

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

## Effetti dell'ormone della crescita sulla prestazione atletica: una revisione sistematica

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

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/63178> since

*Terms of use:*

Open Access

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

(Article begins on next page)



**Newsletter numero 13 del 01.05.2008**

---

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

---

**Sommario**

- **Rofecoxib: problemi di sicurezza e trasparenza**  
*Un breve commento (Achille P. Caputi)*
- **Rischio cardiovascolare da celecoxib in 6 RCT versus placebo - *The Cross Trial Safety Analysis***
- **Integratori di antiossidanti per la prevenzione della mortalità in soggetti sani e pazienti con diverse patologie**
- **Statine e riduzione della pressione arteriosa: i risultati dell'University of California San Diego (UCSD) Statin Study**
- **Costo-efficacia di atorvastatina vs pravastatina e vs simvastatina**
- **Diuretici dell'ansa e aumento della perdita ossea a livello dell'anca in uomini anziani: *The Osteoporotic Fractures in Men Study – MrOS***
- **Uso dei farmaci  $\beta$ 2 agonisti e rischio di infarto acuto del miocardio in pazienti ipertesi**
- **Effetti dell'ormone della crescita sulla prestazione atletica: una revisione sistematica**
- **Trial randomizzato e controllato in doppio cieco versus placebo sul risperidone long-acting in uomini cocaino-dipendenti**
- **Antibiotici per la profilassi delle infezioni da catetere per emodialisi: una metanalisi**
- **Uso di farmaci antidepressivi e rischio di suicidio: the “*neverending story*”**
- **Somministrazione settimanale di paclitaxel nella terapia adiuvante del cancro al seno**
- **Studio randomizzato di fase III su capecitabina, oxaliplatino e bevacizumab con o senza cetuximab nel cancro avanzato del colon retto: studio CAIRO 2 (CApecitabine, IRinotecan, Oxaliplatin). Analisi ad interim sulla tossicità.**

**Rofecoxib: problemi di sicurezza e trasparenza**

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

A seguito all'espletamento di tre cause legali intentate contro la Merck & Co, produttrice di rofecoxib [*Humeston et al vs Merck & Company Inc. Case#619 in Superior Court of New Jersey, Atlantic County; Cona vs Merck and Co, Inc No. ATLL-3553-05, New Jersey Superior Court, Atlantic City; McDarby vs Merck and Co, Inc No. ATL-L-1296-05, New Jersey Superior Court, Atlantic City*], la documentazione analizzata durante i processi (compreso il materiale interno alla ditta produttrice) è diventata di pubblico dominio.

Sulla scorta di questi documenti, su JAMA del 16 aprile scorso, sono stati pubblicati due articoli:

- il primo di **Psaty BM** (*Cardiovascular Health Research Unit, Departments of Medicine, Epidemiology and Health Services, University of Washington and Center for Health Studies, Group Health, Seattle*) e di **Kronmal RA** (*Collaborative Health Studies Coordinating Center, Department of Biostatistics, University of Washington, Seattle*)

- il secondo a firma di **Ross JS** (*Department of Geriatrics and Adult Development, MountSinai School of Medicine, NewYork*), **Hill KP** (*Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston and McLean Hospital, Belmont, Massachusetts*), **Egilman DS** (*Department of Community Health, Brown University School of Medicine, Providence, Rhode Island*) e **Krumholz HM** (*Robert Wood Johnson Clinical Scholars Program and Section of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Section of Health Policy and Administration, School of Public Health, Yale University School of Medicine, and Center for Outcomes Research and Evaluation, Yale-New Haven Hospital, New Haven, Connecticut*).

**L'articolo di Psaty BM & Kronmal RA.**

Il Dr Kronmal ha partecipato in prima persona, in qualità di consulente legale, alla disamina di numerosi documenti della ditta produttrice (analisi interne mai divulgate prima e documentazione inviata all'FDA), valutati nel corso della prima delle cause legali su riportate (*Humeston et al vs Merck & Company*).

Parallelamente a questa documentazione, gli autori hanno considerato i due studi sponsorizzati dalla ditta nei quali è stato valutato l'effetto del rofecoxib sullo sviluppo e sulla progressione della malattia di Alzheimer: il protocollo 078 (pubblicato su *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1204-14) e lo 091 (pubblicato su *Neurology* 2004; 62: 66-71).

Nel primo studio (prot 078), in cieco, sono stati inclusi 1457 pazienti di età >65 anni con danno cognitivo lieve, randomizzati (nel periodo aprile 1998-marzo 2000) a rofecoxib 25 mg o a placebo, per un follow-up di 48 mesi. L'end point primario era lo sviluppo di malattia di Alzheimer, la cui diagnosi è risultata più frequente nel gruppo trattato con il farmaco rispetto a quello con placebo (HR 1,46; CI 95% 1,09-1,94; p=0,011).

Il secondo studio (prot 091) è stato condotto su 692 pazienti >50 anni, con diagnosi di possibile o probabile malattia di Alzheimer, randomizzati in cieco (nel periodo febbraio-settembre 1999) a rofecoxib 25 mg o a placebo, per 12 mesi. I risultati, in termini di riduzione del declino cognitivo (end point primario misurato attraverso l'Alzheimer's Disease Assessment Scale), non hanno evidenziato alcuna differenza tra il farmaco e il placebo.

Esiste anche un terzo studio (protocollo 126; 382 pazienti con rofecoxib e 376 con placebo), mai pubblicato, e interrotto prematuramente (marzo 2001) in seguito ai risultati negativi dimostrati dal protocollo 091, il cui disegno era molto simile.

Per quanto attiene ai dati sulla mortalità rilevati nel corso dei protocolli 078 e 091, Psaty e Kronmal hanno confrontato i risultati riportati nei relativi articoli pubblicati, nelle analisi inviate dalla ditta all'FDA sotto forma di Safety Update Report (SUR), nelle analisi statistiche effettuate dallo sponsor e nel contesto della documentazione interna alla ditta stessa.

