2 che è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.

**Prescrizione inappropriata per gli anziani, un' epidemia moderna?**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

La farmacoterapia moderna può essere considerata una spada a doppio taglio. Infatti, mentre la commercializzazione di molti farmaci ha prolungato la vita media, migliorandone anche la qualità, ha tuttavia esposto i pazienti ad un sempre maggior rischio di sviluppo di reazioni avverse (*Adverse Drug Reaction, ADR*).

Il rischio di ADRs aumenta con il numero di farmaci assunti ed è noto che la popolazione anziana, con una più alta prevalenza di polipatologie, consuma regolarmente un elevato e sostanziale numero di farmaci. In Norvegia, nel 2008, persone  $\geq 70$  anni rappresentavano circa il 15% della popolazione totale, ma hanno ricevuto il 35% delle prescrizioni totali erogate. Gli anziani spesso quindi assumono regolarmente un elevato numero di farmaci e sono particolarmente a rischio di ADR legate ai loro effetti collaterali e alle interazioni.

Descrivere la prevalenza ed evidenziare i fattori predittivi per l'uso di farmaci potenzialmente inappropriati in pazienti anziani non ospedalizzati in Norvegia.

È stato condotto un'indagine trasversale retrospettiva farmaco-epidemiologica sulla base dei dati del database di prescrizione norvegese (NorPD), una banca dati nazionale istituita nel 2004, contenente tutti i dati di prescrizione medica per i pazienti ambulatoriali e provenienti da tutte le farmacie norvegesi. Sono state incluse tutte le prescrizioni dei medici dispensate dalle farmacie per i pazienti anziani di età  $\geq 70$  anni nel 2008, per un totale di 11.491.065 prescrizioni da 24.540 medici per 445.900 individui (88,3% della popolazione norvegese in questa fascia di età; 58,9% donne). È stato applicato un elenco di criteri di inappropriata farmacologica per gli anziani [*Norwegian General Practice (NORGEP) criteria*; *Scand J Prim Health Care* 27(3):153-159, 2009] per determinare la prevalenza dei farmaci potenzialmente inappropriati (PIM) e un modello di regressione logistica multipla per identificare i fattori predittivi.

La lista NORGEP, sviluppata per la medicina di base, è costituita da un elenco di criteri espliciti per l'inappropriatezza farmacologica, composta da 36 sentenze, tra cui 21 relative a singoli farmaci e 15 combinazioni farmaco-farmaco. La lista si basa in parte su quella americana di Beers, adattata al mercato farmaceutico norvegese. È stato sviluppato uno software specifico per estrarre le prescrizioni rilevanti. Per ogni paziente, il programma ha aggregato le prescrizioni sinonime e calcolato sia la quantità totale del farmaco assunto per ciascuna sostanza sia il periodo coperto dalle prescrizioni. Relativamente alle sostanze della lista NORGEP, tutte le dispensazioni dello stesso farmaco (codice ATC) durante tutto l'anno sono state aggregate e considerate singolarmente. In questo modo, dispensazioni diverse dello stesso farmaco o della stessa associazione di farmaci ad una persona è stata considerata come singolo PIM.

Il numero medio di prescrizioni per ciascun individuo era pari a 18 (Interquartile range, IQR 10, 30, range 1-654), mentre quello di differenti farmaci prescritti era pari a 7 (IQR 4, 10, range 1-45). Uno su cinque pazienti ha ricevuto più di 10 diversi farmaci con codice ATC. Il 5% degli anziani ha avuto 67 o più prescrizioni registrate in 1 anno. Secondo i criteri NORGEP, 155.341 persone di età  $\geq 70$  anni [34,8% della popolazione in studio (99% IC 34,7-35,0)] ha ricevuto uno o più PIM, 64.331 (14% della popolazione in studio) ha ricevuto 2 o più PIM e 3.360 persone (0,8%) hanno ricevuto 5 o più PIM, con un massimo di 12 differenti indicatori che si riferiscono ad una persona. Il numero totale di visite è stato pari a 259.653. Più della metà di PIM in questa indagine (59,9%) sono derivati dai criteri associati alle sostanze psicoattive, che hanno interessato 107.725 persone (24,2%).

Circa il 7% dei pazienti anziani utilizza farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) contemporaneamente ad ACE inibitori o sartani, una combinazione che è associata ad un aumentato rischio di insufficienza renale farmaco-indotta. Un altro 7% utilizza FANS contemporaneamente a diuretici, interazione che provoca la riduzione dell'effetto diuretico. Tra i 62.987 pazienti che assumevano FANS + diuretici o FANS + ACE inibitori o sartani, 20.244 (32,1%) rispondevano ad entrambi i criteri.

Altri 6 indicatori della lista NORGEP riflettono l'inappropriato uso di farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamento. Dai dati raccolti, 22.838 (5,1%) pazienti ricadono in almeno uno dei criteri, 1.800 (0,4%) in due criteri e 424 (0,1%) pazienti sono stati contemporaneamente esposti a 3 o più combinazioni di farmaci, ciascuna delle quali aumenta il rischio di sanguinamento.

La prevalenza di PIM tra le donne era del 39,3% e tra i maschi del 28,5%. In seguito all'analisi bivariata tra genere e PIM, è stata rivelata una differenza significativa tra i sessi, con le donne che hanno presentato un più alto rischio di PIM (OR 1,62, 99% IC 1,60-1,65). Il rapporto è rimasto invariato dopo l'analisi multivariata (OR 1,60, 99% IC 1,58-1,64) ed è stato inoltre osservato un incremento dell'OR delle donne verso gli uomini circa la prescrizione non appropriata di sostanze psicoattive (OR 1,90, 99% IC 1,86-1,93).

Il rischio di ricevere PIM è aumentato, per poi diminuire con l'età dei pazienti, con un aumento di OR pari a 1,33 (99% IC 1,29-1,36) per gli anziani di età tra 80-84 anni e, successivamente, scende a 1,16 (1,06-1,28) per il gruppo di età  $\geq 95$  anni. La stessa tendenza è stata rilevata nell'analisi multivariata, ma l'effetto dell'età era ridotto. Il rischio di PIM è aumentato con il numero crescente di medici coinvolti nella prescrizione (OR 3,54, 99% IC 3,45-3,62 per quelli del gruppo con  $\geq 5$  prescrittori rispetto a quelli con 1-2 medici), così anche nell'analisi multivariata (OR 3,52, 99% IC 3,44-3,60).

Circa un terzo degli anziani norvegesi non ospedalizzati è stato esposto a farmaci potenzialmente inappropriati nel 2008. Dato l'elevato numero di pazienti nello studio, i risultati sono robusti, con un stretto intervallo di confidenza. In uno studio di registrazione come questo, il problema del *recall bias* è eliminato. Dall'analisi dei dati è emerso che le donne anziane sono particolarmente a rischio di PIM. La notevole quantità di farmaci potenzialmente dannosi per gli anziani porta in primo piano la questione se ciò che è utile per la malattia lo sia necessariamente per il paziente. Le linee guida per la singola malattia, che attualmente prevalgono, potrebbero non essere sempre i migliori strumenti decisionali adatti per la prescrizione, specialmente nel caso di pazienti anziani con polipatologie. Vi è la necessità di nuovi strumenti di valutazione globale per la prescrizione, che tengano in considerazione la situazione complessa di ogni individuo.

Circa uno su tre pazienti norvegesi  $\geq 70$  anni non ospedalizzati sono stati esposti a farmaci

potenzialmente inappropriati nel 2008. Circa un quinto della popolazione in studio ha assunto più di 10 farmaci diversi, i due terzi sono stati esposti ad almeno un farmaco inappropriato. Le donne anziane erano particolarmente a rischio di danni collegati ai farmaci, in particolare dall'uso di sostanze psicoattive. Questo studio dimostra la necessità di una maggiore attenzione sui rischi connessi alla politerapia.

Ulteriori ricerche sono necessarie per esplorare il significato clinico di questo notevole livello di consumo di farmaci potenzialmente inappropriati, tra cui le differenze di genere evidenziate in questo studio

**Parole chiave:** anziani, appropriatezza prescrittiva, studio osservazionale

#### Riferimento bibliografico

Nyborg G et al. Inappropriate prescribing for the elderly-a modern epidemic? Eur J Clin Pharmacol. DOI 10.1007/s00228-012-1223-8, Epub ahead of print Feb 15, 2012.

### **Craving per oppioidi in pazienti con dolore cronico: uno studio longitudinale degli outcome**

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Il *craving* è stato descritto come l'urgenza o il forte desiderio di assumere sostanze psicoattive come droghe, alcol o tabacco. Può essere considerato una reazione psicologica, con un substrato fisiologico, mirata a evitare le sensazioni negative associate all'astinenza, come disforia, ansia e anedonia. La valutazione del *craving*, i tentativi di porvi fine e di aiutare i pazienti a farvi fronte sono importanti nel trattamento delle dipendenze e nella prevenzione delle ricadute. Pochi studi si sono focalizzati su soggetti con dolore cronico trattati con oppioidi per capire se sperimentino *craving* per i farmaci che stanno assumendo, se questo possa essere influenzato da stimoli condizionati contestuali o se c'è una relazione fra *craving* e *compliance* alla terapia. Il *craving* in questi soggetti è stato associato ad un'elevata percentuale di abuso di oppioidi, ma nella pratica clinica è spesso difficile distinguere se un paziente è dipendente o se la sua *compliance* alla terapia è scarsa. Inoltre non è chiaro fino a che punto il *craving* sia indicativo della dipendenza da terapia con oppioidi, in quanto è stato riportato anche in assenza di quest'ultima.

