

On Medicine

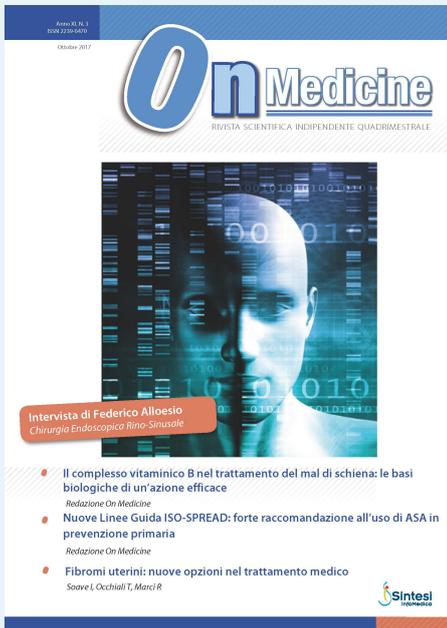
RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE QUADRIMESTRALE



Intervista di Federico Alloesio
Chirurgia Endoscopica Rino-Sinusale

- **Il complesso vitaminico B nel trattamento del mal di schiena: le basi biologiche di un'azione efficace**
Redazione On Medicine
- **Nuove Linee Guida ISO-SPREAD: forte raccomandazione all'uso di ASA in prevenzione primaria**
Redazione On Medicine
- **Fibromi uterini: nuove opzioni nel trattamento medico**
Soave I, Occhiali T, Marci R

SOMMARIO



Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica S.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.



Copyright © 2017 by Sintesi InfoMedica S.r.l.
Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI)
Tel. +39 02 56665.1

OnMedicine - Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007

Direttore responsabile: Alberto De Simoni
Marketing e vendite: Marika Calò

Ottobre 2017

2 INTERVISTA *Federico Alloesio*



6 FOCUS



Nuove Linee Guida ISO-SPREAD: forte raccomandazione e all'uso di ASA in prevenzione primaria *Redazione On Medicine*

9 APPROFONDIMENTI



Il complesso vitaminico B nel trattamento del mal di schiena: le basi biologiche di un'azione efficace *Redazione On Medicine*

15 IL PARERE DELLO SPECIALISTA



Fibromi uterini: nuove opzioni nel trattamento medico *Soave I, Occhiali T, Marci R*

BOARD SCIENTIFICO

Giorgio Walter Canonica
Allergologo

Antonio Ceriello
Diabetologo

Aldo De Rosa
Urologo

Fernando Di Benedetto
Pneumologo

Marco Guelfi
Ortopedico

Giovanni Carlo Isaia
Geriatra

Antonio Simone Laganà
Ginecologo

Giorgio Lambertenghi
Ematologo

Giovanni Minisola
Reumatologo

Vincenzo Montemurro
Cardiologo

Donato Rosa
Ortopedico

Raul Saggini
Fisiatra

Enzo Silvestri
Radiologo



EDITORIALE

Editoriale

De Simoni A

Gentili lettori,

due anni fa abbiamo presentato il nostro primo numero di On Medicine online. Era l'ottobre 2015, da allora abbiamo creduto in questo progetto con entusiasmo, impegnandoci per offrire alla comunità scientifica un interessante strumento di approfondimento, realizzato con il contributo di tanti esperti ed esponenti del panorama medico italiano. In questi anni abbiamo visto crescere l'interesse dei nostri lettori e la partecipazione di tanti Autori, che ci hanno permesso di proporvi sempre contenuti originali. In questo nuovo numero di On Medicine, il terzo dell'anno, torniamo a parlare di rinosinusite con il Dottor Federico Alloesio, che abbiamo ospitato anche nel numero scorso con un interessantissimo contributo sulla rinosinusite. Lo abbiamo intervistato chiedendogli di approfondire questo tema parlandoci di FESS, tecnica operatoria delle rinosinusiti croniche considerata il gold standard nel trattamento di queste condizioni patologiche, in grado di favorirne un miglioramento ricercando e rimuovendo le anomalie che ostruiscono gli osti sinusali e impediscono un'adeguata respirazione. Ringraziamo il Dottor Alloesio per l'interessante approfondimento e per la grande disponibilità. Questo mese il protagonista della rubrica "il parere dello specialista" è il Professor Roberto Marci, del Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina sperimentale dell'Università di Ferrara, importante esponente nel panorama medico ginecologico ed esperto di infertilità, che ci ha proposto un articolato contributo dedicato ai fibromi uterini e alle nuove opzioni di trattamento disponibili per queste neoplasie benigne. Vi segnaliamo anche gli altri due articoli di questo mese, uno dedicato all'importante aggiornamento in tema di prevenzione cardiovascolare con acido acetilsalicilico, l'altro al trattamento del mal di schiena, condizione che determina un importante impatto sulle risorse sanitarie e che condiziona in modo significativo anche l'ambito produttivo. Come di consueto abbiamo aggiornato la sezione delle news con nuovi flash dal mondo della Medicina e aggiornato la sezione Congressi con i prossimi appuntamenti previsti nei mesi a venire. Non ci resta che ringraziare gli esperti che hanno contribuito a questo numero ricco e stimolante e quanti ci stanno inviando i loro contributi, che riceviamo numerosi e selezioniamo di volta in volta in modo da offrire un aggiornamento sempre vario e di rilievo. Vi auguriamo buona lettura, dandovi l'arrivederci a dicembre.

Il direttore responsabile

Intervista Dott. Alloesio

Alloesio F



Il dottor Federico Alloesio è un chirurgo specializzato in Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale che esegue nella sua pratica clinica numerosi interventi di FESS e che nel corso della sua carriera ha operato diversi pazienti affetti da rinosinusiti croniche, collaborando anche con il professor Paolo Castelnuovo. In questa intervista, che segue all'articolo realizzato per il numero 2 di On Medicine, il dottor Alloesio ci illustra le peculiarità di questa tecnica chirurgica nata negli anni '70, che oggi permette di intervenire sulla patologia rinosinusale in maniera meno invasiva e cruenta rispetto alle metodiche in uso negli anni precedenti. Lo ringraziamo per questo prezioso contributo e vi lasciamo alle sue parole.

Dottor Alloesio, come è nata la FESS e in che cosa consiste l'intervento?

L'acronimo FESS significa *Functional Endoscopic Sinus Surgery*, e fu il medico austriaco Messerklinger, studiando la fisiologia dei seni paranasali e del trasporto mucociliare, a creare le basi per questa innovativa tecnica negli anni '70. Queste basi sono state poi sviluppate e ampliate da Stammberger, Wigand, Kennedy e, anni dopo, da Paolo Castelnuovo, prima con la scuola di Pavia e poi con quella di Varese.

La FESS, o Chirurgia Endoscopica Rino-Sinusale (CERS) in italiano, è considerata oggi il *gold standard* per quanto riguarda la tecnica operatoria delle rinosinusiti croniche e consiste nella ricerca e rimozione di tutte quelle anomalie che creano ostruzione degli osti sinusali (i piccoli condotti che collegano i seni paranasali con le fosse nasali) e impediscono una regolare areazione dei seni paranasali e il corretto movimento del muco dall'interno verso l'esterno delle cavità stesse. Lo scopo è trattare le patologie acute e/o croniche ripristinando una buona ventilazione dei seni, migliorando il trasporto muco-ciliare e il trofismo della mucosa del naso e dei seni paranasali. La FESS è un intervento poco invasivo rispetto a quelli che si praticavano sino a 15-20 anni orsono e viene effettuato con l'impiego di endoscopi rigidi di 2,7-4 mm di diametro di cui è possibile variare l'angolazione (0, 15, 30 o 70 gradi a seconda del distretto che si desidera indagare e/o sul quale è necessario intervenire) che sono collegati a una fonte di luce e a una telecamera che trasmette le immagini ingrandite a un monitor ad alta definizione, sul quale l'operatore può controllare ogni movimento dei micro-strumenti impiegati, taglienti e non.

Quando è indicata questa tecnica, qual è il paziente-tipo?

L'intervento di FESS è indicato in tutti i casi di rinosinusite cronica o polipoide, recidivante, per i quali la terapia medica non abbia sortito il risultato desiderato.

In linea teorica qualsiasi soggetto con patologia rinosinusale cronica può essere sottoposto a questo tipo di intervento, che essendo meno invasivo e cruento dei precedenti permette tempi di recupero più brevi e l'impiego della sola anestesia locale (per esempio usando le radiofrequenze per ridurre i turbinati).