### *Gli articoli pubblicati*

Negli articoli pubblicati, sia nel caso del protocollo 091 (*Neurology* 2004) che del protocollo 078 (*Neuropsychopharmacology* 2005), le informazioni relative alla mortalità non erano accompagnate da nessuna analisi statistica dei risultati. I decessi riportati in entrambi gli studi, verificatisi sia durante il periodo di trattamento che nei 14 giorni successivi all'ultima somministrazione, non sono stati definiti come "morti correlate al farmaco". Nello studio 091 sono stati riportati 11 decessi di cui 9 con rofecoxib vs 2 con placebo mentre nello 078 i decessi erano 39 di cui 24 nel braccio rofecoxib vs 15 in quello placebo. Nello studio 078, inoltre, alla conclusione della fase interventistica (off-drug period), sono stati rilevati altri 22 decessi (17 tra i trattati con rofecoxib vs 5 con placebo), dei quali 12 (11 con rofecoxib vs 1 con placebo) avvenuti più di 48 settimane dopo la sospensione del trattamento. Le conclusioni degli autori dell'articolo pubblicato su *Neuropsychopharmacology* rilevavano che il rofecoxib "era in genere ben tollerato"; 8 degli 11 autori erano dipendenti della ditta produttrice del farmaco.

### *I dati inviati all'FDA*

Risale al luglio 2001 l'invio all'FDA del primo rapporto periodico di sicurezza (SUR) di entrambi i protocolli da parte dello sponsor il quale, relativamente ai dati di mortalità, conclude che: "dalla revisione dei decessi non viene identificato uno specifico aumento del rischio correlabile al rofecoxib". Il report, tuttavia, non descrive chiaramente come siano stati calcolati i dati sulla mortalità; apparentemente, non sono stati inclusi i casi di decesso avvenuti successivamente alla sospensione del trattamento e sembra che lo sponsor abbia inviato solo i dati relativi al periodo di trattamento e non l'analisi della mortalità secondo il criterio dell'intention-to-treat. Nel dicembre 2001 l'FDA chiede allo sponsor se abbia sottoposto o meno i dati sull'aumento della mortalità rilevati con rofecoxib vs placebo al board istituzionale di monitoraggio della sicurezza (Institutional Review Board-IRB) e lo invita a interrompere il protocollo 078. La ditta produttrice risponde che non esiste alcun IRB in quanto non ritiene che si possa identificare alcun problema specifico di sicurezza.

Nell'aprile 2001, ossia qualche mese prima dell'invio all'FDA dello SUR da parte dello sponsor, statistici della ditta hanno effettuato un'analisi combinata dei dati di mortalità dei due protocolli. L'analisi ha impiegato il criterio dell'intention-to-treat ed ha incluso tutti gli eventi verificatisi durante la fase interventistica dei due protocolli e durante i successivi follow-up in cui non è stato somministrato alcun trattamento. I risultati dell'analisi combinata sui due protocolli hanno dimostrato che il rofecoxib, rispetto a placebo, era associato ad un aumento di 3 volte della mortalità totale (HR 2,99; CI 95% 1,55-5,77).

Questi risultati, rilevabili mediante analisi intention-to-treat, sono stati inviati all'FDA nel 2003.

### *L'analisi indipendente degli autori del lavoro di JAMA*

L'analisi indipendente sulla mortalità si basa su dati on file consegnati dallo sponsor nell'ambito della procedura legale e comprendono i risultati dello studio 078 portato a compimento e del protocollo 091. I dati hanno sostanzialmente confermato quanto rilevato dall'analisi intention-to-treat interna alla ditta dell'aprile 2001 e cioè un aumento della mortalità totale ascrivibile a rofecoxib rispetto a placebo pari ad un HR di 2,13 (1,36-3,33, p<0,001). L'aumento della mortalità associato a rofecoxib era ascrivibile a decessi non correlati a neoplasie (HR 2,71; 1,57-4,68- p<0.001) e la maggior parte di questi decessi erano dovuti a cause cardiovascolari (HR 3,84; 1,54-9,51-p<0.005).

*Psaty e Kronmal definiscono impressionante la differenza tra i risultati sulla mortalità riportati negli articoli pubblicati nel 2004 e 2005 relativi, rispettivamente, ai protocolli 091 e 078 e quelli elaborati mediante analisi intention-to-treat internamente alla ditta nel 2001.*

*Le analisi sulla sicurezza di un trattamento, infatti, possono essere condotte utilizzando due metodi: un approccio on-treatment o un'analisi intention-to-treat. Se la tossicità di una terapia si manifesta durante la fase di trattamento attivo, l'approccio on-treatment può avere una capacità maggiore*

rispetto all'intention-to-treat nel rilevare eventi avversi strettamente correlati al farmaco in oggetto. Le reazioni avverse di un farmaco, tuttavia, possono persistere anche in seguito alla sospensione della terapia e, in questo periodo, l'analisi on-treatment sottostimerà, in modo sistematico, il rischio.

Il metodo da preferire nell'ambito degli studi clinici randomizzati è l'analisi intention-to-treat da applicare all'intero periodo di follow-up su tutti i pazienti randomizzati fino alla fine del trial. Anche se il protocollo dello studio specificasse che l'analisi della sicurezza sarà on-treatment, tutti i dati sulla sicurezza dovrebbero essere raccolti e poi analizzati anche secondo il criterio dell'intention-to-treat.

### **Per l'articolo di Ross JS et al. viene di seguito riportato l'abstract.**

Le recenti cause legali contro la ditta produttrice di rofecoxib hanno offerto una opportunità unica per esaminare la presenza di *guest authorship* e di *ghostwriting*, pratiche da sempre sospettate nell'ambito delle pubblicazioni biomediche ma poco documentate. Si definisce *guest authorship* la designazione di un soggetto che non incontra i criteri che contraddistinguono il ruolo di autore di un articolo mentre si parla di *ghostwriting* quando non è possibile attribuire a quel soggetto alcun contributo sostanziale alla ricerca o alla scrittura del manoscritto.

L'obiettivo del lavoro era quello di caratterizzare l'entità di queste pratiche in un case study.