Caratterizzare il *craving* di pazienti con dolore cronico in terapia con oppioidi e valutare la relazione fra gli interventi per migliorare la *compliance* alla terapia, i resoconti del *craving* e l'abuso di oppioidi.

Per il presente studio di coorte, descrittivo, prospettico, longitudinale, i dati sono stati raccolti in soggetti arruolati per un RCT riguardante un intervento comportamentale per migliorare la *compliance* agli oppioidi. Lo studio è durato 6 mesi e sono stati arruolati 62 pazienti con dolore cronico non oncologico in una clinica specializzata nel trattamento del dolore, *Pain Management Center of Brigham and Women's Hospital* (Boston, MA). I criteri di inclusione sono stati: dolore alla schiena o al collo con o senza sintomi radicolari della durata >6 mesi; un punteggio medio  $\geq$  4 in una scala del dolore da 0 a 10 durante trattamento; terapia con oppioidi da più di 6 mesi. Sono stati esclusi pazienti con: diagnosi di neoplasia o altra patologia maligna, osteomielite acuta o patologia ossea acuta; diagnosi attuale o precedente al DSM-IV di schizofrenia, disturbo delirante, psicotico o dissociativo; attuale dipendenza da sostanze o abuso di ogni genere nell'anno precedente (pazienti che all'arruolamento erano positivi al *Mini International Neuropsychiatric Interview* [M.I.N.I. versione 5.0] e/o che rispondevano ai criteri dell'*American Academy of Pain Medicine* (AAPM) e dell'*American Society of Addiction Medicine* [ASAM] per la dipendenza da oppioidi assunti in terapia)\*.

I pazienti sono stati valutati da 1 fra 5 medici esperti in terapia del dolore; la valutazione comprendeva anamnesi, esame obiettivo, una revisione degli esami radiologici, l'accertamento dell'appropriatezza del tipo e della dose di oppioide assunta e, se necessario, sono state fatte

modifiche terapeutiche prima dell'arruolamento. Tutti i soggetti hanno continuato ad assumere lo stesso oppioide a dose stabile e gli altri farmaci adiuvanti per tutta la durata dello studio. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi: sperimentale ad alto rischio (*High Risk Experimental: HRE; n=21*), di controllo ad alto rischio (*High Risk Control: HRC; n=21*) e di controllo a basso rischio (*Low Risk Control: LRC; n=20*). I soggetti sono stati definiti ad alto rischio per l'abuso di oppioidi in base a uno dei criteri seguenti: 1) punteggio >18 al *Revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain* (SOAPP-R; è stata anche esaminata la risposta alla voce 11: "quanto spesso hai sentito *craving* per il farmaco?"); 2) un punteggio >2 all'*Addiction Behavior Checklist* (ABC)<sup>§</sup>; 3) esame urine anormale (positivo per sostanze illecite e/o per oppioidi usati in terapia ma non prescritti a quel paziente). I soggetti nel gruppo HRC sono stati mantenuti al regime di oppioidi corrente e rivalutati mensilmente dal medico. I pazienti, all'inizio ed alla fine dello studio, hanno consegnato un campione di urine per lo *screening* di oppioidi, droghe e alcool; hanno completato diari elettronici mensilmente durante le visite e quotidianamente a domicilio per 14 giorni fra la 6<sup>a</sup> e la 10<sup>a</sup> settimana (i diari contenevano un set di 25 voci, con domande chiave del *Brief Pain Inventory*<sup>#</sup>, domande sulla terapia e sulla localizzazione del dolore; includevano anche 4 domande per valutare il *craving* nelle 24 ore precedenti su una scala analogica visiva da 0 a 100). Il gruppo LRC ha seguito le stesse procedure. I soggetti del gruppo HRE sono stati trattati allo stesso modo, ma lo *screening* tossicologico delle urine è stato eseguito mensilmente; inoltre hanno partecipato a un programma di *training* cognitivo comportamentale per la prevenzione dell'abuso di sostanze.

L'*outcome* primario era la correlazione fra le quattro voci del *craving* riportato nei 6 mesi e nei 14 giorni di monitoraggio intensivo. Gli altri *outcome* erano: la correlazione fra i livelli di *craving* e quelli dell'intensità del dolore; il confronto fra i livelli di *craving* nei 6 mesi del gruppo HRC e quelli degli altri gruppi; la correlazione fra i livelli di *craving* e l'incidenza dell'abuso di oppioidi (percentuale di pazienti positiva al *Drug Misuse Index* (DMI) alla fine dei 6 mesi).

All'arruolamento, i tre gruppi erano simili per quanto riguarda le variabili demografiche, il dolore, le risposte ai questionari BPI e HADS<sup>#</sup>. I soggetti ad alto rischio avevano punteggi significativamente più elevati al SOAPP-R e all'ABC e una più alta percentuale di urine anormali allo *screening* tossicologico. Inoltre hanno riportato un *craving* maggiore per i farmaci assunti (risposta alla domanda #11 del SOAPP-R). In totale, 38 pazienti (61,3%) hanno negato di provare *craving*. Non c'erano differenze significative fra questi pazienti e quelli che invece l'hanno ammesso. Sono stati calcolati i coefficienti di correlazione di Pearson fra le quattro caratteristiche del *craving* (intensità, umore, urgenza, ossessione della dose successiva) e il dolore, valutati nei 6 mesi. Le voci del *craving* erano altamente correlate fra loro (*range*: 0,66-0,82) e molto meno con l'intensità del dolore (*range*: 0,07-0,19). Risultati simili si sono osservati nel diario di 14 giorni (*range*, rispettivamente: 0,67-0,85 e 0,13-0,26). Le voci del *craving* erano scarsamente correlate a quelle dell'umore del questionario HADS (*range*: 0,20-0,30). Nei diari elettronici mensili, i punteggi nelle voci del *craving* erano significativamente più alti nel gruppo HRC (n=19; p<0,05) e la più grande differenza fra gruppi si è osservata nell'urgenza di assumere maggiori quantità di farmaco rispetto a quello prescritto (HRC=26,2; HRE=13,1; LRC= 14,0). Poiché le quattro voci del *craving* erano strettamente correlate fra loro, ne è stata calcolata la media ad ogni valutazione ed è stato creato un indice da 0 a 100, per confrontare i cambiamenti nel corso dello studio. Al basale, l'indice medio dei tre gruppi era: HRC=26,7±6,4; HRE=11,0±3,3; LRC=13,9±3,2. Durante i 6 mesi gli stessi valori erano: HRC=21,5±3,1; HRE=10,7±3,4; LRC=11,7±3,3. Alla fine dello studio: HRC=24,5±4,0; HRE=9,6±4,4; LRC=9,4±4,2 (p<0,05). Il gruppo HRE ha avuto una riduzione dell'indice medio di *craving* statisticamente significativa rispetto al gruppo HRC (beta=-2,4; p<0,05). Un risultato simile si è osservato nei diari quotidiani di 14 giorni (beta=-0,9; p<0,05). Durante lo studio, il gruppo HRE ha presentato una percentuale di abuso di oppioidi significativamente più bassa rispetto al gruppo HRC (DMI positivo = 26,3% vs 73,7%; p<0,01), paragonabile a quella del gruppo di LRC (25%).

Lo studio ha dimostrato che molti pazienti in trattamento antalgico con oppioidi riportano *craving*, che è strettamente correlato con l'urgenza di assumere maggiori quantità di farmaco, le fluttuazioni dell'umore e il pensiero ossessivo per la dose successiva. I livelli del *craving* sono solo debolmente associati a quelli del dolore, relativamente stabili nel tempo e non è chiara l'associazione con l'abuso di oppioidi. Servono ulteriori studi per capire se il *craving* è un utile indicatore per lo sviluppo di dipendenza da questi farmaci. L'elevata correlazione con le fluttuazioni dell'umore suggerisce che può essere considerato una sensazione negativa.

L'intervento comportamentale ha avuto un impatto sull'indice riassuntivo del *craving*, che si è ridotto nel tempo nel gruppo HRE rispetto all'HRC, sebbene non si sia ridotto in assoluto.

I nostri risultati sono in linea con le larghe evidenze dimostrate sul *craving*, che illustrano l'importanza di questo fattore nella diagnosi dei disordini di uso di sostanze. Questa associazione potente ha condotto l'*American Psychiatric Association* ad includere il *craving* fra i criteri per diagnosticare la dipendenza da sostanze nella prossima edizione del DSM-V.

Sono necessari, tuttavia altri studi per esaminare gli effetti che può avere il tipo di oppioide prescritto (lunga o breve durata d'azione) ed il ruolo degli interventi per favorire l'aderenza alla terapia sullo sviluppo di *craving*. I risultati di questo studio indicano che abbassare il *craving* può essere un meccanismo importante o un obiettivo terapeutico che può migliorare l'aderenza alla prescrizione di oppioidi.

Gli autori stessi sottolineano alcune limitazioni dello studio: la bassa numerosità del campione, il fatto di aver misurato il *craving* con una tempistica specifica e di non sapere se i pazienti avevano pienamente compreso il significato di questo concetto.

I pazienti con dolore non oncologico possono sviluppare craving per gli oppioidi prescritti, indipendentemente dal loro rischio di abuso di oppioidi. Il craving è altamente correlato all'urgenza di assumere altre dosi di farmaco, al pensiero ossessivo della dose successiva e a disturbi dell'umore e si riduce con un intervento comportamentale mirato a migliorare la compliance agli oppioidi.