Volendo poi fare una distinzione tra pazienti più o meno "idonei" alla FESS possiamo certamente considerare meno "facili" da operare i soggetti in età avanzata e/o con patologie cardiocircolatorie pregresse, ma non perché l'intervento in sé possa aggravare la loro condizione o arrecarvi danno, bensì perché non è sempre facile in anestesia ottenere una valida "ipotensione controllata". Questa condizione, che consiste nel mantenere la pressione del paziente a livelli molto più bassi del normale durante l'intervento, permette al chirurgo di avere il campo operatorio quasi esangue e di eseguire l'intervento in condizioni più favorevoli e in tempi decisamente più brevi. Bisogna infatti considerare che gli spazi anatomici nei quali ci si muove durante l'intervento sono molto ridotti ed è sufficiente una goccia di sangue sulla lente dell'endoscopio per annullare la visione dell'operatore, che dev'essere perfetta.

Come si struttura l'intervento?

Attraverso il "consenso informato" il soggetto viene istruito su come si svolgerà l'intervento e, in particolare, la fase postoperatoria. A volte i pazienti arrivano spaventati da ciò che hanno sentito raccontare da parenti e amici che hanno subito l'intervento anni prima o perché sono stati loro stessi già operati con le vecchie metodiche chirurgiche. Con l'intervento di FESS il postoperatorio è reso molto più accettabile dal paziente, che può constatare che il "fastidio" è sopportabile. Il fatto di avere le fosse nasali occupate da garze grasse, morbide spugne, o bende flave che vengono rimosse il giorno seguente all'intervento, senza dolore e con un modesto stillicidio (o a volte senza neppure quello) potendo respirare da subito anche soltanto attraverso una fossa nasale, è una grande soddisfazione per il paziente e per il chirurgo stesso.

Molte volte quando si pratica anche la settoplastica vengono posizionate lastrine in silicone rigido che vengono disposte in modo da mantenere ben distanziate la parete laterale da quella mediale in ogni fossa nasale, questo protegge la mucosa e permette la sua completa guarigione, evitando la formazione di sinechie (aderenze) tra setto nasale e turbinato inferiore. Queste lastrine è bene vengano mantenute *in loco* per un tempo compreso tra i 7 e i 15 giorni e vengono rimosse molto facilmente, con un minimo fastidio da parte del paziente.

Per quanto riguarda la fase preoperatoria, alcuni giorni prima dell'intervento il paziente deve assumere piccole quantità di cortisone o altro antinfiammatorio non steroideo e un antibiotico (di solito l'associazione acido Clavulanico + amoxicilina) che solitamente viene somministrato anche durante il ricovero.

Gli esami da effettuare sono quelli ematochimici di routine in chirurgia; quindi l'elettrocardiogramma, talvolta la visita cardiologica e la consulenza pneumologica, poi una radiografia del torace in due proiezioni e infine, in ultimo ma solo per citazione ma senz'altro il più importante da eseguire quando si sospetta una rinosinusite o una poliposi nasosinusale, la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) del massiccio facciale e dei seni paranasali, in proiezione assiale e coronale senza mezzo di contrasto.

Senza quest'ultima indagine, che viene eseguita prima dell'intervento da non più di 3 anni, non è possibile eseguire la FESS e il chirurgo è penalmente perseguibile nel caso subentrassero complicanze.

La TAC offre infatti la possibilità di vedere ciò che con qualsiasi altro mezzo a disposizione non riusciremmo a valutare: è l'*imaging* di elezione. Da più di 20 anni ormai la radiografia del cranio e dei seni paranasali viene considerata una tecnica insufficiente per valutare le patologie croniche dei seni paranasali e del naso e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) può servire laddove ci sia necessità di porre diagnosi differenziale tra due patologie e/o di effettuare particolari valutazioni a carico dei tessuti molli.

Quali sono i rischi e le complicanze e come si gestiscono?

L'approccio endoscopico, pur essendo una tecnica mininvasiva, non è completamente esente da rischi chirurgici. Le complicanze intra-operatorie si possono suddividere in due categorie: maggiori e minori. Al primo gruppo appartengono le fistole rinoliquorali, le meningiti, il danneggiamento del nervo ottico, della carotide interna, l'ascesso o l'emorragia cerebrale, fino al decesso del paziente. Nel secondo gruppo possiamo trovare le sinechie del meato medio, le infezioni postoperatorie, i mucoceli iatrogeni, l'ematoma o enfisema periorbitario e l'epifora.

I rischi di questa chirurgia sono strettamente legati al *training* che il chirurgo dovrà eseguire su preparati cadaverici: è molto importante conoscere l'anatomia dei distretti sui quali si andrà a operare e quella di tutte le varianti e anomalie che differenziano un paziente dall'altro. Solo dopo aver eseguito molte dissezioni su cadavere e visite rinologiche con l'impiego degli endoscopi e, ancora, medicazioni in pazienti operati insieme a un "primo operatore", si è in grado di prendere l'endoscopio tra le mani e incominciare un intervento di FESS, naturalmente sempre con il supporto di un chirurgo più esperto. Gli errori compiuti sui preparati anatomici serviranno al chirurgo per non sbagliare quando opererà il paziente vero e proprio, che gli si affida con fiducia. Ogni chirurgo nella propria carriera annovera, purtroppo, un certo numero di insuccessi, che fortunatamente nel mio caso non sono mai appartenuti alle complicanze maggiori e vengono immediatamente rimossi dopo la loro risoluzione.

Ricorda un caso particolarmente emblematico, magari perché caratterizzato da una complicanza particolare e/o perché l'esito è stato particolarmente positivo?

Sì, ricordo il caso di una giovane paziente, studentessa universitaria di giurisprudenza, che non riusciva più a studiare a causa di una cefalalgia ormai ribelle a qualsiasi analgesico. Questa condizione cronica l'aveva portata a decidere di interrompere gli studi.

La operammo il professor Castelnuovo e io, che cominciavo da poco ad avvicinarmi alla FESS. La TAC che avevamo effettuato prima di intervenire non aveva mostrato patologie rilevanti (come rinosinusiti croniche o poliposi o altro) ma, come mi fece notare il professor Castelnuovo, si poteva osservare che gli osti dei seni, in particolare i mascellari e i frontali, erano ridotti e ostruiti. Oltre a questo, dallo studio preoperatorio apprezzammo la presenza di altre piccole anomalie, che potemmo risolvere con un intervento minimalista, rispettando il più possibile le strutture del naso.

Circa 20 giorni dopo l'intervento rividi la paziente per effettuare la medicazione e l'indagine endoscopica di routine, e lei mi raccontò con grande piacere che per la prima volta dopo molto tempo non avvertiva più alcuna cefalea. A distanza di alcuni anni la incontrai di nuovo, ormai avvocato, e in quell'occasione mi disse che dall'intervento non aveva mai più sofferto di cefalea, se non in rare occasioni e sempre con cause ben note e non di tipo rinogeno. Fu una grande soddisfazione, professionale e personale.

La FESS risolve definitivamente la patologia?

La tecnica di Messerklinger ha limiti ben precisi, non può e non vuole essere assolutamente la soluzione a tutti i problemi infiammatori dei seni paranasali. Scegliamo sempre questa tecnica, che personalmente ritengo la migliore rispetto alle più datate e radicali, ma comunque non è in grado di dare una soluzione definitiva a lungo termine.

L'intervento di FESS, come ogni altro intervento chirurgico, non può considerarsi risolutivo. In molti casi di allergia, asma, mucoviscidosi o poliposi diffusa la FESS può apportare notevoli miglioramenti ma è necessario intervenire anche più volte, essendo le patologie affrontate tendenzialmente recidivanti. Certo, lo scopo del chirurgo è quello di operare una sola volta e liberare per sempre il paziente da quei fastidiosi e a volte invalidanti sintomi; alcune volte l'obiettivo si raggiunge, altre no. Ritengo pertanto importante il continuo aggiornamento e la collaborazione tra ospedali e centri di eccellenza ai quali poter inviare i casi troppo complessi per poter essere affrontati in strutture meno qualificate.

In che modo a suo parere può evolvere questa tecnica?