I dati utilizzati provenivano dalla documentazione legale ottenuta dalle cause correlate al rofecoxib contro la Merck & Co, relativa al periodo 1996-2004. Sono stati inoltre reperiti gli articoli disponibili in letteratura sul rofecoxib attraverso una ricerca su MEDLINE.

La revisione di tutta la documentazione è stata effettuata da un unico autore, coadiuvato dai coautori, mediante un processo interattivo di revisione, discussione e ulteriore revisione al fine di identificare informazioni correlate alle pratiche di *guest authorship* e di *ghostwriting*.

La revisione ha identificato circa 250 documenti rilevanti. Nell'ambito dei clinical trial pubblicati, i documenti hanno attestato che dipendenti della Merck lavoravano, in maniera indipendente o in collaborazione, con compagnie specializzate in pubblicazioni mediche per preparare i manoscritti e, in seguito, per reclutare come autori degli sperimentatori esterni e appartenenti al mondo accademico. Frequentemente, gli autori reclutati erano il primo o il secondo nome nella lista degli autori.

Per la pubblicazione degli articoli di revisione, i documenti hanno dimostrato che i dipendenti del marketing della Merck sviluppavano piani di lavoro per i manoscritti e reclutavano come autori degli sperimentatori esterni, la cui affiliazione era di tipo accademico. Gli autori reclutati, di solito, erano gli unici autori del manoscritto e ricevevano degli onorari per la loro partecipazione.

Su un totale di 96 articoli rilevanti pubblicati, nel 92% (22 su 24) degli articoli su clinical trial veniva riportata la dichiarazione relativa al supporto finanziario della Merck, ma solo il 50% (36 su 72) degli articoli di revisione riportava sia la dichiarazione del supporto finanziario della Merck come sponsor sia il conflitto di interesse degli autori che avevano ricevuto un compenso economico dalla ditta farmaceutica.

Questa revisione, basata su documentazione dell'industria, dimostra che gli autori dei manoscritti degli studi clinici sul rofecoxib erano i dipendenti dello sponsor, ma spesso veniva pubblicato come primo autore il nome di sperimentatori con affiliazione di tipo accademico che non sempre hanno dichiarato il supporto finanziario da parte della ditta.

I manoscritti di revisione venivano spesso preparati da autori sconosciuti e in seguito attribuiti ad autori con affiliazione accademica, che spesso non dichiaravano il contributo finanziario dell'industria.

I due lavori sono accompagnati da un editoriale di DeAngelis e Fontanarosa che propongono 11 azioni concrete, di seguito riportate, per ridurre l'incidenza dell'influenza industriale sia sulla manipolazione dei risultati dei clinical trial che sulle pratiche di guest authorship e di ghostwriting.

1. Tutti i clinical trial, prima dell'arruolamento dei pazienti, devono essere elencati in registri accettati dall'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), compreso il nome dei principali sperimentatori.
2. Le riviste scientifiche dovrebbero richiedere ai singoli autori di riportare specificatamente il loro contributo al lavoro; i soggetti che non hanno partecipato attivamente alla scrittura del manoscritto vanno inclusi, insieme alla loro affiliazione, nella sezione dei ringraziamenti.
3. Tutte le riviste devono richiedere e riportare la dichiarazione di conflitto di interesse di ogni singolo autore e il contributo economico allo studio da parte dello sponsor.
4. Gli editori, nel decidere di pubblicare uno studio o una revisione, devono prendere seriamente in considerazione le fonti di finanziamento e i conflitti di interesse.
5. Negli studi sponsorizzati, la raccolta, il monitoraggio, l'analisi dei dati e la redazione del manoscritto non devono essere appannaggio esclusivo della ditta ma di sperimentatori accademici non dipendenti dello sponsor.
6. Tutte le riviste devono richiedere un'analisi statistica dei dati dei clinical trial da parte di uno statistico che non sia un dipendente dello sponsor.
7. Ogni autore che manca di dichiarare il conflitto di interesse va segnalato alle autorità accademiche di riferimento e dovrebbe scusarsi con i lettori sulle pagine della rivista oppure, in funzione della gravità dell'effrazione, gli va impedito di pubblicare ancora su quella rivista.
8. Le stesse sanzioni descritte al punto 7 vanno applicate ai peer reviewer che rivelano a terzi (inclusa l'industria) informazioni confidenziali.
9. Ogni editore che permette alle industrie di manipolare la rivista va segnalato al comitato editoriale.
10. Le società scientifiche ed i provider di corsi di educazione continua in medicina non dovrebbero tollerare alcuna influenza dell'industria sui contenuti e sul materiale educativo.
11. I medici dovrebbero essere liberi dai finanziamenti delle ditte farmaceutiche e produttrici di dispositivi medici, compresi i loro interventi come opinion leader o l'accettazione di regali.

#### Riferimenti bibliografici

Psaty BM, Kronmal RA. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment. A case study based on documents from rofecoxib litigation. JAMA 2008; 299: 1813-17.

Ross JS et al. guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib. A case study of industry documents from rofecoxib litigation. JAMA 2008; 299: 1800-12.

DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science. The adverse effects of industry influence. JAMA 2008; 299: 1833-35.

#### Un breve commento (Achille P. Caputi)

Quanto sopra riportato non è nulla di nuovo. Infatti, il 1 dicembre 2004, JAMA aveva pubblicato un articolo (1) che, partendo dai documenti resi accessibili durante un processo, metteva in evidenza quanto la ditta farmaceutica produttrice della cerivastatina avrebbe omesso di comunicare, per tempo, circa la tossicità, alla FDA e ai prescrittori. Tuttavia, nello stesso numero di JAMA venivano pubblicati anche due lavori (2,3) poiché era stato chiesto alla ditta farmaceutica di ribattere, con proprie argomentazioni. Infine, sempre sullo stesso numero veniva data agli autori l'opportunità di rispondere (4).