**Parole chiave:** *craving*; dolore cronico; oppioidi.

#### **Riferimento Bibliografico**

Wasan AD et al. Craving of Prescription Opioids in Patients With Chronic Pain: A Longitudinal Outcomes Trial. *The Journal of Pain*, February 2012:146-154.

#### **Note**

##### **\*M.I.N.I.**

*Scala di valutazione diagnostica psichiatrica semistrutturata. È un'intervista breve, semplice, chiara, sensibile e specifica, compatibile con ICD-10 e DSM-IV. Ogni disturbo indagato corrisponde a un modulo autonomo; la maggior parte dei moduli prevede una o due domande preliminari di screening, in caso di positività si passa alla rilevazione dei sintomi. L'attenzione è focalizzata sui sintomi attuali, per cui gli autori hanno eliminato le domande sulla disabilità associata a quei sintomi, sull'eventuale concomitanza con patologie somatiche e/o uso di sostanze, su eventuali lutti recenti.*

*The American Academy of Pain Medicine (AAPM), The American Pain Society (APS) e The American Society of Addiction Medicine (ASAM) definiscono la dipendenza da oppioidi assunti per terapia "una patologia neurobiologica cronica primaria, caratterizzata da uno o più dei seguenti comportamenti: ridotto controllo sull'uso del farmaco, uso compulsivo, uso persistente nonostante il danno e craving." Questi comportamenti possono essere perpetuati da un impulso fisiologico che viene indotto dall'utilizzo di oppioidi, in cui i circuiti motivazionali mesolimbici sono modificati, creando un disturbo del comportamento. Questa definizione viene preferita nei pazienti a cui sono prescritti oppioidi per il dolore, rispetto a quella della dipendenza da sostanze del DSM-IV, perché a differenza di quest'ultima include il craving ed esclude la dipendenza fisica.*

##### **§ Revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R)**

*È uno strumento auto somministrato a 24 voci usato per valutare l'idoneità alla terapia a lungo termine per dolore cronico con oppioidi, per aiutare nella determinazione del potenziale rischio di abuso di oppioidi. Le voci hanno un punteggio da 0= mai a 4= molto spesso.*

##### **Addiction Behavior Checklist (ABC)**

*Strumento a 20 voci usato per seguire comportamenti aberranti associati alla prescrizione di oppioidi nel dolore cronico. È focalizzato sui comportamenti osservabili durante e fra le visite cliniche.*

##### **# Brief Pain Inventory (BPI)**

*È un questionario auto-somministrato che fornisce informazioni sulla storia del dolore, l'intensità, la localizzazione e il grado in cui interferisce con le attività quotidiane, l'umore e la capacità di godersi la vita. Le scale hanno un punteggio da 0 a 10 e indicano l'intensità del dolore in generale, il dolore peggiore, il minore, il dolore medio e quello percepito in quel momento.*

##### **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)**

*È una scala a 14 voci che valuta presenza e gravità di sintomi ansiosi e depressivi in soggetti con malattie*



somatiche. Sette voci valutano l'ansia e 7 la depressione, ognuna con un punteggio da 0 a 3. È stata largamente usata nei pazienti con dolore.

#### **Prescription Drug Use Questionnaire (PDUQ)**

È attualmente il miglior strumento di valutazione dell'abuso nei pazienti con dolore. È un questionario costituito da 42 voci in cui al paziente vengono chieste informazioni su dolore, modalità di utilizzo di oppioidi, fattori sociali e familiari, storia familiare di dolore e abuso di sostanze, storia psichiatrica. I soggetti con punteggio  $\geq 11$  mostrano segni di abuso di sostanze.

#### **Drug Misuse Index (DMI)**

È una misura composita che unisce il risultato dello screening delle urine, il punteggio all'ABC e al PDUQ durante lo studio.

### **Efficacia di un programma educativo multidimensionale nel ridurre la prescrizione antibiotica da parte dei medici di medicina generale: un trial controllato e randomizzato**

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

La prescrizione inappropriata di antibiotici aumenta il rischio di comparsa di resistenza al trattamento antibiotico stesso. Gli autori hanno messo a punto un programma educativo basato su diversi approcci (*e-learning*, apprendimento basato sull'esperienza e sulla riflessione), su considerazioni empiriche locali (*feedback* sui dati relativi al rapporto tra somministrazione e resistenza agli antibiotici), su interviste motivazionali e su raccomandazioni precedentemente identificate. Questo programma educativo chiamato STAR (*Stemming the Tide of Antibiotic Resistance*) ha previsto una fase di contatto e implementazione per raggiungere la certezza di avere comunicato l'intero pacchetto di messaggi ai clinici, e una fase successiva mirante a mantenere le modifiche di atteggiamento tramite lo scambio di esperienze sul web. Basato sulla teoria dell'apprendimento sociale, l'intervento ha tentato di sviluppare nel clinico il senso dell'importanza del cambio d'atteggiamento (il "perché" del cambiamento) e la fiducia che il cambiamento era possibile (il "come" si poteva cambiare).

Verificare se il progetto STAR è stato in grado di ridurre la prescrizione di antibiotici per tutte le cause nell'assistenza di base senza aumentare la necessità di ri-consultare il medico, il numero dei ricoveri e i costi.

In Gran Bretagna, i pazienti afferiscono ad una Unità di medicina generale formata da più di un Medico di Medicina Generale e possono essere visitati da uno qualsiasi di questi medici. Lo studio è stato condotto su alcune delle Unità di medicina generale in Galles, tra il 2007 e il 2008. Le Unità di medicina generale sono state randomizzate in Unità sulle quali intervenire e Unità sulle quali non si è intervenuto. La randomizzazione è stata fatta una volta terminato l'arruolamento dei medici afferenti a 68 Unità presenti in Galles, per un totale di 480.000 pazienti. Ciò ha permesso di utilizzare la tecnica di randomizzazione nota come "*dynamic block allocation*" in modo da ottenere un bilanciamento tra le diverse Unità per i potenziali fattori di confondimento quali il numero di prescrizioni di antibiotici nelle diverse Unità, il numero di pazienti afferenti all'Unità e il numero di medici che prendevano parte allo studio rispetto al numero totale di medici dell'Unità. I dettagli del disegno del trial clinico sono già stati pubblicati (*BMC Fam Pract* 2009;10:20).

L'*outcome* primario è stata la valutazione del numero di confezioni di antibiotici orali dispensate per qualsiasi causa in un anno. In particolare, sono stati utilizzati i dati della banca dati PARC (*Prescribing Audit Reports and Prescribing Catalogues*) per valutare quante confezioni di antibiotico orale sono state dispensate ogni 1000 pazienti in 1 anno nelle Unità i cui clinici hanno partecipato al programma STAR, confrontandole con quelle dispensate nelle Unità che non hanno partecipato al programma.

*Outcome* secondari sono stati: 1) la frequenza di ospedalizzazione per infezioni dell'apparato respiratorio ottenuto tramite il registro degli ospedali; 2) la frequenza con cui i medici sono stati ri-consultati dopo una prima visita; in questo caso è stato considerato solo un campione di medici oggetto (20) e non oggetto (17) dell'intervento STAR; 3) i costi, considerando le

spese sostenute per l'attuazione del programma STAR, il costo orario dei medici e il costo dei farmaci eventualmente non prescritti.

Le Unità che hanno preso parte allo studio sono state 68, 34 delle quali fatte oggetto dell'intervento STAR. Dei 139 clinici che erano stati randomizzati per essere oggetti dell'intervento, 127 hanno completato il programma. Dei 124 clinici che erano stati randomizzati per non essere oggetto dell'intervento, 117 hanno partecipato allo studio.

Chi ha partecipato al programma ha ridotto di 14,1 confezioni il numero di confezioni antibiotiche orali dispensate (su 1000 pazienti/anno) e chi non ha partecipato al programma ha aumentato il numero di confezioni antibiotiche orali dispensate di 12,1 confezioni. Ciò ha significato una riduzione del 4,2% (95% IC, 0,6-7,7%), risultata significativa ( $p=0,02$ ). La riduzione ha interessato tutte le classi di antibiotici, tranne le penicilline resistenti alle beta-lattamasi ma ha maggiormente interessato le fenossimetilpenicilline (7,3%) e i macrolidi (7,7%). I migliori risultati sono stati ottenuti in quelle Unità che vedevano almeno i 2/3 dei medici dell'Unità coinvolti nel progetto (riduzione di 17,7 confezioni).

Si è registrato un incremento dell'1,9% di ospedalizzazioni per infezioni all'apparato respiratorio nei pazienti curati dalle Unità oggetto dell'intervento STAR. Tale incremento non è risultato significativo. Non vi è stato un aumento significativo nella frequenza di ri-consultazione dei medici nelle Unità oggetto del programma STAR.

Il tempo speso da ciascun medico per essere oggetto del programma è stato di 238 minuti. Nel caso in cui i medici avessero svolto l'attività STAR durante le ore di lavoro, il tempo dedicato dai medici a questa attività sarebbe stata la spesa più alta del programma, stimabile in circa 72.000 sterline. La diminuita prescrizione di antibiotici da parte del gruppo oggetto di intervento è equivalsa ad un risparmio medio di circa 118 sterline per 1000 pazienti per anno o 830 sterline per Unità per anno. Se la diminuita prescrizione fosse mantenuta per 3 anni e mezzo, i costi dell'intervento sarebbero ripagati dalla diminuita prescrizione.