La Chirurgia endoscopica dei seni paranasali, tecnica di Messerklinger, è relativamente giovane e in continua evoluzione, sia per il miglioramento delle capacità dei chirurghi, in particolare per la manualità acquisita dopo anni e anni di esperienza, sia per le migliorie tecnologiche che vengono apportate costantemente agli strumenti ottici e chirurgici impiegati. Questi ultimi sono infatti la risultante di continui studi che li rendono sempre più sicuri e meno invasivi. Per quanto riguarda il miglioramento della visione degli operatori durante l'intervento, ricordo che il chirurgo può già avvalersi di immagini in 4k e si sta lavorando per poter offrire la tridimensionalità, così da avere un'immagine sempre più precisa e realistica delle strutture e degli spazi entro i quali stiamo operando.

L'atto stesso può non considerarsi completamente definito, essendo il massiccio facciale e il naso strettamente confinanti con strutture nobili quali la fossa cranica media, il nervo ottico e la carotide interna. Lo sviluppo di questa tecnica ci permette oggi di affrontare e trattare chirurgicamente, sotto controllo endoscopico e con traumatismo ridotto, patologie che vanno dalla fistola liquorale al meningoencefalocèle e ancora dalla decompressione dell'orbita e del nervo ottico sino alla chirurgia dei tumori del basi-cranio e dell'ipofisi.

Vuole aggiungere qualcosa a suo parere di interessante su questo argomento?

Direi che di cose interessanti su questo argomento se ne potrebbero dire veramente molte. Per quanto mi riguarda credo che forse la FESS abbia portato nell'ambito dell'ORL una delle innovazioni più importanti degli ultimi cinquanta anni. La chirurgia endoscopica ha solo cambiato il modo di praticare l'accesso alle strutture, da esterno a intranasale, e quindi con un minor traumatismo. La chiave del successo di questa tecnica risiede, oltre che nel giusto approccio preoperatorio, in una procedura atraumatica, favorita ancor di più dallo scarso sanguinamento e dalla stretta collaborazione tra chirurgo ORL, radiologo e anestesista.

Intervista con il Dottor Federico Alloesio

Medico Chirurgo, specialista in Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale

ASL- AL Ospedali di Acqui Terme e Casale M.to

Nuove Linee Guida ISO-SPREAD: forte raccomandazione all'uso di ASA in prevenzione primaria

Redazione On Medicine

Pochi sono gli argomenti più dibattuti in questi anni riguardo alla prevenzione cardiovascolare: l'Acido Acetilsalicilico (ASA) a basse dosi va usato in prevenzione primaria oppure no? In caso di risposta positiva, quali sono i soggetti per i quali è valida questa indicazione?

Il beneficio derivante dall'impiego di ASA nel ridurre mortalità e/o nuovi eventi cardiovascolari maggiori - con un rischio di sanguinamento accettabile - in pazienti con evidenza di pregressa malattia cardiovascolare è ben noto, per questo il farmaco è raccomandato in questo setting.

Al contrario, in prevenzione primaria ASA comporta sì una riduzione statisticamente significativa nel rischio di eventi cardiovascolari, ma aumenta anche il rischio di sanguinamento, sia gastrointestinale ed extracranico in genere, sia, anche se di poco, intracranico (ictus emorragico). Oggi quindi la vera sfida è identificare, nella popolazione generale, un rapporto rischio-beneficio del trattamento in prevenzione primaria tale per cui il vantaggio derivante dall'assunzione del farmaco in assenza di segni e sintomi superi il potenziale rischio di sviluppare effetti indesiderati. Per questo motivo Linee Guida e opinioni di esperti differiscono sostanzialmente tra loro nelle raccomandazioni, perché riflettono l'incertezza della stima di un preciso rapporto rischio-beneficio.

Tuttavia recentemente, e per la prima volta in Europa, gli estensori delle Linee Guida ISO-SPREAD, pubblicando l'ottava edizione del documento, hanno preso posizione su questo tema raccomandando l'impiego di ASA in prevenzione primaria; la decisione è stata presa considerando gli ultimi importanti dati emersi dalle ricerche più recenti sulla molecola, tra le più studiate, che continua a dimostrare grandi potenzialità in campo cardiovascolare e non solo.

ASA e prevenzione primaria in Italia

Lo sviluppo dell'ASA rappresenta uno dei più importanti progressi della Medicina del secolo scorso e negli anni sono stati condotti diversi studi nei setting di prevenzione cerebrovascolare, con lo scopo di preservare non solo la longevità del paziente, ma anche la sua qualità di vita. La vera e propria rivoluzione è stata tuttavia il suo impiego a basso dosaggio, soprattutto in prevenzione secondaria, nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare. Per quanto riguarda il panorama italiano, il *Primary Prevention Program* (PPP) fu il primo trial effettuato sull'impiego di ASA in prevenzione primaria sul territorio. Condotta all'inizio degli anni 2000, in deroga a una disposizione di legge che allora vietava ai medici del territorio di partecipare in qualità di sperimentatori a ricerche clinico-farmacologiche, il PPP coinvolse i Medici di Medicina Generale per valutare l'effetto di ASA e vitamina E nella prevenzione primaria cardiovascolare in soggetti con almeno un fattore di rischio. Anche se lo studio non può essere considerato esente da critiche metodologiche, i risultati indicarono che la vitamina E non era efficace nella prevenzione dell'ictus (RR 1,24; IC 95% 0,66-2,31), mentre l'ASA riduceva gli eventi cardiovascolari totali (RR 0,77; IC 95% 0,62-0,95) e sembrava inoltre diminuire il rischio totale di ictus, sia pure in modo non significativo (RR 0,67; IC 95% 0,36-1,27).

La metanalisi su più di 100.000 pazienti

Successivamente sono stati condotti altri studi a livello globale per la valutazione del rischio-beneficio dell'ASA nella prevenzione primaria, studi spesso difficili da realizzare, per la possibilità di arruolare persone a basso rischio, per le quali sarebbe stato necessario un tempo non sostenibile per una dimostrazione convincente e statisticamente importante. Una metanalisi del 2011 pubblicata su *The American Journal of Medicine* ha riassunto i risultati di 8 studi clinici valutando gli effetti dell'ASA a bassa dose sulla mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare, l'infarto miocardico, l'ictus cerebrale ischemico e i sanguinamenti.

In totale la coorte esaminata superava 100.000 pazienti. I risultati hanno evidenziato una riduzione della mortalità per tutte le cause nei pazienti che avevano assunto ASA (RR 0,94; IC 95% 0,88-1,00), così come una diminuzione dell'insorgenza di infarto del miocardio (RR 0,83; IC 95% 0,69-1,00), di ictus ischemico (RR 0,86; IC 95% 0,75-0,98) e di un endpoint composito di tutti e tre insieme i precedenti indicatori (RR 0,88; IC 95% 0,83-0,94). La riduzione della mortalità cardiovascolare tuttavia non risultava statisticamente significativa (RR 0,96; IC 95% 0,84-1,09).

Sul versante del profilo di sicurezza il trattamento aveva aumentato il rischio di ictus emorragico (RR 1,36; IC 95% 1,01-1,82) e quello di sanguinamento maggiore (RR 1,66; IC 95% 1,41-1,95), imponendo, quindi, la necessità di valutare attentamente la stratificazione del rischio in modo da somministrare ASA a basse dosi, in prevenzione primaria, a pazienti in cui il beneficio derivante dall'evitare un infarto o un ictus fosse decisamente superiore al rischio di sviluppare emorragie.

In definitiva, a seconda dei vari criteri o scale o *score* adottati, l'impiego di ASA a basse dosi in prevenzione primaria risultava sicuramente utile nei soggetti a rischio alto e molto alto; probabilmente non lo era per gli individui a basso rischio cardio e cerebrovascolare (in quanto rischio e beneficio praticamente si equivalgono) mentre nei casi di rischio intermedio – che rappresentano la maggioranza – era raccomandata una valutazione del rapporto rischio-beneficio caso per caso, in base alla storia clinica, familiare, lavorativa, sociale, psicologica ed economica.

ASA e prevenzione oncologica

Negli ultimi anni tuttavia nuove evidenze hanno spostato l'ago della bilancia e, in particolare, grande risalto è stato dato alla prevenzione oncologica che ASA ha dimostrato di saper esercitare. Peter Rothwell e collaboratori hanno approfondito l'osservazione in base alla quale la terapia in prevenzione primaria con ASA a basse dosi riducesse la mortalità per tutte le cause in modo statisticamente significativo, diversamente da quanto avveniva invece per la sola mortalità cardiovascolare, che non raggiungeva la significatività statistica. Ciò che emerse dalle conclusioni del lavoro fu che la maggior parte della riduzione della mortalità per tutte le cause era dovuta a un'importante riduzione della morte per cancro (vedi **Figura 1**).