Questa volta JAMA non ha operato nello stesso modo. Nel numero del 15 aprile 2008 vengono riportati solo lavori di accusa. A mio avviso, proprio in questo caso, sarebbe stato estremamente corretto apportare altre posizioni. Ciò perché l'articolo di Ross et al (5) pubblica una tabella di ben tre pagine di trial clinici e reviews (con nome autori, titolo e giornale) che sarebbero stati



discussi/approvati o addirittura scritti internamente dalla ditta produttrice prima della pubblicazione e prima di scegliere il nome del primo autore. Così facendo tutti gli autori appaiono come "guest authorship" e tutti opera di "ghostwriting", nonostante che nella "sezione metodi" venga riportato "*Identification of these manuscripts does not imply that each was guest authored or ghostwritten...*"

Ciò detto, mi auguro che si realizzino con la massima rapidità possibile le "11 azioni concrete" proposte da De Angelis e Fontanarosa (6) ed attendo speranzoso che si realizzi quanto proposto proprio da Fontanarosa e coll (7) nel 2004 e cioè: "*Is it reasonable to expect that the same agency that is responsible for approval of drug licensing is also to be committed to actively seek evidence to prove itself wrong? One option...is to establish an independent drug safety board or independent agency for drug safety...*".

Anche se tutto quanto sopra si realizzasse presto, ciò non garantirebbe l'assoluta sicurezza dei farmaci una volta introdotti nel mercato. E pertanto continuo a suggerire ai prescrittori di voler sempre considerare il rischio di un farmaco prima di somministrarlo al proprio paziente. Soprattutto, bisogna tener presente che la valutazione del rischio richiede molto più tempo e numero di esposti di quanto non ne richieda una valutazione di efficacia. Il che dovrebbe portare ad un imperativo operativo di questo tipo "usa il farmaco nuovo solo nei pochi casi in cui quello che stai già usando da tempo non funziona!!!"

### Bibliografia

1. Psaty BM, Furberg CD, Ray WA, Weiss NS. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis. JAMA. 2004; 292: 2622-31.
2. Piorkowski JD. Bayer's response to "Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis". JAMA 2004; 292: 2655-7.
3. Strom BL. Potential for conflict of Interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions a counterpoint. JAMA 2004; 292: 2643-6.
4. Psaty BM, Furberg CD, Ray WA, Weiss NS: Authors' reply to Bayer's response to "Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis". JAMA 2004; 292: 2658-9.
5. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib. A case study of industry documents from rofecoxib litigation. JAMA 2008; 299: 1800-12.
6. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science. The adverse effects of industry influence. JAMA 2008; 299: 1833-35.
7. Fontanarosa PB et al. Postmarketing surveillance-lack of vigilance, lack of trust. JAMA 2004; 292: 2647-50.

### **Rischio cardiovascolare da celecoxib in 6 RCT versus placebo - *The Cross Trial Safety Analysis***

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Alcuni studi osservazionali e RCT hanno messo in evidenza un aumento del rischio cardiovascolare in associazione agli inibitori della COX-2 (coxib) (\*). Nonostante la maggior parte delle analisi riguardasse l'uso dei coxib a breve termine nell'artrite, le evidenze iniziali di rischio cardiovascolare sono emerse in modo particolare da trial controllati versus placebo che esaminavano il ruolo terapeutico di questa classe farmacologica nel lungo termine in altre patologie. In particolare, lo studio APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx*), disegnato per studiare gli effetti di rofecoxib nella prevenzione delle recidive della poliposi adenomatosa del colon, nel braccio di trattamento con rofecoxib ha evidenziato un aumento di quasi il doppio del rischio di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a placebo (3,5% vs 1,9%). Questi risultati hanno indotto la ditta produttrice, il 30 settembre 2004, a sospendere volontariamente dal mercato mondiale il rofecoxib.

Due studi che riguardavano il ruolo preventivo del celecoxib nelle recidive dei polipi adenomatosi coloretali, entrambi pubblicati sul *N Engl J Med* nel 2006, hanno suscitato delle perplessità in merito al rischio cardiovascolare di questo farmaco. In un primo studio, denominato APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib - N Engl J Med 2006; 355: 873-84*), è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo del rischio cardiovascolare versus placebo a diversi dosaggi del farmaco (RR 2,6; CI 95% 1,1-6,1 per celecoxib a basse dosi ed RR 3,4; 1,5-7,9 per le alte dosi). Nel secondo studio, denominato PreSAP (*Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps - N Engl J Med 2006; 355: 855-95*) sono stati rilevati eventi cardiovascolari gravi nel 2,5% del gruppo celecoxib vs l'1,9% del gruppo placebo, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa (RR 1,30; 0,65-2,62).

Sebbene fosse stata rilevata un possibile correlazione con la dose o la frequenza delle somministrazioni dei coxib, nessuno studio forniva dati sufficienti per chiarire come il rischio cardiovascolare variasse in funzione del regime terapeutico o del rischio basale del paziente.

Per meglio comprendere il profilo di rischio cardiovascolare di celecoxib, il National Institutes of Health ha effettuato un'analisi combinata (*The Cross Trial Safety Analysis*) di studi clinici randomizzati in doppio cieco e controllati versus placebo, che valutavano l'impiego a lungo termine del farmaco in patologie diverse dall'artrite con un follow-up pianificato di almeno 3 anni per ogni paziente. L'obiettivo dello studio era determinare il rischio cardiovascolare associato al celecoxib in 3 regimi posologici diversi e valutare la correlazione con il rischio cardiovascolare basale dei singoli pazienti.

Nell'analisi sono stati inclusi 4 RCT, i cui dati non pubblicati sono stati richiesti agli sperimentatori, e gli studi APC e PreSAP, i cui risultati sono stati pubblicati nel 2006. È stata effettuata una metanalisi sui dati provenienti dai 6 studi, che ha preso in considerazione prevalentemente le caratteristiche dei pazienti (*patient-level meta-analysis*).