Un punto importante del programma STAR è stato quello di far capire ai medici che la resistenza agli antibiotici non è solo dovuta ad un uso sconsiderato degli antibiotici in ospedale, ma anche al gran numero di prescrizione dei medici di medicina generale. L'aver pensato uno studio che valutasse la variazione della prescrizione degli antibiotici in Unità nelle quali non tutti i medici partecipavano al programma e aver trovato dei vantaggi, permette di sostenere che un programma applicato su larga scala e a cui, ovviamente, non prenderebbero parte tutti i medici ha una buona probabilità di essere efficace. Se, infatti, lo studio avesse coinvolto solo medici che partecipavano al programma, i risultati sarebbero stati sovrastimati.

Il fatto di non aver individuato variazioni negli *outcome* secondari (frequenza di ospedalizzazione e frequenza con cui i medici sono stati ri-consultati dopo una prima visita) non fornisce informazioni sicure su questi *outcome*. Infatti, si tratta di eventi abbastanza rari e lo studio era sottodimensionato per potere giungere a conclusioni statisticamente significative. Un altro limite dello studio è che non ha potuto valutare se la diminuzione della prescrizione degli antibiotici sia stata dovuta alla diminuzione delle prescrizioni non appropriate.

Numerosi studi sugli effetti di campagne pubblicitarie sulla riduzione dell'uso degli antibiotici hanno concluso che le campagne non hanno portato a risultati apprezzabili. Un unico studio sugli effetti di una campagna pubblicitaria durata 2 anni e diretta sia ai cittadini che agli operatori sanitari ha portato alla diminuzione della prescrizione di 21,7 confezioni per 1000 abitanti nell'inverno successivo.

Il programma educativo STAR ha portato alla riduzione nella prescrizione da parte dei medici di medicina generale e nella vendita di antibiotici orali per tutte le cause nell'anno successivo alla campagna, senza che venisse osservato un aumento del numero dei ricoveri o delle ri-consultazioni del medico.

**Parole chiave:** Trial clinico randomizzato, programma educativo STAR, prescrizione antibiotica.

#### Riferimenti bibliografici

CC Butler et al. Effectiveness of multifaceted educational programme to reduce antibiotic dispensing in primary care: practice based randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:d8173 doi: 10.1136/bmj.d8173.

**Effetto dell'aspirina su esiti vascolari e non vascolari: una meta-analisi di RCT**

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

Il beneficio dell'aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria è stato dimostrato in diverse meta-analisi. Rimane da chiarire fino a che punto questo beneficio possa essere compensato dal rischio di episodi di sanguinamento clinicamente rilevanti.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'impatto e la sicurezza dell'aspirina su esiti vascolari e non vascolari, in prevenzione primaria.

La ricerca è stata condotta su *PubMed* e *Cochrane Library* senza limiti di tempo nel mese di giugno 2011, utilizzando i termini *aspirin*, *coronary heart disease (CHD)*, *cardiovascular disease (CVD)*, *cancer*, *nonvascular events*, *all-cause mortality*, *clinical trials*, and *primary prevention*. I criteri di inclusione prevedevano studi clinici randomizzati, controllati con placebo che avevano arruolato almeno 1000 soggetti (senza storia clinica di CHD o ictus; es. studi di prevenzione primaria) con almeno un anno di *follow-up* durante il quale erano registrati gli esiti di CHD e/o CVD (CHD, ictus, malattia cerebrovascolare e malattia periferica arteriosa (PAD) come *endpoint* principali, e che fornivano dettagli degli eventi emorragici. I dati su cancro e altri esiti non vascolari non sono generalmente disponibili nei report primari degli studi e pertanto gli autori hanno ottenuto informazioni rilevanti dalle seguenti fonti: 1) report successivi degli stessi studi che riportavano dati sugli eventi non-vascolari, 2) una meta-analisi di dati individuali su aspirina in una popolazione eterogenea di pazienti (es. popolazioni sia in trattamento di prevenzione primaria che secondaria), usando i valori forniti per ricavare i dati su *endpoint* addizionali come decessi per cause non dovute a cancro e dovuti a cause non-vascolari; 3) direttamente dagli sperimentatori. Gli studi che hanno arruolato soggetti con PAD asintomatica senza storia clinica di CVD sono stati considerati idonei. Sono stati esclusi studi di prevenzione secondaria o misti di prevenzione primaria e secondaria, studi pilota e studi di confronto tra aspirina e altri antiplastrinici invece di placebo.

Gli *endpoint* primari di efficacia comprendevano mortalità complessiva per CHD e mortalità complessiva per cancro, mentre gli *endpoint* secondari di efficacia erano rappresentati dai sottotipi delle malattie vascolari, dagli eventi CVD complessivi, dal decesso per cause specifiche, dalla mortalità per qualsiasi causa. Poiché le definizioni degli eventi emorragici maggiori variavano tra i vari studi, e poiché i dati individuali dei partecipanti non erano disponibili per permettere una riclassificazione secondo criteri standard, gli autori hanno definito una categoria di emorragie clinicamente rilevanti come *endpoint* di sicurezza composito primario.

Per valutare l'effetto dell'aspirina, è stato calcolato l'*odds ratio* (OR) non aggiustato, utilizzando una meta-analisi ad effetto-random. I 'tassi grezzi' per aspirina e per i gruppi di controllo sono stati calcolati usando i dati sul numero di eventi e sul tempo medio di *follow-up*. Per contestualizzare il beneficio netto del trattamento con aspirina, gli autori hanno confrontato i tassi di qualsiasi associazione statisticamente significativa con i tassi di eventi emorragici. Il *number needed to treat* (NNT) e il *number needed to harm* (NNH) sono stati ricavati applicando l'OR aggregato alla media degli eventi per la popolazione in studio combinata. I valori di NNT e NNH forniti, rappresentano il numero di persone che è necessario trattare con aspirina per 6 anni per prevenire o incorrere in 1 evento, rispettivamente.

Sono risultati idonei per la meta-analisi 9 studi, per un totale di 102.621 soggetti. Durante i 6 anni di *follow-up* dello studio (circa 700.000 anni/paziente a rischio) sono stati registrati 2169 eventi CHD, dei quali 1540 erano infarto del miocardio non fatale e 592 eventi CHD fatali. Altri esiti maggiori comprendevano: ictus (n=1504); eventi CVD totali (n=4278); morte per CVD (n=1285), morte per cause non vascolari (n=2587); morte per cancro (n=1512, 8 studi), morti per cause non vascolari e non correlate a cancro (n=983, 8 studi); morte per tutte le cause (n=3895); eventi di sanguinamento globali (n=40712), eventi di sanguinamento rilevanti (n=10049). Il trattamento con aspirina ha ridotto gli eventi totali di CVD del 10% (OR 0,90; 95% IC 0,85-0,96; NNT, 120), in gran parte grazie alla riduzione del 20% del rischio di infarto miocardico non-fatale (OR 0,80; 95% IC 0,67-0,96; NNT 162). Gli effetti dell'aspirina sugli eventi di infarto miocardico non fatale e sugli eventi CVD sono risultati più pronunciati in studi pubblicati prima del 2000.

Non sono stati osservati benefici relativamente all'infarto del miocardio fatale (OR: 1,06; 95% IC: 0,83-1,37), ictus (OR:0,94;95% IC: 0,84-1,06) e decesso per CVD (OR: 1,06;95%IC:0,85-1,15). Non è stata osservata una riduzione significativa della mortalità per cancro (OR 0,93; 95% IC 0,84 – 1,03; NNT 247), mentre è stato osservato un aumento del 70% del rischio di eventi emorragici (OR: 1,70;95%IC:1,17-2,46) e del 30% di eventi emorragici rilevanti (OR 1,31; 95% IC 1,14 – 1,50; NNH 73). Il beneficio osservato nella prevenzione dell'infarto miocardico non-fatale e per gli eventi CVD non fatali è compensato da un aumento del rischio di eventi di sanguinamento rilevanti, sebbene almeno per l'infarto del miocardio non fatale sembra che con un tasso basale elevato di eventi, ci sia un beneficio netto in favore della profilassi con aspirina. L'NNT per evitare 1 infarto del miocardio in sei anni è pari a 162, quello per evitare 1 evento CVD è 120, mentre si osserva un evento rilevante di sanguinamento ogni 73 pazienti trattati con aspirina nell'arco di 6 anni.

I risultati di questa analisi meritano attenta considerazione alla luce delle evidenze disponibili circa l'uso di aspirina in prevenzione primaria. L'entità della riduzione del rischio osservata per l'infarto miocardico non fatale e per gli eventi CVD è ampiamente in linea con molti studi precedenti. Tuttavia sembra che l'aspirina non sia superiore al placebo nella riduzione di eventi di infarto del miocardio non fatale in studi pubblicati dopo il 2000, aspetto che potrebbe essere spiegato con un miglioramento del trattamento delle malattie cardiovascolari o dei fattori di rischio. Questo declino suggerisce che, nella prevenzione primaria, l'aspirina potrebbe aggiungere poco beneficio al valore di altre strategie che hanno come bersaglio i livelli dei lipidi circolanti, la pressione arteriosa, e il fumo, soprattutto in soggetti a basso rischio. Dall'altro lato, l'aspirina potrebbe essere associata con un danno netto per l'aumento del rischio di sanguinamenti. Pertanto, basandosi sull'osservazione di un beneficio marginale sugli eventi di infarto miocardico non-fatale, di effetti non significativi sul rischio di morte per cancro, e di aumento del rischio di eventi di sanguinamento clinicamente rilevanti, è forse arrivato il momento di rivedere le linee guida sull'uso di aspirina in prevenzione primaria.