Figura 1 - Riduzione significativa sulla mortalità per cancro
(Modificata da Rothwell PM et al. 2011)

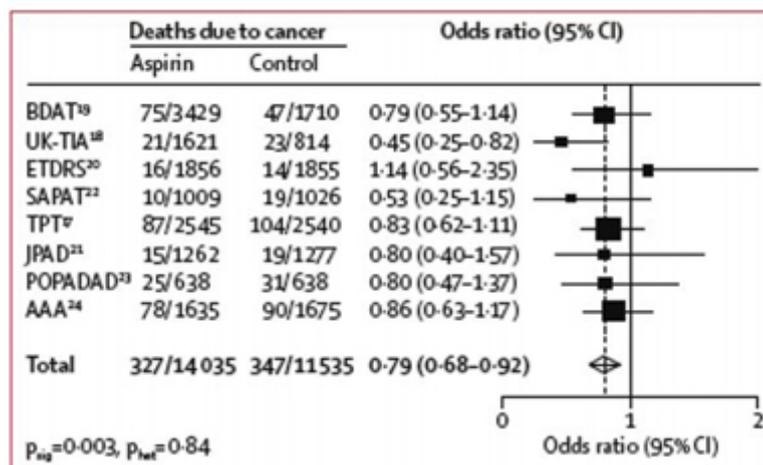
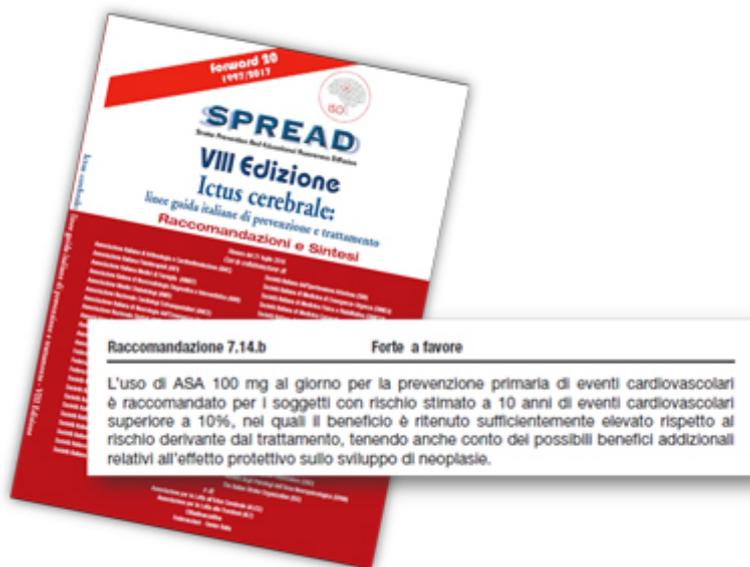


Figura 1. Riduzione della mortalità da cancro nello studio di Rothwell et al.

Successivamente sono state effettuate molteplici analisi retrospettive sui dati esistenti, sia di prevenzione primaria sia di prevenzione secondaria, fino ad analizzare 51 studi clinici randomizzati con circa 77.000 pazienti coinvolti. In quest'analisi la riduzione complessiva del rischio di mortalità per cancro era del 15% nei soggetti trattati con l'ASA a basse dosi rispetto ai controlli. Questo effetto si cominciava a manifestare a partire dal terzo anno di trattamento con effetti sovrapponibili fra il genere maschile e quello femminile. L'effetto più importante sembrava essere a carico dei tumori del colon-retto ma, in generale, altri tipi di tumori solidi, metastatici e linfomi avevano comunque registrato una significativa minore incidenza.

Anche per questo motivo le Linee Guida ISO-SPREAD, nell'edizione di luglio 2017, esprimono chiaramente come, per quanto attiene la prevenzione primaria degli eventi cerebrovascolari, **l'uso di ASA 100 mg al giorno per la prevenzione primaria sia raccomandato nei soggetti/pazienti con rischio stimato a 10 anni di eventi superiore al 10%, nei quali il beneficio è ritenuto sufficientemente elevato rispetto al rischio derivante dal trattamento e tenendo anche conto dei possibili benefici addizionali relativi all'effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di neoplasie (Figura 2)**. Oltre a ciò, la terapia con acido acetilsalicilico 100 mg al giorno è indicata in prevenzione primaria nei diabetici con fattori di rischio multipli, in presenza di anticorpi antifosfolipidi e nei pazienti con fibrillazione o flutter atriale non altrimenti trattabili.



Conclusione

L'efficacia di ASA a basso dosaggio in prevenzione secondaria è indubbia, mentre in prevenzione primaria è un argomento maggiormente dibattuto. Le Linee Guida in generale sono favorevoli all'impiego di ASA in prevenzione primaria, soprattutto nel soggetto a rischio cardiovascolare elevato, anche se recenti evidenze relative a un importante effetto protettivo sull'incidenza e mortalità per cancro, anche nel paziente con metastasi, inducono a considerare l'effetto protettivo sulle neoplasie nel momento in cui si valuta il bilancio rischio-beneficio nel singolo paziente cardiovascolare.

In quest'ottica il medico di medicina generale e la medicina del territorio hanno un ruolo fondamentale.

L'ASA a basso dosaggio non smette mai di consentire la produzione di studi che rinnovano l'interesse sull'utilità del suo uso cronico, dimostrando che, nonostante la sua "veneranda età", rimane una delle molecole più innovative oggi disponibili.

Bibliografia

- SPREAD VIII Edizione. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. stesura 21 luglio 2016.
- Zaninelli A. Aspirina in prevenzione primaria per rischio cardio-oncologico nelle nuove linee guida ISO-SPREAD. Coagulum Report. 2016 Dec; 3(8):12-5.

Il complesso vitaminico B nel trattamento del mal di schiena: le basi biologiche di un'azione efficace

Redazione On Medicine

Il mal di schiena è una affezione acuta che affligge un'ampia fascia di popolazione: si stima che il 60-80% degli individui prima o poi ne soffrano.¹ L'attività lavorativa fisica intensa, uno stile di vita inappropriato, il sovrappeso e la mancanza di un'adeguata prevenzione contribuiscono all'elevata diffusione di questa patologia che costituisce una delle principali cause di dolore cronico nel mondo, raggiungendo la massima prevalenza nel sesso femminile e nella fascia di età compresa tra i 40 e gli 80 anni (Fig. 1).^{2,3}

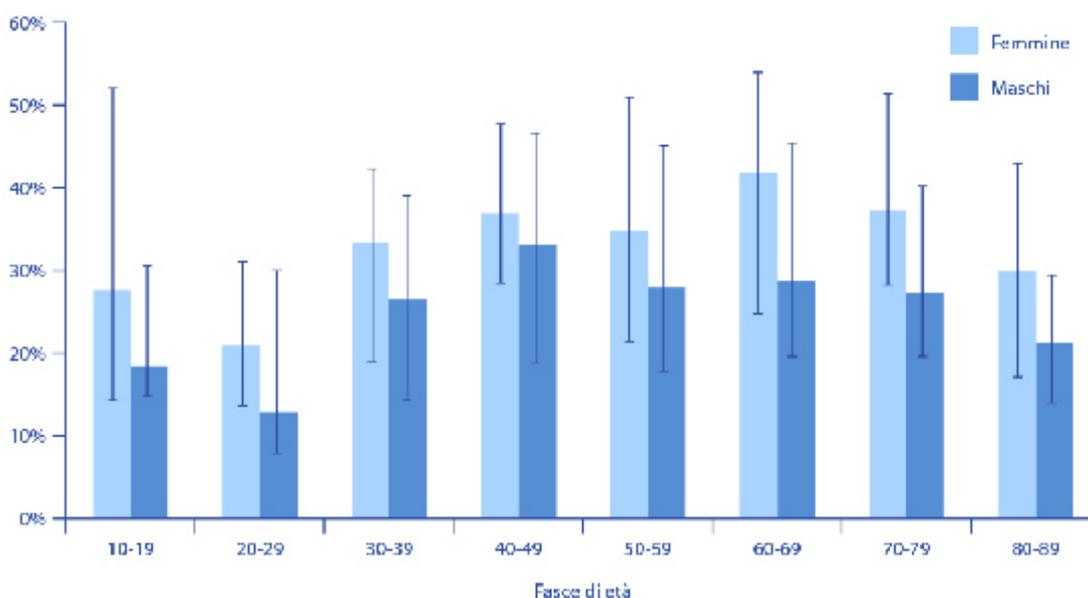


Figura 1. Prevalenza del mal di schiena in base all'età e al sesso.³

Il peso socio-economico del mal di schiena è elevato: negli USA rappresenta il 2% dei motivi di tutte le visite ambulatoriali,² mentre i dati europei mostrano che il 60% degli individui affetti da questo disturbo ricorre alle cure del medico da due a nove volte al semestre.⁴ Oltre ad avere un importante impatto sulle risorse sanitarie, il mal di schiena condiziona pesantemente anche l'ambito produttivo: si manifesta infatti in modo particolare nel corso della mezza età, periodo in cui le abilità professionali sono maggiori, provocando una riduzione della capacità lavorativa, quando non addirittura una vera e propria inabilità, in circa il 60% dei casi.^{3,4}