L'end point primario, di tipo composito, comprendeva mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, stroke, insufficienza cardiaca, eventi tromboembolici. Per ciascuno dei 6 trial, sono state calcolate separatamente le incidenze di ogni misura di esito in termini di *Hazard Ratio* (HR) insieme agli intervalli di confidenza al 95% (CI 95%) e la frequenza per 1000 anni-persona in base al gruppo di trattamento. Dai dati aggregati, è stato calcolato il rischio in termini di hazard ratio (HR) per tutte le dosi del coxib, aggiustato in funzione del rischio cardiovascolare di base dei pazienti.

I risultati dello studio sono stati valutati mediante analisi *intention-to treat*, con un follow up per eventi cardiovascolari corrispondente alla durata totale di ciascuno studio, indipendentemente dalla eventuale sospensione della terapia con celecoxib o placebo.

I 7950 partecipanti ai 6 trial sono stati raggruppati in base allo schema di dosaggio del celecoxib, come segue: 1) 400 mg/die ; 2) 200 mg/2 volte/die; 3) 400 mg/2 volte/die. Il rischio cardiovascolare basale è stato suddiviso, in accordo al modello di rischio del Framingham Heart Study, nelle seguenti 3 categorie: *basso* – nessun fattore di rischio noto; *moderato*, se in presenza di uno dei seguenti fattori – età >75 anni, ipertensione o terapia antiipertensiva, iperlipidemia o terapia ipolipemizzante, fumo, uso di aspirina a basso dosaggio; *alto*, se in presenza di uno dei seguenti fattori – diabete, storia pregressa di patologie cardiovascolari, o presenza di due o più fattori di rischio che rientrano nella definizione di rischio moderato.

I singoli studi inclusi nella metanalisi presentavano un'alta variabilità in termini di caratteristiche basali dei pazienti e durata del follow up.

Su 16070 anni-persona di follow-up, l'HR per l'end point primario relativo alla combinazione di tutte le dosi è risultato di 1,6 (IC 95% 1,1-2,3). Il rischio, che mostrava un trend lineare in funzione della dose del farmaco ( $p=0,0005$ ), è apparso minore alla dose di 400 mg/die (HR 1,1; IC 95% 0,6-2), intermedio al dosaggio di 200 mg/2 volte/die (HR 1,8; IC 95% 1,1-3,1) e maggiore alla dose di 400 mg/2 volte/die (HR 3,1; IC 95% 1,5-6,1).

Nei pazienti con un rischio cardiovascolare maggiore, già al basale, è stata osservata un'incidenza più elevata di eventi avversi da celecoxib ( $p=0,034$ ). Anche dopo aggiustamento dei valori in base



al rischio cardiovascolare basale, il celecoxib risultava comunque associato ad aumento del rischio cardiovascolare (HR 1,7; IC 95% 1,2-2,4).

La metanalisi del National Institutes of Health ha dimostrato che il rischio cardiovascolare da celecoxib dipende dalla dose somministrata e dal rischio di base dei pazienti, evidenziando una maggiore incidenza di eventi avversi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio e per dosi maggiori di celecoxib suddivise in somministrazioni giornaliere multiple.

Gli autori illustrano alcune limitazioni della metanalisi, che dovrebbero essere prese in considerazione al fine di interpretare correttamente i risultati:

Le evidenze di rischio cardiovascolare osservate sono attribuibili soltanto ad alti dosaggi di celecoxib, che sono solitamente impiegati in condizioni diverse dall'osteoartrite, come artrite reumatoide (fino a 200 mg/2 volte/die), dolore acuto e dismenorrea ( $\geq 400$  mg/die, 200 mg 2 volte/die) e poliposi adenomatosa familiare (400 mg/2 volte/die).

- I risultati presentati in questo studio non sono pertanto estrapolabili ad altri regimi di dosaggio di celecoxib. Non è possibile valutare se il celecoxib a dosi minori sia associato ad un rischio cardiovascolare inferiore e quanto questo rischio differisca da quello attribuibile agli antinfiammatori non selettivi.
- I trial inclusi nella metanalisi non sono stati disegnati con l'intento di valutare la sicurezza cardiovascolare e quindi i risultati sono stati estrapolati da dati raccolti per altri fini.
- Il metodo di valutazione del rischio cardiovascolare basale dei pazienti è stato piuttosto impreciso, poichè le caratteristiche dei partecipanti a ciascuno studio differivano notevolmente; talvolta, non sono state individuate misure dirette delle patologie vascolari necessarie alla definizione delle categorie di rischio.
- Sebbene i dati suggeriscano un'interazione tra i fattori di rischio basali dei pazienti e la dose di celecoxib, esiste un numero molto basso di eventi nella popolazione a basso rischio, che comporta una ridotta precisione delle stime in questo sottogruppo di pazienti.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori del lavoro dichiarano conflitti di interesse con Pfizer, ditta produttrice di celecoxib.

#### Riferimento bibliografico

Solomon SD et al, Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 2008; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.764530.

(\*) In Italia gli inibitori della COX-2 disponibili in commercio sono i seguenti:

- **Celecoxib** alla dose di 200 mg per via orale (Celebrex<sup>®</sup> e Solexa<sup>®</sup>), indicato per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi e dell'artrite reumatoide (classe A con nota AIFA 66).
- **Etoricoxib**, alle dosi di 60, 90 e 120 mg per via orale (Algix<sup>®</sup>, Arcoxia<sup>®</sup> e Tauxib<sup>®</sup>), indicato per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi, dell'artrite reumatoide e del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta (classe A con nota AIFA 66).
- **Parecoxib** alla dose di 20 mg e 40 mg per via im (Dynastat<sup>®</sup>), indicato per il trattamento a breve termine del dolore postoperatorio (classe C).

L'ultima revisione dell'EMA (1) sul rapporto beneficio/rischio dei coxib (celecoxib, etoricoxib, e parecoxib) è del 27 giugno 2005, con la quale sono state introdotte nuove controindicazioni e avvertenze:

- i coxib sono controindicati nei pazienti con malattia cardiaca ischemica e/o cerebrovascolare (stroke) ed anche nei soggetti con arteriopatia periferica;
- nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, iperlipidemia, diabete, abitudine al fumo) i coxib vanno somministrati con cautela;

- data la correlazione tra impiego dei coxib e rischio cardiovascolare, la terapia con coxib deve essere implementata alla minima dose efficace per il più breve periodo di tempo;
- i coxib possono determinare delle rare ma gravi reazioni di ipersensibilità a livello cutaneo, talora fatali, nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento; il rischio è maggiore nei pazienti con una storia di reazioni allergiche.