Tra i limiti della presente meta-analisi gli autori sottolineano: 1) l'impossibilità di armonizzare le definizioni degli esiti tra i vari studi, e la conseguente difficoltà di quantificare con precisione l'effetto dell'aspirina in sottogruppi clinicamente rilevanti; 2) la mancanza di dati di incidenza di cancro riportati nelle pubblicazioni originali ha comportato l'uso della mortalità per cancro. La scelta di questa misura di esito potrebbe sottostimare il beneficio, sebbene sia meno soggetta a *bias* legate all'accertamento della malattia; 3) l'effetto dell'aspirina sugli eventi di mortalità per cancro è stato valutato considerando solo 8 studi su 9; 4) poiché è stato studiato l'effetto di aspirina su esiti multipli, alcune delle associazioni osservate potrebbero essere casuali; 5) gli studi inclusi sono stati condotti tutti in popolazioni occidentali e quindi i risultati potrebbero non essere generalizzabili ad altre popolazioni.

Nonostante una riduzione importante del rischio di infarto del miocardio non fatale, la profilassi con aspirina in pazienti senza precedenti di malattie cardiovascolari non determina una riduzione della mortalità sia per cause cardiovascolari che per cancro.

Poiché i benefici sono neutralizzati da eventi clinicamente rilevanti di sanguinamento, l'uso routinario di aspirina in prevenzione primaria non è giustificato e le decisioni sul trattamento dovrebbero essere prese caso per caso.

**Parole chiave:** aspirina, esiti vascolari e non, meta-analisi

#### Riferimenti bibliografici

Seshasai Sreenivasa RK et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012; 172:209-16.

### Comparazione degli effetti di aliskiren\*+valsartan vs valsartan in monoterapia in pazienti con ipertensione di stadio II

A cura del dott. Vincenzo Urso

Il sistema renina-angiotensina (RAS) svolge un ruolo chiave nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa e del danno d'organo conseguente. Aliskiren è un farmaco che legando direttamente

l'enzima renina ne inibisce l'attività catalitica. Il farmaco, approvato nel 2007 per il trattamento dell'ipertensione essenziale, si è dimostrato capace di ridurre la pressione arteriosa in maniera simile o superiore ad altri inibitori del sistema RAS. Analisi di sicurezza, provenienti da studi clinici che hanno coinvolto più di 12.000 pazienti, hanno mostrato una tollerabilità di aliskiren simile a quella sartani (ARBs) e superiore quella degli ACE inibitori. L'aggiunta di aliskiren alla terapia con ARBs contrasta l'iper-reninemia conseguente al blocco del recettore AT1, determinando in tal modo un'inibizione completa del sistema RAS e quindi una migliore protezione dal danno d'organo da ipertensione. Un precedente trial clinico ha dimostrato una superiorità clinica nel controllo della pressione arteriosa dell'associazione aliskiren+valsartan rispetto all'utilizzo dei singoli agenti in monoterapia in pazienti con ipertensione di stadio I o II.

Nel presente studio è stata comparata l'efficacia antipertensiva e la sicurezza generale dell'associazione aliskiren+valsartan rispetto al solo valsartan in pazienti con ipertensione di stadio II. E' stata inoltre effettuata una analisi dei dati provenienti da misurazioni ambulatoriali effettuate in un sottogruppo di pazienti con ipertensione di stadio II.

Lo studio, della durata di 8 settimane, prospettico, multicentrico, randomizzato, con controllo-attivo, in doppio cieco, è stato condotto in 72 centri negli Stati Uniti. Data la possibile disparità nell'efficacia antipertensiva che si potrebbe presentare tra monitoraggio ospedaliero e quello ambulatoriale, è stato creato un sottostudio che interessava 29 dei 72 centri coinvolti, dove il monitoraggio della pressione veniva effettuato a livello ambulatoriale. I criteri di inclusione comprendevano soggetti di entrambi i sessi, età  $\geq 18$  anni con ipertensione di stadio II, definita come pressione sistolica media  $\geq 160$  mm Hg e  $\leq 180$  mm Hg al momento della randomizzazione. I criteri di esclusione comprendevano: pressione sistolica  $\geq 180$  mm Hg o pressione diastolica media  $\geq 110$  mm Hg, trattamento con 3 o più farmaci antipertensivi, evidenza o storia di ipertensione secondaria, ipertensione resistente  $>140/90$  mm Hg nonostante l'utilizzo a dose ottimale di 3 farmaci tra cui un diuretico, diabete di tipo 1 o di tipo 2 scarsamente controllato (definito dalla presenza di emoglobina glicosilata  $>9\%$  al momento dello *screening*), storia di ictus o TIA, di scompenso cardiaco (classi da II a IV NYHA), infarto del miocardio (IMA) o angina instabile, *bypass* aortocoronarico o intervento di angioplastica percutanea negli ultimi 12 mesi, livelli sierici di sodio  $<135$  mEq/L e di potassio  $<3,5$  o  $>5,3$  mEq/L. Ulteriori criteri di esclusione venivano applicati ai pazienti che venivano monitorati ambulatorialmente e comprendevano: circonferenza al braccio  $>42$  cm, lavori che richiedevano turni notturni e pazienti con apnee nel sonno.

Dopo un periodo di *washout* di 1-4 settimane, i pazienti eleggibili venivano randomizzati a ricevere una combinazione giornaliera di aliskiren 150 mg+valsartan 160 mg o di valsartan in monoterapia (160 mg) per 2 settimane dopo le quali i due gruppi venivano portati rispettivamente ad aliskiren 300 mg+ valsartan 320 mg o valsartan 320 mg per altre 6 settimane. I farmaci in studio venivano forniti come capsule di valsartan (160 mg) o di placebo e compresse di aliskiren (150 mg) o di placebo. I pazienti venivano istruiti ad assumere ogni dose del farmaco con acqua tra le 7:00 e le 10:00 di mattina. Al fine di rendere adeguatamente in cieco lo studio veniva richiesto ai pazienti di assumere due capsule o due compresse al giorno indipendentemente dalla terapia assegnata. Se i soggetti avessero sperimentato episodi di ipertensione sistolica  $\geq 200$  mm Hg o diastolica  $\geq 110$  mm Hg o di ipotensione, definita dai valori di pressione arteriosa  $<100/60$  mm Hg, sarebbero stati esclusi definitivamente dallo studio. In sede ospedaliera, la pressione arteriosa veniva misurata al braccio dopo aver fatto sedere il paziente per 5 minuti, procedendo alla misurazione circa 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose del farmaco. Venivano inoltre effettuate 3 misurazioni distanziate di 1-2 minuti in modo da ottenere una media dei 3 valori ottenuti. La misurazione ambulatoriale veniva effettuata con lo strumento Spacelabs 90207, per 24 ore con rilevazioni ogni 20 minuti.

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di paragonare la variazione della pressione arteriosa sistolica, rispetto al valore basale, dopo 8 settimane di trattamento nei due gruppi aliskiren+valsartan e valsartan in monoterapia. Gli obiettivi secondari includevano: la variazione della pressione diastolica rispetto al basale nei due gruppi di trattamento, la percentuale di pazienti che raggiungevano il controllo della pressione arteriosa definito dai valori di pressione sistolica  $<140$  mm Hg e diastolica  $<90$  mm Hg, e la percentuale di

responder durante il periodo di trattamento (definiti da valori di pressione sistolica <140 mmHg o da riduzione della pressione sistolica  $\geq 20$  mm Hg).

Dei 915 pazienti esaminati, 451 sono risultati eleggibili e di questi 232 hanno ricevuto aliskiren+valsartan e 219 solo valsartan. In totale 397 soggetti hanno terminato lo studio. Centoundici pazienti hanno partecipato al sottostudio di misurazione ambulatoriale, di questi 58 ricevevano aliskiren+valsartan e 53 valsartan; hanno completato lo studio, rispettivamente, 36 e 40 pazienti. Le caratteristiche dei pazienti erano simili nei due gruppi di trattamento, più del 50% dei pazienti presentava sindrome metabolica. La pressione arteriosa media basale era 165/94 mm Hg nel gruppo aliskiren+valsartan e di 166/95 mm Hg nel gruppo valsartan.

Al termine dell'ottava settimana di trattamento la pressione si è ridotta significativamente nei due bracci di trattamento, ma non vi è stata differenza significativa tra i due bracci (-1,6 mm Hg; 95% CI: -4,6 a 1,4;  $p=0,295$ ). Nel gruppo che ha completato lo studio, la riduzione della pressione sistolica è stata significativamente superiore nel gruppo aliskiren+valsartan, mentre non vi è stata differenza di riduzione della pressione diastolica tra i due gruppi di trattamento ( $p=0,8$ ) e neanche tra i pazienti dei due gruppi che hanno completato lo studio ( $p=0,52$ ). Al termine dell'ottava settimana, la percentuale di pazienti che ha ottenuto il controllo della pressione arteriosa è stato del 44,3% con aliskiren+valsartan e 36,2% con valsartan, senza differenze significative tra i due gruppi.