Inquadramento del paziente con mal di schiena

Nella lombalgia/lombosciatalgia cronica sono due le componenti coinvolte: quella infiammatoria (definita anche nocicettiva) e quella neuropatica (**Tab. 1**). La prima risulta dall'attivazione dei nocicettori che innervano legamenti, articolazioni, muscoli e tendini in risposta a processi infiammatori, danno tissutale e stress biomeccanico. La componente neuropatica si estrinseca invece nel dolore che deriva dai processi patologici che coinvolgono direttamente le radici nervose del midollo spinale; spesso si verifica una combinazione delle due componenti che configura una sindrome da dolore misto.⁵

Nocicettivo o Infiammatorio	Non Infiammatorio o neuropatico
Derivato dall'attivazione di recettori a livello somatico o viscerale	Derivato da un danno a livello di sistema nervoso centrale o periferico con alterazione delle afferenze somatosensoriali
Acuto, continuo, pulsante	Urente, parossistico, eventualmente associato ad allodinia o iperalgesia
Prevalentemente notturno	Prevalentemente diurno
Non alleviato dal riposo	Attenuazione con il riposo
Rigidità mattutina prolungata (>60 min)	Rigidità mattutina di breve durata (<30 min)
Attenuato da attività fisica moderata	Insorgenza e accentuazione col carico
Presenza di segni di flogosi (anche bioumorali)	Assenza di segni di flogosi (anche bioumorali)

Tabella 1. Elementi distintivi del dolore nocicettivo e neuropatico.

I pazienti con lombosciatalgia differiscono nelle loro manifestazioni cliniche per tipologia, localizzazione e intensità dei sintomi, anche se in linea generale il dolore e le limitazioni funzionali ne costituiscono i principali disturbi e condizionano direttamente la qualità di vita del paziente.²

La valutazione di un paziente con sospetta lombalgia/lombosciatalgia cronica include una dettagliata anamnesi, un esame obiettivo generale e un esame neurologico completo; prevede una valutazione accurata della sensibilità, di movimento e forza muscolare, dei riflessi osteo-tendinei e del sistema vegetativo, insieme all'esame muscoloscheletrico e alla palpazione della colonna, al fine di identificare un'eventuale disfunzione neurologica o anomalia strutturale. Nel caso si sospetti una componente neuropatica, è necessario focalizzarsi sulla possibile identificazione di un'alterazione somatosensitiva compatibile con la distribuzione anatomica e il tipo di sintomi descritti (**Tab. 2**).

I processi patologici sono in genere diversi da paziente a paziente: il medico dovrebbe fare ogni sforzo per identificarli, ed impostare quindi una corretta strategia terapeutica personalizzata.⁵

Iperalgesia: stimoli dolorosi avvertiti in maniera amplificata

Allodinia: stimoli non dolorosi (es. tattili) avvertiti come dolorosi

Parestesia: percezione sensitiva abnorme (es. formicolii, punture di spilli...)

Disestesia: percezione sensitiva aberrante (es. stimoli tattili avvertiti come termici)

Iperestesia: stimolo sensitivo avvertito con maggiore intensità

Ipoestesia: riduzione della percezione di uno stimolo sensitivo

Tabella 2. Segni e sintomi associati a dolore neuropatico^{5mod}

Approccio farmacologico al mal di schiena

La causa del dolore influenza il trattamento del mal di schiena, che può essere non chirurgico o, nei casi più severi, chirurgico. Le attuali linee guida terapeutiche raccomandano un approccio multimodale alla gestione della lombalgia/lombosciatalgia cronica, combinando terapie farmacologiche per il trattamento sintomatico con approcci non farmacologici: trattamenti riabilitativi, attività fisica, interventi comportamentali e psicosociali.^{2,5}

I farmaci più comunemente impiegati nella gestione del mal di schiena sono gli antinfiammatori non steroidei (FANS), che differiscono fra loro per struttura chimica, potenza antinfiammatoria, attività analgesica e specificità per le differenti isoforme di ciclossigenasi. Una serie di evidenze sperimentali concordano sull'utilità di associare al trattamento con FANS il complesso vitaminico B per conseguire un effetto terapeutico sinergico.²

Lombosciatalgie e vitamine del gruppo B

L'integrazione con complessi vitaminici del gruppo B, in particolare con le vitamine B1 (tiamina), B6 (piridossina) e B12 (cobalamina), rappresenta un'importante opzione nell'approccio terapeutico al mal di schiena per il loro dimostrato effetto analgesico, neuroprotettivo e antinfiammatorio.^{6,7}

Contro il dolore

Questi composti esercitano un'efficace azione antidolorifica soprattutto quando assunti in combinazione;⁷ tale effetto è da attribuire a una maggiore disponibilità e/o efficacia di noradrenalina e 5-idrossitriptamina, neurotrasmettitori che esercitano un'azione inibitoria nella trasmissione del dolore nocicettivo, e all'inibizione di alcuni processi fisiopatologici coinvolti nel dolore neuropatico. In particolare:

- la **vitamina B1** è coinvolta nel blocco ganglionare e nella soppressione della trasmissione nervosa a livello muscoloscheletrico^{5,8} Articolo
- la **vitamina B6** svolge un ruolo chiave nel metabolismo della serotonina, neurotrasmettitore coinvolto nel controllo del dolore^{5,8}
- la **vitamina B12** facilita la trasmissione noradrenergica e serotoninergica, responsabili dell'inibizione del sistema nocicettivo e/o della sintesi dei mediatori dell'infiammazione.⁵

Nei pazienti con componente mista del dolore, l'associazione di vitamine del complesso B sinergizza l'azione sia dei FANS (**Fig. 2**) sia dei cortisonici, migliorando la rapidità di insorgenza dell'azione antalgica e l'efficacia antidolorifica del trattamento.^{1,2,5,7,9}