(1) European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. Press release 21 June 2005. [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int).

### **Integratori di antiossidanti per la prevenzione della mortalità in soggetti sani e pazienti con diverse patologie**

**A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa**

Questa revisione sistematica, condotta da ricercatori danesi e che ha suscitato notevole interesse da parte dell'opinione pubblica italiana, si inserisce nel dibattito scientifico sull'effettivo beneficio degli integratori di antiossidanti ed ha lo scopo di valutare l'effetto di questi integratori sulla mortalità complessiva in studi clinici randomizzati di prevenzione primaria e secondaria. Infatti, se da un lato diversi studi osservazionali hanno mostrato un'associazione positiva tra un alto consumo di frutta e verdura e la riduzione del rischio di malattie croniche, tale associazione rimane incerta nel caso degli integratori a base di antiossidanti.

A questo scopo, sono stati consultati: *The Cochrane Library* (n.3, 2005), MEDLINE (dal 1966 ad Ottobre 2005), EMBASE (dal 1985 ad Ottobre 2005) ed il *Science Citation Index Expanded* (dal 1945 ad Ottobre 2005). Inoltre, sono state contattate le principali ditte produttrici per ottenere trial randomizzati non pubblicati, ma nessuna ha risposto.

Sono stati inclusi 67 RCT, per un totale di 232550 soggetti (età media 62 anni, *range* 18-103), che comprendevano studi di prevenzione primaria (n=21, 164439 soggetti sani) e secondaria (n=46, 68111 partecipanti affetti da qualsiasi malattia, ad es., patologie gastrointestinali, cardiovascolari, neurologiche, oculari, dermatologiche, reumatiche, renali, endocrinologiche) in cui gli integratori (beta-carotene, n=24; vitamina A, n=16; vitamina C, n=33; vitamina E, n=54; e selenio n=21), a qualsiasi dosaggio, durata e via di somministrazione, venivano confrontati con placebo (n=63) o nessun intervento (n=4).

Gli antiossidanti sono stati somministrati *per os*, sia da soli che in associazione: tra loro, con minerali (zinco, rame, cromo) o con altro (ubichinone, L-metionina, acidi grassi  $\omega 3$ , bioflavonoidi, taurina, N-acetil-cisteina, L-glutatione, preparati a base di aglio, deprenil-selegilina, donepezil, riluzolo, amoxicillina, metronidazolo, salicilato di bismuto, omeprazolo, aspirina, simvastatina, celecoxib, ramipril). Gli integratori sono stati somministrati una volta al giorno o a giorni alterni per un tempo variabile tra 28 giorni e 12 anni (in media 2,8 anni) ai seguenti dosaggi: beta-carotene 1,2-50 mg (18 mg in media), vitamina A 1333-200000 UI (202190 UI in media), vitamina C 60-2000 mg (497 mg in media), vitamina E 10-5000 UI (570 UI in media) e selenio 20-200  $\mu$ g (99  $\mu$ g in media).

La durata media del *follow-up* è stata di 3,4 anni (*range* 28 giorni-14,1 anni).

47 trial, per un totale di 180938 soggetti, sono stati definiti, dagli autori, a basso rischio di *bias*. Sono stati esclusi trial di prevenzione terziaria (cioè studi randomizzati nei quali la supplementazione con antiossidanti è stata usata per trattare specifiche malattie o difetti nutrizionali), trial condotti su bambini e su donne in gravidanza.

L'unico *outcome* valutato è stato la mortalità per qualsiasi causa.

L'analisi dei dati è stata condotta utilizzando i modelli "*random effects*" e "*fixed effects*".

La mortalità è stata del 13,1% tra i soggetti randomizzati ad integratori di antiossidanti e del 10,5%

tra quelli randomizzati a placebo o a nessun intervento.

Nel complesso, l'analisi dei dati con il modello "random effects" ha evidenziato che gli integratori a base di antiossidanti non modificano significativamente la mortalità (*relative risk*, RR, 1,02; 95% CI, 0,99-1,06); al contrario, l'analisi "fixed effects" ha dimostrato che tali integratori determinano un aumento della mortalità (RR, 1,04; 95% CI, 1,02-1,06). L'analisi di meta-regressione, condotta per identificare la fonte di eterogeneità tra gli studi, ha dimostrato che questa dipende esclusivamente dal rischio di *bias* e dal tipo di integratore antiossidante. Nei trial con basso rischio di *bias*, gli integratori antiossidanti aumentano significativamente la mortalità (RR, 1,05; 95% CI, 1,02-1,08). Valutando separatamente i singoli antiossidanti, è risultato, sulla base dei trial a basso rischio di *bias*, che la mortalità aumenta con vitamina A (RR, 1,16; 95% CI, 1,10-1,24), beta-carotene (RR, 1,07; 95% CI, 1,02-1,11), e vitamina E (RR, 1,04; 95% CI, 1,01-1,07), ma non con vitamina C (RR, 1,06; 95% CI, 0,94-1,20) e con selenio, che sembra ridurre la mortalità (RR, 0,91; 95% CI, 0,76-1,09).

Gli autori mettono in evidenza che lo studio non ha valutato l'effetto degli integratori di antiossidanti nella prevenzione terziaria e in pazienti con una specifica necessità di antiossidanti, né è stato valutato l'effetto degli antiossidanti contenuti in frutta e verdura: tutti aspetti che dovranno essere studiati in ulteriori ricerche e revisioni sistematiche.

In conclusione, gli autori non hanno trovato evidenze che supportino l'uso di integratori e di antiossidanti nella prevenzione primaria e secondaria. Dai risultati ottenuti emerge che la vitamina A, il beta-carotene e la vitamina E potrebbero aumentare la mortalità, mentre sono necessari ulteriori studi per valutare i potenziali effetti della vitamina C e del selenio nella prevenzione primaria e secondaria.