La quota di pazienti monitorati ambulatorialmente ha mostrato una riduzione della pressione sistolica significativamente maggiore con aliskiren+valsartan rispetto al solo valsartan (riduzione sistolica media: -14,6 [2,2] vs -5,9 [1,9] mm Hg, differenza -8,7 [95% CI: -14,4 a -2,9];  $p=0,004$ ), anche la riduzione della pressione diastolica è stata significativamente maggiore nel gruppo trattato con la combinazione di farmaci rispetto alla monoterapia (riduzione diastolica media: -9,0 [1,3] vs -4,2 [1,2] mm Hg, differenza media di -4,9 [95% CI: -8,4 a -1,4];  $p=0,006$ ). In questo sottogruppo, tuttavia di numero limitato, la pressione media delle 24 ore si è ridotta in maniera significativa con la combinazione aliskiren+valsartan rispetto al solo valsartan (riduzione media rispetto al basale: -14,6 [2,2] vs -5,9 [1,9] mm Hg, differenza media -8,7 [95% CI: -14,4 a -2,9];  $p=0,004$ ). La pressione diastolica media nelle 24 ore si ridotta significativamente con l'associazione rispetto alla monoterapia (riduzione media rispetto al basale: -9,3 [1,3] vs -4,2 [1,2] mm Hg, differenza media -4,9 [95% CI: -8,4 a -1,4];  $p=0,006$ ).

Durante questo studio non si sono presentati eventi avversi fatali, 8 pazienti hanno presentato seri eventi avversi (5 in aliskiren+valsartan e 3 in valsartan) ma nessuno di questi è stato associato ai farmaci in studio. Il più comune evento avverso è stata la cefalea (6% dei pazienti con aliskiren+valsartan, 6,8% dei pazienti con valsartan). Altri eventi avversi riportati sono stati diarrea (4,3% vs 1,8%, rispettivamente), vertigini (4,3% vs 1,3%) ed astenia (2,2% vs 1,4%), riportati più frequentemente con la combinazione rispetto al valsartan in monoterapia. In 28 pazienti (18 con associazione e 10 con valsartan), gli eventi avversi hanno causato il termine dello studio, nel gruppo aliskiren+valsartan erano rappresentati principalmente da ipertensione ( $n=4$  [1,7%]) e vertigine ( $n=4$  [1,7%]).

Alla luce dei risultati ottenuti, questo studio dimostra che l'associazione aliskiren+valsartan non offre superiorità rispetto al solo valsartan nel ridurre la pressione arteriosa sistolica, tuttavia nel campione monitorato ambulatorialmente, anche se di dimensioni ridotte, l'associazione dei farmaci ha dimostrato una sostanziale riduzione pressoria sia sistolica che diastolica nelle 24 ore maggiore rispetto alla monoterapia.

**Parole chiave:** aliskiren+valsartan, ARB, ipertensione di stadio II.

#### Riferimento bibliografico

Flack JM et al. Comparison of the effects of aliskiren/valsartan in combination versus valsartan alone in patients with Stage 2 hypertension. Journal of the American Society of Hypertension, 2012, doi:10.1016/j.jash.2011.11.004

#### Note

\* L'EMA ha finalizzato una rivalutazione dei medicinali a base di aliskiren, raccomandando che tali medicinali siano controindicati in pazienti con diabete o con insufficienza renale da moderata a grave che assumono un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un antagonista del recettore dell'angiotensina (ARB). Inoltre L'EMA ha raccomandato l'inclusione di un'avvertenza in merito al fatto

che l'associazione di aliskiren e un ACE- inibitore o un ARB non è raccomandata in tutti gli altri pazienti perché non si possono escludere eventi avversi.

Le raccomandazioni fanno seguito ad una rivalutazione di tutti i dati di sicurezza disponibili da parte del Comitato per i prodotti medicinali ad uso umano (CHMP). La rivalutazione è cominciata in dicembre 2011 dopo che l'Agenzia era stata informata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio della decisione di interrompere prematuramente lo studio ALTITUDE.

### **Effetti cardiaci e cognitivi a lungo termine dopo esposizione prenatale a chemioterapia in bambini di età $\geq 18$ mesi: uno studio osservazionale**

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

L'esperienza degli ultimi dieci anni supporta il trattamento chemioterapico in gravidanza dopo il primo trimestre, tuttavia gli effetti cardiaci e neurologici sul feto sono ancora oggetto di grande preoccupazione. In particolare, sono incerti gli effetti dei farmaci citotossici sullo sviluppo della corteccia frontale (attenzione, memoria e funzioni esecutive) e l'effetto cardiotossico delle antracicline, farmaci comunemente utilizzati nei tumori più frequenti in gravidanza, quali il tumore al seno e i tumori ematologici.

Questo studio osservazionale ha analizzato la salute generale, la funzione cardiaca e il neurosviluppo dei bambini esposti a chemioterapici prima della nascita.

Si tratta di uno studio di coorte multicentrico iniziato il 18 Marzo 2005 e tuttora in corso in tre paesi Europei, Belgio, Olanda e Repubblica Ceca.

Nello studio sono stati inclusi i bambini che erano stati esposti durante la vita prenatale a farmaci citotossici per il trattamento del cancro, mentre sono stati esclusi i bambini esposti a basse dosi di chemioterapici per patologie cutanee o infiammatorie. L'obiettivo dello studio è stato valutare gli effetti tossici a lungo termine, ovvero insorti dopo almeno 18 mesi e secondari all'esposizione in utero a chemioterapici.

Sono stati registrati la patologia materna, la stadiazione e tutti i trattamenti somministrati in gravidanza. Per tutti i bambini arruolati sono state esaminate le condizioni alla nascita, a 18 mesi e all'età di 5-6 anni, 8-9 anni, 11-12 anni, 14-15 anni o 18 anni, attraverso varie procedure. In particolare, è stata effettuata una valutazione sistematica della salute generale, della crescita, della funzione cardiaca, dello sviluppo cognitivo, comportamentale e neurologico. Ad ogni visita sono stati raccolti i dati biometrici e, tramite questionari somministrati ai genitori, anche dati sulla salute generale, sull'andamento scolastico, sulla partecipazione alle attività ricreative e sociali. Per l'analisi del livello cognitivo sono stati utilizzati test per la valutazione dell'intelligenza, della memoria verbale e non verbale, dell'attenzione, della *working memory* e delle funzioni esecutive. Ai genitori è stato chiesto, inoltre, di compilare la *Child Behavior Checklist*, un questionario che consente di indagare le problematiche comportamentali ed emozionali dei bambini. Sono stati anche effettuati test audiometrici nei bambini di età  $> 5$  anni. Per la valutazione della funzione cardiaca sono stati eseguiti elettrocardiogramma ed ecocardiogramma.

Alla data di *cut-off* (1 marzo 2011) dell'analisi *ad interim*, erano stati arruolati 70 bambini, 32 femmine a 38 maschi, esposti a chemioterapici in utero (236 cicli) durante un totale di 68 gravidanze (due gemellari). Trentaquattro donne sono state sottoposte a chemioterapia, 1 donna ha ricevuto chemioterapia+radioterapia, 27 donne chemioterapia+intervento chirurgico, 6 donne chemioterapia+radioterapia+intervento chirurgico. Sono stati utilizzati 19 differenti regimi di chemioterapia e le antracicline sono state i farmaci più frequentemente impiegati (53 pazienti).

L'età gestazionale media alla nascita è stata di 35,7 settimane (*range* 28,3-41,0; *range* interquartile (IQR) 3,3). Sette bambini sono nati a 28-31,9 settimane, 9 a 32-33,9 settimane, 31 a 34-36,9 settimane e 23 a termine ( $\geq 37$  settimane). L'incidenza e il tipo di malformazioni congenite riscontrate alla nascita sono risultate sovrapponibili a quelli della popolazione generale. Inoltre, i risultati dell'esame fisico ed ecocardiografico ( $n=21$ ) sono risultati nella norma. Il periodo medio di *follow-up* all'ultima valutazione è stato di 22,3 mesi (*range* 16,8-211,6; IQR 54,9).

Il questionario sulla salute generale e sullo sviluppo è stato completato da 57 genitori (81%). I problemi medici riportati sono stati sovrapponibili a quelli della popolazione generale. E' stata evidenziata una grave diminuzione dello sviluppo generale solo nei due bambini nati da una gravidanza gemellare. Lo sviluppo cognitivo è risultato nella norma per la maggior parte dei bambini; i bambini con un punteggio inferiore alla norma sono stati prevalentemente quelli nati pre-termine. In questi soggetti, il quoziente intellettivo, aggiustato per età, sesso e Paese, aumentava di 11,6 punti per ogni mese di gravidanza in più (IC 95% 6,0-17,1,  $p < 0,0001$ ). Per tutti gli altri bambini, il quoziente intellettivo è risultato nella norma. In nove bambini (39%) è stata riscontrata una differenza significativa tra il quoziente intellettivo verbale e il quoziente intellettivo di *performance* (104,8 [DS 14,5] e 97,9[14,1] rispettivamente;  $p = 0,033$ ). Anche i test di memoria verbale e non verbale, i test sull'attenzione, sulla funzione comportamentale, sulla funzione uditiva e sullo sviluppo neurologico sono risultati nella norma. I risultati dell'esame elettrocardiografico ed ecocardiografico non hanno dimostrato differenze significative in termini di dimensione cardiaca o pressione sistolica rispetto alla popolazione generale (per tutti i parametri  $p \geq 0,45$ ). E' stato possibile eseguire l'elettrocardiogramma e l'ecografia cardiaca solo in 65 bambini. E' stata osservata una più elevata frequenza cardiaca nei bambini esposti (mediana 109, *range* 62-152) rispetto al gruppo di controllo (mediana 104, *range* 54-139), anche se non ha raggiunto la significatività ( $p = 0,25$ ). Inoltre, rispetto alla popolazione generale, nel gruppo esposto è stata evidenziata una piccola, ma statisticamente significativa, diminuzione della frazione di eiezione, dell'accorciamento frazionale e dello spessore del setto interventricolare, nonostante i valori rientrassero nel *range* di normalità. Anche la pressione diastolica è risultata nei *range*, nonostante alcuni casi di piccole ma significative differenze tra i due gruppi. Nel gruppo esposto a chemioterapici, inoltre, è stata riscontrata una diminuzione della velocità e della durata di apertura della valvola mitralica e del rilasciamento isovolumetrico.