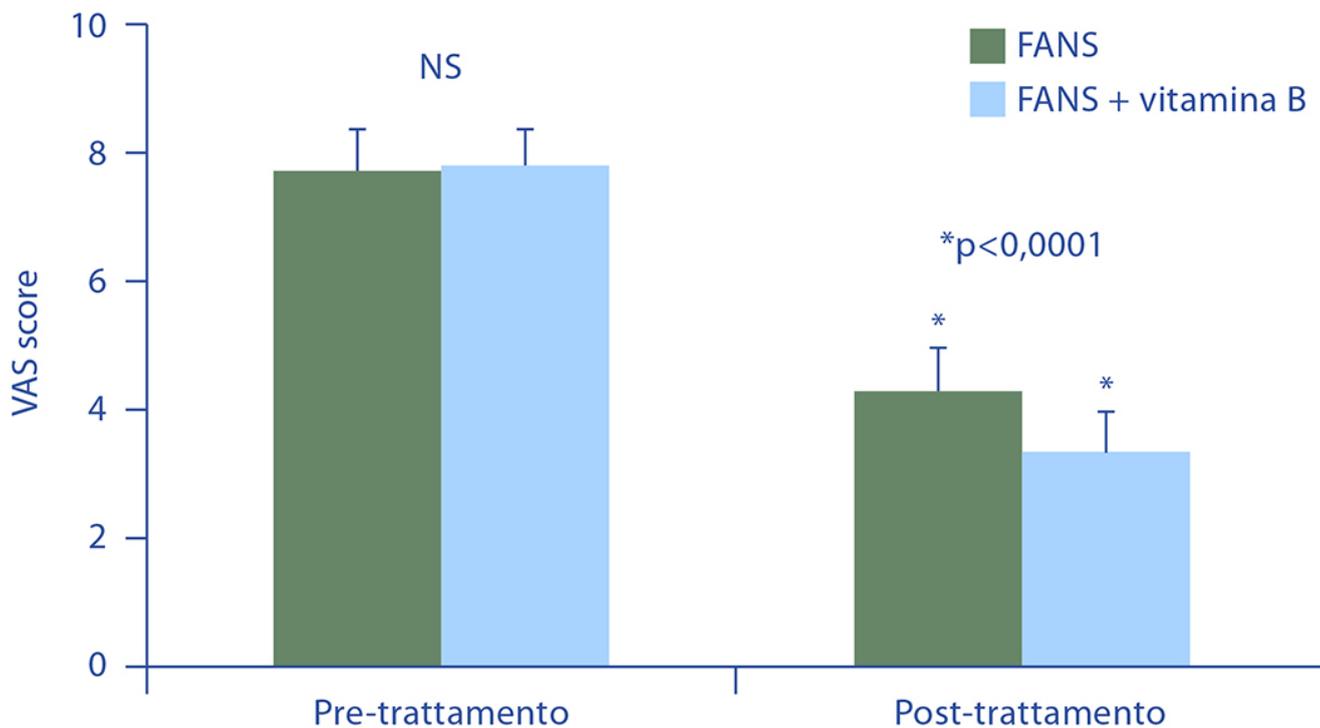


Figura 2. Riduzione significativa del dolore lombosciatalgico (misurato con scala analogico visiva del dolore, VAS) dopo trattamento combinato FANS + complesso vitaminico B per un periodo mediano di 7 giorni.²

Gli effetti analgesici delle vitamine B1, B6 e B12 sono supportati da una serie di evidenze che mostrano anche un potenziamento analgesico dose-dipendente: a dosaggi più elevati corrispondono benefici più immediati e sostenuti sulla sintomatologia dolorosa.⁵

Contro l'infiammazione

Le vitamine B1, B6 e B12 esercitano un effetto antinfiammatorio determinando un'inibizione sulla sintesi di mediatori dell'infiammazione.^{2,8,10,11} Le evidenze scientifiche mostrano che la vitamina B1 è in grado di associare a una rilevante azione analgesica una significativa attività antinfiammatoria,¹⁰ e che livelli plasmatici ridotti di vitamina B6 si associano a patologie infiammatorie croniche quali l'artrite reumatoide.¹¹ È stato dimostrato che la vitamina B12 esplica la sua azione antinfiammatoria inibendo l'azione di mediatori quali l'NF-kB e l'ossido nitrico, e favorendo la fosforilazione ossidativa.¹²

A tutela dell'integrità del nervo

Nella gestione terapeutica del mal di schiena, la supplementazione con fattori neurotrofici, associata alle terapie mirate alla patologia di base, alle terapie fisiche, alle tecniche di riabilitazione e al trattamento dei sintomi dolorosi, consente un migliore recupero dell'integrità anatomico-funzionale del nervo. A tale proposito, le vitamine B1, B6 e B12

costituiscono un'importante opzione per la loro azione neuroprotettiva, che si affianca al loro effetto antinfiammatorio e antalgico.⁶ Queste sostanze partecipano come fondamentali cofattori a molte reazioni metaboliche cellulari, come il metabolismo dei carboidrati (B1) e degli aminoacidi (B6), la sintesi e la regolazione del DNA e degli acidi grassi, la produzione di energia e la rimetilazione dei folati (B12).^{6,13} La vitamina B12, inoltre, stimola i processi di rimielinizzazione partecipando al ricambio dei fosfatidi, principali costituenti della fibra mielinica.^{6,13}

Conclusioni

La combinazione di vitamine B1, B6 e B12 ha dimostrato di influenzare vantaggiosamente il quadro clinico delle lombosciatalgie e di favorire il conseguimento di significativi miglioramenti nei casi sia acuti sia cronici.¹³ Il razionale di utilizzo di queste vitamine si basa sull'attività neuroprotettiva, che si esplica promuovendo l'integrità anatomica e funzionale delle strutture nervose periferiche, e sul loro effetto antinfiammatorio e antalgico, che esercita un effetto terapeutico sinergico in associazione ai FANS, con una conseguente potenziale precocità della risposta terapeutica e una più breve durata del trattamento (**Fig. 3**).^{1,2,5,7,9}



Figura 3. Azioni delle vitamine B1, B6 e B12.

Nei prossimi decenni l'aumento dell'aspettativa di vita porterà inevitabilmente a un significativo incremento della popolazione affetta da mal di schiena.³ Dal momento che la lombalgia/lombosciatalgia cronica è spesso caratterizzata da entrambe le componenti nocicettiva e neuropatica, il ricorso a una politerapia razionale, diretta ai diversi aspetti fisiopatologici di questo disturbo, resterà verosimilmente un approccio percorribile anche nel panorama terapeutico futuro.

A cura della Redazione

Bibliografia

1. Medina Santillán R, et al. Dexamethasone alone versus dexamethasone plus complex B vitamins in the therapy of low back pain. Proc West Pharmacol Soc 2000;43:69-70.
2. Gandolini G, Iudice A. Trattamento farmacologico della lombosciatalgia acuta: efficacia dell'associazione di FANS e complesso vitaminico B. Aggiornamento Medico 2015;39:5-6.
3. Hoy D, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. Arthritis Rheum 2012;64(6):2028-37.
4. Breivik H, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain 2006; 10: 287-333.
5. Iudice A. La componente neuropatica nella lombalgia/lombosciatalgia cronica. Rivista Società Italiana di Medicina Generale 2016;6:33-8.

6. Terni E, et al. Appropriatazza diagnostica e trattamento delle neuropatie periferiche. *Aggiornamento Medico* 2015;39:15-9.
7. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz* 1998;12(2):136-41.
8. Hank A, Weiser H. Analgesic and anti-inflammatory properties of vitamins. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1985;27:189-206.
9. Mibielli MA, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2589-99.
10. Moallem SA, et al. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J* 2008;12:173-8.
11. Lotto V, et al. Vitamin B6: a challenging link between nutrition and inflammation in CVD. *Br J Nutr* 2011;106:183-95.
12. Lee YJ, et al. Associations between vitamin B-12 status and oxidative stress and inflammation in diabetic vegetarians and omnivores. *Nutrients* 2016;8:118.
13. Sabatini A, Gospodinoff M. Terapia delle neuropatie periferiche. *Clin Ter* 1983;107:103-8.

Fibromi uterini: nuove opzioni nel trattamento medico

Soave I, Occhiali T, Marci R

Introduzione

I fibromi uterini sono neoplasie benigne clonali che originano da cellule della muscolatura liscia uterina (miometrio), sono sicuramente molto comuni ma, a causa di una clinica estremamente variabile, è difficile stimarne esattamente la prevalenza.¹ Non esiste ancora una terapia medica capace d'indurre la regressione definitiva di queste lesioni, ma la recente introduzione di un nuovo farmaco ha dato buoni risultati in termini di arresto della crescita e riduzione di volume e vascolarizzazione dei fibromi stessi. L'unica terapia definitiva rimane attualmente quella chirurgica, costituendo una delle principali cause di spesa sanitaria in campo ginecologico. Nonostante la natura benigna, i fibromi uterini possono avere un impatto rilevante nella vita della donna, soprattutto inducendo sanguinamenti mestruali abbondanti e prolungati (menorragia e ipermenorrea): sono, infatti, la prima indicazione a isterectomia, giustificando circa i due terzi di questi interventi chirurgici. Proprio questa propensione al sanguinamento porta molte di queste donne a sviluppare quadri di anemia. Altri sintomi possono essere dolore e gonfiore pelvico a causa della compressione provocata da uteri aumentati di volume. La clinica dei fibromi rimane comunque variabile, dipendendo da numero, volume e localizzazione dei fibromi stessi.²⁻⁴ Inoltre i fibromi uterini possono compromettere la funzione riproduttiva femminile, causando infertilità, aborti e complicanze della gravidanza⁵ con conseguente peggioramento della qualità della vita della donna che ne è affetta.³