Gli integratori di antiossidanti devono essere considerati prodotti medicinali; pertanto, dovrebbero essere sottoposti ad una attenta valutazione prima di essere immessi in commercio.

#### Riferimento bibliografico

Bjelakovic G et al. Antioxidant supplementations for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 2 Art. No: CD007176. DOI: 10.1002/14651858.CD007176.

### Statine e riduzione della pressione arteriosa: i risultati dell'University of California San Diego (UCSD) Statin Study

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Alcuni studi hanno suggerito che il trattamento con statine è in grado di ridurre la pressione arteriosa, soprattutto in soggetti ipertesi, ma le evidenze provenienti da trial randomizzati sono limitate.

La valutazione dell'effetto delle statine sulla pressione arteriosa sistolica e diastolica (PAS e PAD) è stata effettuata nell'ambito dello UCSD Statin Study, sponsorizzato dal National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health e UCSD General Clinical Research Center.

L'UCSD Statin Study è un trial randomizzato in doppio cieco, placebo-controllato, della durata di 6 mesi (più 2 di follow up), che ha già portato alla stesura di 2 articoli nel 2004 (*Golomb BA et al. Arch Intern Med* 2004;164: 153-62. *Golomb BA et al. Control Clin Trials* 2004; 25: 178-202).

Sono stati arruolati, tra l'aprile 2000 ed il marzo 2004, 973 soggetti (sia uomini che donne >50 anni) provenienti dalla California del Sud. I criteri di eleggibilità erano: colesterolo LDL pari a 115-190 mg/dl al momento dello screening; anamnesi negativa per malattie cardiovascolari o diabete; assenza di qualsiasi fattore che potesse precludere la partecipazione a 8 mesi di studio. La PA non era un criterio di inclusione e non ha influenzato l'arruolamento dei pazienti. I pazienti sono stati

randomizzati a ricevere simvastatina 20 mg (n=322), pravastatina 40 mg (n=323) o placebo (n=328). Simvastatina e pravastatina sono state scelte in quanto le più idrofile e lipofile tra le statine e somministrate a dosi equivalenti in termini di riduzione attesa di colesterolo LDL

Le visite mediche sono state effettuate in fase di screening, al basale, al 1° e 6° mese di trattamento ed all'8° mese (2 mesi dopo la sospensione della terapia). In occasione di ciascuna visita è stata misurata la PA brachiale pur non essendo un end point primario o secondario del disegno originario del trial. Tutti i pazienti (n=210) che al momento dello screening avevano una PAS >140 mmHg o una PAD >90 mmHg hanno ricevuto una lettera da consegnare al loro medico curante per certificare la loro ipertensione. Partendo dall'ipotesi che le statine potessero avere un effetto benefico sulla pressione ed essendo piuttosto semplice analizzare questo dato, gli autori dello studio hanno ottenuto il permesso dal Data Safety Monitoring Board di modificare il disegno dello studio e procedere all'analisi in aperto della PA.

Dall'analisi dei dati ottenuti, secondo un'analisi di tipo intention-to-treat, è risultata una riduzione, seppur modesta, della pressione arteriosa (sia sistolica che diastolica) nei soggetti trattati con statine verso placebo. Questi risultati erano più consistenti se si escludevano i soggetti con ipertensione al basale. La riduzione della pressione è stata osservata nei soggetti non ipertesi (senza riscontro di pressione alta al basale e senza assunzione di farmaci antipertensivi). Sia la simvastatina che la pravastatina, a basse dosi, hanno determinato una modica riduzione di PAS e PAD nei soggetti non ipertesi.

Le statine hanno ridotto modestamente, ma significativamente, la pressione arteriosa rispetto al placebo, di 2,2 mmHg per la sistolica (p=0.2) e di 2,4 mmHg per la diastolica (p<0.001). Nello studio, la riduzione oscillava tra 2,4 e 2,8 mmHg sia per la PAS che per la PAD con simvastatina e pravastatina nei soggetti che avevano completato il follow up e che non ricevevano o (avrebbero dovuto ricevere) farmaci antipertensivi.

La riduzione della PA con le statine non era significativa durante il 1° mese di trattamento, divenendo manifesta e significativa al 6°. Dopo 2 mesi dalla sospensione del trattamento, la differenza nei valori pressori tra i soggetti randomizzati a statine e quelli a placebo risultava appianata.

Questi risultati sembrano gettare ulteriore luce sugli effetti che le statine esercitano sulla PA, modificando quanto ipotizzato in passato e cioè che le statine fossero in grado di ridurre la pressione elevata ma non quella normale.

I meccanismi ipotizzati per spiegare la riduzione pressoria sono diversi: up-regulation e/o attivazione dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale, con miglioramento della funzionalità endoteliale e della vasodilatazione flusso-mediata; down-regulation dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II, effetto antiossidante sull'endotelio (effetto assente od attenuato in soggetti con bassi livelli di colesterolo HDL o diabetici).

La riduzione della PA, anche se moderata, potrebbe rientrare nell'ambito dei benefici cardiovascolari "rapidi" delle statine (per differenziarli dall'azione sull'accumulo delle placche ateromasiche, che è invece un effetto più tardivo) e contribuire a ridurre l'incidenza di incidenti cerebrovascolari (TIA e stroke), fortemente correlati più ai valori pressori che ai livelli di LDL.

A fronte dei dati dell'UCSD Statin Study, è necessario considerare anche altri lavori.

Nel Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study (*Sacks FM et al. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9. Tonelli M et al. J Hum Hypertens 2006; 20: 560-5*) i soggetti, che non avevano avuto una riduzione della pressione con le statine, avevano per il 15% diabete mellito e concentrazioni medie di HDL pari a 39 mg/dl. Nell'UCSD Statin Study, invece, sono stati esclusi i soggetti diabetici e con concentrazioni più alte di colesterolo HDL (52 mg/dl). L'analisi per sottogruppi indica una riduzione preferenziale della PAS (ma non della PAD) nei pazienti con elevati livelli di colesterolo HDL.