I risultati dello studio dimostrano che la salute generale, la crescita, il neurosviluppo e quello cardiaco e uditivo dei bambini nati da madri trattate con chemioterapici durante la gravidanza sono paragonabili a quelli della popolazione generale.

Secondo gli autori tre fattori potrebbero aver contribuito alla positività dei risultati ottenuti. Il primo è che la chemioterapia è stata iniziata solo dopo il primo trimestre di gravidanza, periodo di maggiore suscettibilità ad effetti tossici; il secondo è che nel feto, la presenza di una barriera addizionale (che poi svanisce durante lo sviluppo ed è assente nell'adulto) e di pompe di efflusso (ades., glicoproteina-P) ostacola la penetrazione del farmaco nel cervello; il terzo è che la placenta funge da filtro nei confronti di farmaci citotossici. Tra i limiti dello studio, vi sono la scarsa numerosità del campione, il breve periodo di *follow-up*, la mancanza di un gruppo di controllo con caratteristiche simili a quello analizzato, ma senza esposizione prenatale a chemioterapici. Per tali motivi e sulla base delle piccole, ma significative, alterazioni della funzione cardiaca e dello sviluppo neurocognitivo riscontrate nel gruppo esposto, gli autori sottolineano la necessità di studi a più lungo termine per una definizione completa del rischio associato alla chemioterapia in gravidanza.

Nel campione analizzato le nascite premature sono state frequenti e associate soprattutto a difetti dello sviluppo cognitivo. Per tale ragione, gli autori suggeriscono che nelle donne affette da tumore non solo non si dovrebbero rimandare le cure in gravidanza, ma non si dovrebbe nemmeno anticipare il parto farmacologicamente per evitare di ledere il bambino. Secondo gli autori, la chemioterapia dovrebbe seguire le stesse linee guida applicate alle pazienti non in stato di gravidanza. In pratica, secondo gli autori, sarebbe possibile somministrare un trattamento chemioterapico dalla quattordicesima settimana di gestazione prestando particolari attenzione alla cura prenatale.

**Parole chiave:** chemioterapia, gravidanza, disturbi cardiaci, disturbi cognitivi

**Riferimento bibliografico:**

Amant F et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012;13:256-64.



**Insulina glargine e rischio di cancro: uno studio di coorte dal database del Servizio Sanitario Nazionale francese**

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Studi epidemiologici hanno evidenziato una possibile correlazione tra l'uso di insulina glargine e il rischio di cancro (SIF-Farmaci in evidenza n°40, 41 e 63), ma questi risultati non sono stati confermati da successivi *trial* e meta-analisi. Rimane quindi molto discusso il reale significato di queste evidenze così come il ruolo relativo dell'insulina e/o dei suoi analoghi nell'aumento del rischio di cancro, il ruolo del diabete e dell'iperglicemia e la veridicità di un aumentato rischio di cancro negli utilizzatori di insulina.

Valutazione della possibile associazione tra la dispensazione di insulina glargine e l'incidenza di cancro tramite l'uso dell'Echantillon Generaliste de Beneficiaires, una campionatura casuale (1/97) nel database del Servizio Sanitario Nazionale francese, che copre circa il 90% dell'intera popolazione francese.

La popolazione dello studio era costituita da pazienti adulti (età  $\geq 18$  anni) che avevano ricevuto almeno due prescrizioni di insulina, dispensate tra il 1 gennaio 2003 e il 31 dicembre 2009. Sono stati inclusi pazienti senza diagnosi di cancro al momento della dispensazione della prima prescrizione di insulina, che non sono morti nel mese seguente la prima dispensazione e per i quali non risultassero nel database reclami per oltre un anno dalla prima prescrizione di insulina. Sono stati definiti utilizzatori "esclusivi" coloro che hanno ricevuto solo insulina glargine o solo lo stesso tipo di insulina umana; utilizzatori "prevalenti" coloro che hanno ricevuto almeno 12 prescrizioni di insulina con  $\geq 80\%$  del tempo di esposizione allo stesso tipo. Gli utilizzatori "incidenti" sono stati i pazienti per i quali erano disponibili dati relativi ad almeno 6 mesi precedenti la prima dispensazione di qualsiasi tipo di insulina. Sulla base di queste premesse la popolazione è stata quindi suddivisa in 4 tipologie: 1) utilizzatori esclusivi incidenti; 2) utilizzatori prevalenti incidenti; 3) utilizzatori esclusivi; 4) utilizzatori prevalenti. Il periodo di studio è stato 1 gennaio 2003-30 giugno 2010, la data indice è stata definita come il giorno della dispensazione della prima prescrizione di insulina identificata nel database. Il periodo di esposizione è stato definito come il periodo intercorso dalla prima dispensazione di insulina e il 28° giorno dopo la data dell'ultima dispensazione. Il *follow-up* è stato chiuso il 30 giugno 2010 ed è durato almeno 6 mesi per tutti i pazienti inclusi. Gli *outcome* valutati sono stati la prima diagnosi di cancro e l'incidenza di morte durante il *follow-up*. È stata registrata la tipologia di cancro, ma non la causa di morte. L'ipotesi pre-specificata dello studio è stata quella di valutare se ci fosse un incremento nel numero delle diagnosi di cancro nella popolazione degli utilizzatori esclusivi incidenti rispetto all'incidenza rilevata negli utilizzatori esclusivi di insulina umana. Le altre popolazioni sono state considerate per l'analisi di sensibilità. L'ipotesi secondaria ha riguardato l'aumentato rischio di cancro associato all'esposizione ad insulina o a sulfaniluree e una riduzione del rischio associata a biguanidi. A causa dell'elevato tasso di morte nella popolazione considerata e a causa del fatto che la morte poteva essere stata una conseguenza di un rischio concomitante, è stato anche valutato l'HR per morte e per cancro, con l'ipotesi che una più elevata frequenza di decesso possa mascherare uno squilibrio nel rischio di cancro.

Complessivamente sono stati inclusi 6649 pazienti. Poiché tra i pazienti con diabete di tipo I non vi sono state diagnosi di cancro nel gruppo esposto ad insulina glargine e ne è stata identificata solo una tra i pazienti trattati con insulina umana, le analisi sono state ristrette ai pazienti con diabete di tipo II (n=1199 per gli utilizzatori esclusivi incidenti: la popolazione meno numerosa e n=1843 per tutti gli utilizzatori prevalenti: il gruppo più numeroso). Le caratteristiche di base delle due popolazioni di pazienti trattati con insulina glargine ed insulina umana erano simili tra loro, l'età variava al massimo di 2 anni, i maschi rappresentavano il 50% nella popolazione glargine e il 40% di quelli trattati con insulina umana, i pazienti trattati con insulina glargine avevano un maggior numero di patologie concomitanti. Le diagnosi di cancro sono state 18 (95% IC 12,5-23,6) per 1000 anni/paziente negli utilizzatori esclusivi di insulina glargine e 22,8 (95% IC 10,9-34,7) per 1000 anni/paziente negli utilizzatori di insulina umana.

L'HR per la diagnosi di cancro per gli utilizzatori esclusivi incidenti del gruppo glargine rispetto a quello insulina umana è stato 0,59 (95% IC 0,28-1,25). Per tutti gli utilizzatori prevalenti il dato è stato 0,58 (95% IC 0,34-1,01). Non ci sono state significative differenze riguardo ai più comuni tipi di cancro, però in tutte le tipologie di popolazione è stato registrato un maggior numero di diagnosi di cancro al seno relativamente al trattamento con insulina umana rispetto alla glargine (8% [IC 95%, 1,7-23,4] vs. 1,7% [0,2-6,3]).

Come indicatore dell'intensità di esposizione al farmaco è stato valutato il *possession rate* (PR), corrispondente al rapporto tra il numero di trattamenti dispensati durante il periodo di esposizione all'insulina e il numero di periodi di 28 giorni presenti nel *follow-up*. Per quanto riguarda gli *endpoint* secondari, l'incidenza di cancro era associata ad un incremento d'esposizione all'insulina (PR 80-100% pari a 2,3 e 2,28 rispettivamente per gli utilizzatori esclusivi incidenti e per tutti i pazienti prevalenti, rispetto al valore di 1 relativo a PR 0-20%). La diagnosi di cancro era anche associata all'esposizione a sulfaniluree, mentre non c'è stata una chiara correlazione nei pazienti esposti a biguanidi. L'HR per la morte da tutte le cause e il cancro relativi all'esposizione ad insulina glargine rispetto all'insulina umana è stato di 0,58 (95% IC 0,32-1,06) negli utilizzatori esclusivi incidenti e di 0,56 (95% IC 0,36-0,87) in tutti i pazienti prevalenti. L'ipotesi di un rischio concomitante di morte che maschera l'incidenza di cancro non è stata quindi verificata. I risultati dimostrano che l'esposizione alla sola insulina glargine non era associata ad un incremento di rischio di cancro rispetto al trattamento con sola insulina umana, ma indicano un'associazione tra incremento dell'esposizione a qualsiasi tipo di insulina e a sulfaniluree e rischio di cancro, avvalorando l'ipotesi che il rischio di sviluppare neoplasie sia aumentato in presenza di insulina, sia essa esogena o da secrezione endogena in seguito a stimolazione.