Trattamento medico con ulipristal acetato

La patogenesi di queste neoplasie benigne non è ancora ben compresa, ma sicuramente predisposizione genetica e ormoni steroidei, in particolare estrogeni e progesterone, svolgono un ruolo rilevante. Nei fibromi uterini vi è infatti una sovra-espressione di recettori per il progesterone e per gli estrogeni;^{6,7} alti livelli di questi ormoni stimolano la crescita e il mantenimento di questi tumori, che risultano anche responsivi a una terapia ormonale di soppressione.⁸ Farmaci che si stanno dimostrando efficaci nella terapia di queste neoplasie sono i Modulatore Selettivi del Recettore del Progesterone (*Selective Progesterone Receptor Modulators - SPRM*). Si tratta di molecole steroidee capaci di interagire con il recettore del progesterone come agonisti o antagonisti a seconda del tessuto bersaglio e dei livelli di progesterone locali. Possono agire come agonisti, quindi mimare l'attività del progesterone, o come antagonisti, andando a bloccare il recettore. Tra i tessuti bersaglio del progesterone vi sono l'ipotalamo, l'ipofisi, l'endometrio e, appunto, il tessuto fibromatoso, dove hanno azione antagonista.^{9,10}

I SPRM inibiscono il picco di LH indotto dagli estrogeni, ma non modificano i livelli basali di LH e FSH. Ciò consente il mantenimento di livelli di estrogeno fisiologici nell'ambito delle concentrazioni osservate nella donna in fase follicolare. I SPRM interagiscono anche con i recettori del progesterone presenti nell'endometrio, inducendo amenorrea nella maggior parte delle donne. All'interno della categoria dei SPRM ricade l'Ulipristal Acetato (UPA), farmaco attualmente utilizzato nel trattamento medico dei fibromi uterini. L'UPA agisce selettivamente sul fibroma e sui sintomi a esso correlati mediante diversi meccanismi d'azione:

- azione diretta sul fibroma, riducendone le dimensioni per inibizione della proliferazione cellulare e induzione di apoptosi delle cellule del fibroma;¹¹
- azione diretta sull'endometrio con rapido controllo del sanguinamento uterino, che solitamente cessa dopo il primo ciclo mestruale;¹²
- azione sull'asse ipotalamo-ipofisi con inibizione dell'ovulazione e induzione di amenorrea, mantenendo nel contempo livelli di estradiolo da fase follicolare media.¹²

L'efficacia e la tollerabilità dell'UPA nelle donne affette da fibromi uterini sintomatici è stata valutata in quattro studi clinici di Fase III: PEARL I, II, III e IV (*PGL4001's Efficacy Assessment in Reduction of symptoms due to uterine Leiomyoma*). Nei primi due studi (PEARL I e II) UPA è stato prima confrontato con un placebo e poi sono state confrontate due posologie diverse con il leuprolide acetato (analogo del GnRH). In questi due primi studi la durata della terapia era di soli 3 mesi in quanto il farmaco veniva somministrato prima del trattamento chirurgico per ridurre le dimensioni dei fibromi e agevolare così l'intervento. Nello studio PEARL I¹³ sono stati confrontati gruppi di pazienti trattate con UPA (5 mg; n=96), UPA (10 mg; n=98) o placebo (n=48); mentre nello studio PEARL II¹⁴ sono stati studiati gruppi trattati con UPA (5 mg; n=97), UPA (10 mg; n=104) o leuprolide acetato (n=101). In entrambi gli studi UPA si è dimostrato superiore in efficacia al placebo e non inferiore a leuprolide acetato. Infatti nel 90% dei casi UPA era in grado di controllare il sanguinamento, usando anche la dose più bassa tra quelle sperimentate (5 mg) ed entro 7 giorni dall'inizio della terapia il 75,9% delle pazienti trattate con UPA (5 mg) era in amenorrea,¹³ la stessa percentuale di pazienti in amenorrea veniva raggiunta con l'analogo del GnRH tra le 3 e le 4 settimane dall'inizio della terapia.¹⁴ Inoltre il volume uterino dei 3 fibromi più grandi è stato significativamente ridotto rispetto al basale, nelle pazienti trattate con UPA, in entrambi gli studi PEARL. In un sottogruppo di pazienti non sottoposte a intervento chirurgico è stato valutato l'andamento della malattia dopo l'interruzione della terapia: i dati del follow-up a 6 mesi hanno evidenziato il mantenimento dell'effetto di riduzione dei fibromi ottenuto nei gruppi trattati con UPA, mentre in quello trattato con leuprolide acetato il volume dei fibromi era ritornato quasi ai valori basali nella quasi totalità delle pazienti.¹⁴

Dopo i primi due studi (PEARL I e II), si è cercato di verificare l'efficacia e gli effetti del farmaco per 4 cicli intermittenti di 3 mesi ognuno: durante PEARL III le pazienti erano trattate con dosi di 10 mg e, a ogni ciclo, si assisteva a un miglioramento con riduzione sia dei sanguinamenti sia del volume dei fibromi, con pazienti che tolleravano bene la terapia.¹⁵ Nel corso di PEARL IV si è comparata la terapia con dosi da 5 e 10 mg: le pazienti sono state randomizzate e sono sempre state sottoposte a 4 cicli intermittenti. Ancora una volta, a ogni ciclo si assisteva a un miglioramento dei sanguinamenti e delle dimensioni dei tumori.¹⁶

I risultati principali raggiunti con gli studi PEARL sono riportati di seguito:

- il farmaco ha dimostrato la capacità di mantenere l'amenorrea per tutti i 4 cicli di terapia nella maggior parte delle pazienti con la dose di 5 mg, l'amenorrea era in più del 70% delle pazienti trattate in ogni ciclo di terapia. L'amenorrea era raggiunta rapidamente, con tempi medi di 4-6 giorni in entrambi i gruppi per ogni ciclo di trattamento;
- il farmaco ha dimostrato di controllare il sanguinamento in più del 90% delle pazienti e la ripresa delle mestruazioni (che ritornavano a 4 settimane dalla sospensione della terapia) risultava essere ridotta dopo ogni ciclo di terapia;
- UPA ha determinato una riduzione clinicamente significativa ($\geq 25\%$) del volume del fibroma in circa l'80% delle pazienti. La riduzione del volume dei 3 fibromi più grandi risultava essere maggiore dopo ogni ciclo di trattamento, risultando essere ridotta del 67% dopo il IV ciclo e mantenendosi nel periodo di follow-up (3 mesi dalla sospensione della terapia);
- UPA ha determinato una significativa riduzione del dolore e miglioramento della qualità di vita.

Il trattamento con UPA si è dimostrato ben tollerato e non sono stati rilevati aspetti di sicurezza di particolare rilevanza clinica durante tutti gli studi registrativi PEARL (I, II, III e IV). Il tasso d'interruzione della terapia e la frequenza di eventi avversi non sono stati significativamente diversi nei gruppi con UPA rispetto al gruppo con leuprolide acetato o placebo (PEARL I, II). In più, con l'aumentare dei cicli di trattamento, l'incidenza degli eventi avversi tendeva a ridursi nel tempo, dimostrando la buona tollerabilità del farmaco (PEARL III e IV). Anche i livelli di estradiolo si sono mantenuti per tutta la durata della terapia (18 mesi di terapia intermittente) come in fase medio-follicolare (circa 70 pg/ml) non inducendo sintomi simil-menopausali.

In tutti gli studi PEARL un importante obiettivo è stato quello di osservare l'effetto della somministrazione del farmaco su frequenza e reversibilità delle modificazioni endometriali, definite *Progesteron receptor modulator-Associated Endometrial Changes* (PAEC). I PAEC sono modificazioni endometriali rappresentate da un epitelio inattivo o debolmente proliferativo, associato a un'asimmetria della crescita epiteliale e stromale risultante in ghiandole di aspetto cistico e rivestite da epitelio appiattito non pseudostratificato. Tali alterazioni sono presenti nelle pazienti trattate con UPA e:

- la loro incidenza non aumenta con la ripetizione dei cicli di terapia;
- sono reversibili dopo la fine del trattamento;
- non devono essere confuse con l'iperplasia endometriale.

Per questo motivo è importante informare l'anatomopatologo dell'avvenuto trattamento con UPA. Nello studio PEARL IV i casi di PAEC dopo il I ciclo di terapia sono inferiori al 10% delle pazienti; questa percentuale tende a ridursi fino ad annullarsi dopo il IV ciclo di terapia. Tutte le biopsie effettuate dimostravano un'istologia benigna.¹⁷

Applicazioni cliniche

I trattamenti attualmente disponibili che preservano la fertilità (progestinici, contraccettivi orali, miomectomia) non sono in grado di controllare l'insieme dei sintomi e la progressione della malattia e non hanno una provata efficacia a lungo termine oppure sono associati a sequele e complicanze postoperatorie e a un elevato rischio di recidiva della patologia. I trattamenti che invece offrono una risoluzione a lungo termine sono spesso invasivi e comportano la perdita dell'utero. Il trattamento chirurgico è inoltre gravato da costi considerevoli inerenti a intervento e ospedalizzazione.