I risultati non confermano le precedenti evidenze di un aumentato rischio di cancro in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina glargine, rispetto all'insulina umana; tuttavia, indicano una correlazione tra l'aumento del rischio di neoplasie e l'aumentata esposizione ad insulina o sulfaniluree. Inoltre, rivelano un aumento del rischio di morte da tutte le cause nei pazienti trattati con insulina umana rispetto all'uso di insulina glargine, evidenza che necessita di ulteriori approfondimenti.

**Parole chiave:** insulina glargine, rischio di cancro, studio di coorte.

**Conflitto d'interesse:** lo studio è stato finanziato dalla sanofi-aventis.

**Riferimento bibliografico:**

Blin P. et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* 2012; 55: 644-653.

**Comportamento suicidario e gravi disturbi neuropsichiatrici dopo terapia con farmaci glucocorticoidi nelle cure primarie**

A cura della Dr.ssa Francesca Parini

I glucocorticoidi naturali, come il cortisolo, possono influenzare il comportamento, il tono dell'umore ed altri processi del Sistema Nervoso centrale. Nelle persone con disturbi dell'umore sono state dimostrate alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ipercortisolemia ed alterazioni funzionali del *feedback* negativo dei glucocorticoidi. Inoltre, circa il 50%-80% dei pazienti con ipercortisolemia endogena (Sindrome di Cushing) soddisfa i criteri DSM-IV per depressione maggiore e circa il 10% presenta psicosi o mania. L'associazione di glucocorticoidi esogeni con sindromi depressive e maniacali è relativamente ben documentata: i dati forniti da studi retrospettivi indicano tassi di prevalenza che variano dal 1% al 50%.

Il presente studio si pone come obiettivo la valutazione dei tassi di incidenza di depressione, mania, delirio, disturbo di panico, suicidio o tentativo di suicidio in soggetti trattati con farmaci glucocorticoidi e dei fattori di rischio per lo sviluppo di questi outcome nelle cure primarie nel Regno Unito.

Circa il 98% della popolazione nel Regno Unito è in cura da un medico di medicina generale. L'*Health Improvement Network* (THIN) è un database di cartelle cliniche elettroniche anonime di medici di medicina generale di tutto il Paese. Nel THIN sono inserite sistematicamente e prospettivamente le informazioni cliniche dei pazienti, quali dati demografici, diagnosi e prescrizioni. Per lo studio sono stati impiegati i dati di tutti i soggetti adulti registrati nel THIN dal 1 gennaio 1990 al 31 dicembre 2008 da 424 medici di medicina generale.

Nel THIN ogni farmaco è codificato utilizzando i codici Multilex associati a dati del *British National Formulary* (<http://bnf.org/bnf>). Nello studio sono stati inclusi tutti i glucocorticoidi prescritti per via orale, quali prednisolone, prednisone, idrocortisone, desametasone, triamcinolone, betametasone, metilprednisolone e deflazacort e sono stati esclusi i pazienti trattati esclusivamente con glucocorticoidi per via topica, inalatoria o parenterale.

Nel THIN tutte le diagnosi ed i sintomi sono registrati utilizzando il sistema di classificazione Read (*BMJ* 1990;300:1092). La classificazione Read e i codici Multilex sono stati utilizzati per creare elenchi di codici clinici e di farmaci che hanno permesso di identificare nel database i casi di suicidio o di tentativo di suicidio, di depressione, mania, delirio, confusione o disorientamento e di disturbo di panico. Un *outcome* è stato interpretato come causato da glucocorticoidi se comparso dopo l'inizio della terapia steroidea e non presente nei sei mesi precedenti; nel caso di terapie steroidee a lungo termine, un *outcome* è stato interpretato come causato da glucocorticoidi se comparso entro i primi 3 mesi di terapia.

Per il gruppo glucocorticoidi-esposti sono stati identificati tutti i pazienti di età  $\geq 18$  anni con almeno una prescrizione di farmaci glucocorticoidi per via orale. La dose giornaliera è stata calcolata moltiplicando il numero di pillole prescritte per ogni ciclo per la dose di ogni pillola (in prednisone- equivalenti) e dividendo il risultato per il numero di giorni per cui il farmaco è stato prescritto. La diagnosi medica registrata alla data di inizio della terapia è stata utilizzata come indicazione per la prescrizione farmacologica.

Per il gruppo glucocorticoidi-non esposti sono stati identificati tutti i pazienti che non hanno mai ricevuto prescrizioni di farmaci glucocorticoidi orali, dividendoli in 2 gruppi: il primo comprendente un campione casuale di pazienti che non hanno ricevuto prescrizioni di glucocorticoidi; e il secondo comprendente un campione casuale di pazienti che non hanno ricevuto prescrizioni di glucocorticoidi ma con diagnosi delle stesse malattie di base dei pazienti esposti.

In totale sono stati prescritti 786.868 cicli di farmaci glucocorticoidi orali a 372.696 pazienti adulti (età  $\geq 18$  anni). L'indicazione clinica per la prescrizione dei farmaci glucocorticoidi è stata identificata per 560.472 cicli in 261.272 pazienti.

Nel gruppo glucocorticoidi-esposti, sono stati registrati 19 casi di suicidio completato, 90 casi di tentativo di suicidio, 6918 casi di depressione, 2030 casi di delirium/confusione/disorientamento, 898 casi di mania, 266 casi di disturbo di panico e 108 casi di patologia psichiatrica senza i dettagli dei sintomi.

Il tasso di incidenza degli *outcome* ha mostrato una variazione in base ai cicli di glucocorticoidi: 15,7 per 100 persone-anno a rischio per tutti i cicli di glucocorticoidi; 22,2 per 100 persone-anno a rischio per il primo ciclo di terapia; 14 per 100 persone-anno a rischio per il secondo ciclo di terapia e 11,7 per 100 persone-anno a rischio per il terzo ciclo e successivi.

Rispetto ai pazienti del gruppo glucocorticoidi-non esposti, il rischio di suicidio o tentativo di suicidio è aumentato da cinque a sette volte nei pazienti trattati con glucocorticoidi (tutti i pazienti glucocorticoidi-esposti, HR=5,27, IC 95%=3,82-7,29; pazienti glucocorticoidi-esposti con indicazione per la prescrizione, HR=6,89, IC 95%=4,52-10,50), anche se il rischio complessivo è stato basso. L'aumento del rischio è stato più marcato per delirio/confusione/disorientamento (tutti i pazienti glucocorticoidi-esposti, HR=6,35, IC 95%=5,92-6,81; pazienti glucocorticoidi-esposti con indicazione per la prescrizione, HR=5,14, IC 95%=4,54-5,82) e mania (tutti i pazienti glucocorticoidi-esposti, HR=5,66, IC 95%=5,09-6,60; pazienti glucocorticoidi-esposti con indicazione per la prescrizione, HR=4,35, IC 95%=3,67-5,16) se confrontati con depressione (tutti i pazienti glucocorticoidi-esposti, HR=2,60, IC 95%=2,49-2,70; pazienti glucocorticoidi-esposti con indicazione per la prescrizione, HR=1,83, IC 95%=1,72-1,94) e disturbo di panico (tutti i pazienti glucocorticoidi-esposti, HR=1,97, IC 95%=1,60-2,43; pazienti glucocorticoidi-esposti con indicazione per la prescrizione, HR=1,45, IC 95%=1,15-1,85).

Per quanto riguarda i fattori di rischio, alte dosi giornaliere di farmaci glucocorticoidi e una storia di disturbi neuropsichiatrici sono stati associati ad un maggiore rischio di tutti gli outcome. Le donne hanno mostrato un rischio maggiore di depressione e un rischio minore di mania e delirio/confusione/disorientamento. Il rischio di depressione, mania e delirio/confusione/disorientamento aumenta con l'età, ed è stato osservato il contrario per il comportamento suicidario e il disturbo di panico. Nel caso di pazienti con numerosi cicli di terapie steroidee, una storia precedente di disturbi psichiatrici indotti dai glucocorticoidi è associata ad un maggior rischio di recidiva del disturbo stesso (HR=1,32, IC 95%=1,00-1,74).

I farmaci glucocorticoidi aumentano il rischio di comportamento suicidario e di disturbi neuropsichiatrici; in particolare in soggetti in terapia con glucocorticoidi il rischio è aumentato di due volte per la depressione, di quattro-cinque volte per mania o delirium/confusione/disorientamento e di sette volte per suicidio o tentativo di suicidio rispetto ai soggetti che non assumono glucocorticoidi.

I medici devono quindi prestare particolare cautela nel somministrare questi farmaci, in particolare quando le ragioni per la prescrizione non sono conformi alle indicazioni cliniche. Nei casi in cui la prescrizione di un farmaco glucocorticoide è essenziale, i pazienti e i loro famigliari devono essere informati sulla possibilità di insorgenza di questi gravi eventi avversi, in modo tale da svolgere un attento monitoraggio che permetta la sospensione del farmaco o la riduzione del dosaggio.

**Parole chiave:** glucocorticoidi, comportamento suicidario, cure primarie

**Referenze bibliografiche:**

Farde L et al. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. Am J Psychiatry 2012; AiA:1-7.

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia  
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dr.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Simona Ruggiero (II Università di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott. Vincenzo Urso (Università di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF****Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311. [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

**RICEZIONE NEWSLETTER**

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