UPA è un farmaco già utilizzato in Europa per il trattamento pre-chirurgico dei fibromi e rappresenta a oggi l'unico farmaco disponibile per la terapia medica a lungo termine al fine di:

- mantenere nel tempo un'elevata efficacia ed un buon profilo di tollerabilità e sicurezza, migliorando la qualità di vita delle pazienti;
- proporre un approccio non invasivo, preservando la fertilità;
- offrire una terapia, di facile somministrazione (1 cpr/die *per os*) che garantisca la compliance anche a lungo termine.

Con lo schema posologico intermittente on-off (5 mg/die per cicli di 3 mesi ciascuno intervallati da due mestruazioni), la terapia con UPA risulta particolarmente appropriata per:

- pazienti che desiderano un'alternativa alla chirurgia;
- pazienti giovani che vogliono preservare la fertilità, ma non hanno immediato desiderio di gravidanza. Si possono considerare in questa tipologia donne particolarmente giovani con flussi mestruali molto abbondanti e utero multimiomatoso. La terapia con più cicli di UPA permette, in queste pazienti, un miglioramento della sintomatologia con riduzione del volume dei fibromi e in alcuni casi annullamento della chirurgia;¹⁸
- pazienti con problemi di fertilità correlati alla presenza di fibromi uterini. In queste donne la terapia con uno o due cicli di UPA potrebbe ridurre le dimensioni dei fibromi, ripristinare una cavità uterina normoconformata e favorire così la possibilità di concepimento senza dover ricorrere alla chirurgia.¹⁸ Sono stati descritti 18 casi di gravidanze insorte post-terapia con UPA,¹⁹ in cui i fibromi non sono aumentati di volume durante la gravidanza e nel periodo di follow-up (circa 6 anni);
- pazienti prossime alla menopausa. In questa tipologia di donna il trattamento con cicli ripetuti di UPA consente di guadagnare tempo fino all'insorgenza della menopausa spontanea, evitando così di ricorrere all'intervento chirurgico. UPA presenta un profilo di sicurezza e tollerabilità particolarmente adatto a questa tipologia di pazienti in quanto non provoca sintomi simil-menopausali (vampate, disturbi psichici) e non ha impatto sulla massa ossea;¹⁹
- pazienti candidate a intervento chirurgico per fibromi uterini. Il pre-trattamento con UPA permette di ristabilire in tempi rapidi i livelli di emoglobina e la riduzione del volume dei fibromi può rendere l'intervento meno invasivo o ridurre gli step chirurgici in caso di interventi per via isteroscopica.

Il trattamento a cicli ripetuti offre alle pazienti un'efficacia maggiore rispetto al ciclo singolo, mantenendo tollerabilità e sicurezza. Ciò consente un rallentamento della progressione della malattia. Grazie al mantenimento dell'efficacia sui sintomi e al favorevole rapporto rischi/ benefici nei cicli ripetuti, questo farmaco rappresenta per le pazienti affette da fibromi uterini un'opzione di trattamento potenzialmente in grado di ritardare o evitare l'intervento chirurgico o perlomeno di renderlo meno invasivo.

Solo pochi soggetti, infatti, sono stati sottoposti a intervento chirurgico dopo trattamento con UPA a cicli ripetuti (5% nello studio PEARL III, 3,5% nello studio PEARL IV). Molte pazienti infatti rifiutano l'intervento chirurgico, specialmente se demolitivo, preferendo un'opzione medica. Evitare un intervento chirurgico assume poi un rilievo particolare nelle donne con problemi di fertilità legata alla presenza di fibromi. Inoltre, grazie al mantenimento dei suoi effetti terapeutici nel tempo, può anche consentire una maggior finestra asintomatica di concepimento sia spontaneo sia medicalmente assistito. Anche in caso di intervento chirurgico il ruolo di UPA potrebbe essere clinicamente rilevante in quanto, riducendo il volume dei fibromi e dell'utero, può consentire un intervento chirurgico meno invasivo, evitando la perdita dell'organo o permettendo il ricorso ad altre vie d'accesso chirurgiche (per es. isteroscopica/laparoscopica) con tempi di degenza ospedaliera e complicanze post-operatorie nettamente inferiori.

Il mantenimento nel tempo della riduzione di volume dei fibromi, e quindi la stabilizzazione delle malattia, consente inoltre una miglior gestione dei tempi di attesa in caso di intervento chirurgico.

A cura di

Ilaria Soave¹, Tommaso Occhiali², Roberto Marci^{1,3,4}

¹ *Department of Morphology, Surgery and Experimental Medicine, Section of Gynecology and Obstetrics, University of Ferrara, Italy*

² *School of Medicine, University of Ferrara, Italy*

³ *School of Medicine, University of Geneva, Switzerland*

⁴ *Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Geneva, Switzerland*

Bibliografia

1. Stewards EA. Uterine Fibroids. *The Lancet*. 2001;357:293298.
2. Viswanathan M, Hartmann K, McKoy N, Stuart G, Rankins N, Thieda P, Lux L, Lohr KN. Management of Uterine Fibroids: An Update of the Evidence. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007;154:1-122.
3. Tropeano G, Amoroso S, Scambia G. Non-surgical management of uterine fibroids. *Hum Reprod Update*. 2008;14:259-74.
4. Downes E, Sikirica V, GilabertEstelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, Subramanian D. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol*. 2010;152:96-102.
5. Gupta S, Jose J, Manyonda I. Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22:615-26.
6. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P, Norgren A, Lindblom B. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4092-6.
7. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:14-8.
8. Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol*. 1985;4:89-96.
9. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev*. 2005;26:423-38.
10. ChabbertBuffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanism of action and clinical applications. *Hum Reprod Update*. 2005;11:293-307.
11. Xu Q, Ohara N, Chen W, Liu J, Sasaki H, Morikawa A, Sitruk-Ware R, Johansson ED, Maruo T. Progesterone receptor modulator CDB2914 downregulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod*. 2006;21:2408-16.
12. ChabbertBuffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P; VA2914 Study Group. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;9:3582-9.
13. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsaí G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL I Study Group. Ulipristal Acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *New Engl J Med*. 2012;366:409-20.
14. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sadowski K, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL II Study Group. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. *New Engl J Med*. 2012; 366:421-32.
15. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, Barlow DH, Palacios S, Donnez O, Bestel E, Osterloh I, Loumaye E; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2014;101:1565-73.
16. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, Bouchard P, Fauser BC, Bestel E, Loumaye E. Long-term management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2016;105: 165-173.
17. Whitaker LH, Murray AA, Matthews R, Shaw G, Williams AR, Saunders PT, Critchley HO. Selective progesterone receptor modulator (SPRM) ulipristal acetate (UPA) and its effects on the human endometrium. *Hum Reprod*. 2017;32:531-543.
18. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reprod Update*. 2016;22:665-686.
19. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, Votino R, Dolmans MM, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2014;102:1404-9.

Eventi di più comune riscontro in corso di collaborazione con Sintesi InfoMedica *

MUTAZIONI CREATIVE



IPERVISIONE STRATEGICA



EUFORIA DA SUCCESSO



* Data on file Sintesi Infomedica 2000-2017
ATTENZIONE. Gli effetti sono dose-dipendente e non transitori

INTOLLERABILMENTE EFFICACI

Siamo un'agenzia di comunicazione specializzata nell'area Healthcare; sviluppiamo strategie di informazione e formazione scientifica e le supportiamo attraverso un'ampia gamma di prodotti e servizi.

Siamo un team di professionisti con storie ed esperienze diverse, che condividono le proprie competenze per creare progetti innovativi di elevata qualità scientifica.

Siamo dei buoni ascoltatori e dei partner flessibili; rispondiamo in modo rapido alle richieste dei nostri clienti grazie a una struttura agile ed esperta.

Siamo una realtà nata e cresciuta in Italia, ma ci avvaliamo di specialisti internazionali per far parlare i nostri progetti in tutte le lingue.

Siamo così. Prendeteci, sul serio.



Soluzioni integrate per la comunicazione medico-scientifica

Via Brembo, 27 - 20139 Milano (Italia)
Tel. +39 02 56665.1

www.sintesi-infomedica.it - info@sintesiinfomedica.it