Gli studi finora condotti sulle statine hanno raramente commentato gli effetti di queste molecole sulla PA, senza considerare il possibile impiego di antiipertensivi, la selezione dei soggetti, il tipo di statina utilizzata ed il suo dosaggio.

Una recente metanalisi relativa a 20 trial condotti su statine per un totale di 828 pazienti ha riportato una significativa riduzione solo della PAS (Strazzullo P et al. *Hypertension*. 2007; 49: 792-8).

I trial inclusi in questa ed in altre metanalisi sono però caratterizzati da piccoli campioni (il trial più ampio della metanalisi di Strazzullo et al, comprendeva 100 pazienti) e vari difetti metodologici. Esiste un altro studio, l'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), più ampio che ha riportato benefici sulla pressione, pubblicato però solo come abstract (Poulter N, Sever PS. *Circulation* 2004;110 [suppl III]: III-402). In questo studio però sono stati arruolati pazienti non diabetici e senza grosse variazioni dei livelli di HDL, mentre i soggetti ipertesi non sono stati adeguatamente rappresentati. Inoltre, l'ASCOT-LLA non considera l'impatto di diversi dosaggi di statine, l'uso di diversi tipi di statine e l'effetto di un trattamento più duraturo.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

#### Riferimenti bibliografici

Golomb BA et al. Reduction in Blood Pressure With Statins Results From the UCSF Statin Study, a Randomized Trial. *Arch Intern Med* 2008; 168: 721-7.

### Costo-efficacia di atorvastatina vs pravastatina e vs simvastatina

A cura della Dott.ssa Patrizia Berto

Il Gruppo del CIRFF (Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi di Napoli Federico II) ha prodotto 2 analisi economiche su atorvastatina ad alte dosi (80 mg) in confronto a, rispettivamente, pravastatina (40 mg) in pazienti con storia pregressa di infarto miocardico e simvastatina (20 mg) in prevenzione secondaria dopo infarto miocardico. Queste analisi economiche sono state realizzate sulla base di due studi clinici pubblicati, denominati rispettivamente PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22- Cannon et al. N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504) ed IDEAL (*Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering- Pedersen et al. JAMA* 2005; 294: 2437-45).

L'approccio all'analisi economica è comune nei due studi: poiché entrambi i trial hanno evidenziato una riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con atorvastatina a dosi elevate rispetto ai comparatori, in ciascuno studio economico gli autori hanno ipotizzato il trattamento di una coorte di 1000 soggetti e quindi per ciascun braccio di trattamento, hanno quantificato il costo della terapia farmacologica ed il costo degli eventi cardiovascolari che potrebbero verificarsi nella popolazione trattata con ciascuna opzione farmacologica. Sempre in accordo con quanto valutato nei trial, l'analisi dello studio PROVE-IT si è svolta su un orizzonte di 24 mesi, mentre l'analisi dello studio IDEAL ha riguardato un periodo di 4,8 anni.

L'analisi dello studio PROVE-IT ha mostrato che atorvastatina ad alte dosi è dominante rispetto a pravastatina in quanto a fronte di un -29% di eventi di angina instabile e un -14% di rivascolarizzazioni, produce una, seppur modesta, diminuzione dei costi (con un risparmio di 11,1 euro per paziente trattato su 2 anni di osservazione).

L'analisi dello studio IDEAL ha mostrato che atorvastatina ad alte dosi genera costi maggiori di simvastatina, ma che questi costi, a fronte di una tendenziale riduzione del numero di eventi evitati, possono essere giustificati economicamente, con un costo incrementale per paziente libero da eventi pari a 31.176 euro.



Secondo le conclusioni degli autori, atorvastatina ad alte dosi risulta economicamente vantaggiosa rispetto a pravastatina a dosi standard nel trattamento di pazienti con storia pregressa di infarto miocardico, mostrando sia una riduzione del numero degli eventi che un potenziale risparmio monetario. Per quanto riguarda il confronto con simvastatina a dosi standard, atorvastatina mostra di poter ridurre i costi di ospedalizzazione per gli eventi cardiovascolari quantificati nel trial (seppure ai limiti della significatività statistica), ma a fronte di un aggravio dei costi di trattamento, per cui il costo per ogni paziente libero da eventi cardiovascolari si situerebbe intorno al valore di 31.176 euro.

**Conflitto di interesse:** gli studi sono stati realizzati grazie al contributo della ditta produttrice del farmaco atorvastatina, Pfizer.

#### Riferimenti bibliografici

De Portu S et al. Valutazione economica dello studio IDEAL. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2008; 9: 49-52.

De Portu S et al. Valutazione economica dello studio PROVE-IT. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2008; 9: 53-6.

### Diuretici dell'ansa e aumento della perdita ossea a livello dell'anca in uomini anziani: The Osteoporotic Fractures in Men Study – MrOS

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Sebbene l'osteoporosi, per consuetudine, sia considerata una patologia che riguarda le donne, il 20% dei soggetti con osteoporosi è di sesso maschile. Negli Stati Uniti, 1-2 milioni di uomini soffrono di osteoporosi e altri 8-13 milioni presentano osteopenia o riduzione della massa ossea. Secondo quanto riportato in studi pubblicati nel 1995 (*Bone* 1995; 17: 505S-511S) e nel 2001 (*Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 415-27), negli uomini l'osteoporosi determina all'anno circa 90.000 fratture dell'anca e 140.000 vertebrali.

I diuretici dell'ansa sono tra i farmaci maggiormente prescritti negli anziani. Nel 2005 negli Stati Uniti sono state effettuate oltre 34 milioni di prescrizioni di furosemide, ponendola al sesto posto tra i farmaci equivalenti più prescritti. Di solito, questa classe di farmaci ha come indicazione l'induzione della diuresi (es. nell'insufficienza cardiaca congestizia) e il trattamento dell'ipertensione, soprattutto se associata ad insufficienza renale.

Poiché aumentano l'escrezione urinaria di calcio, se usati a lungo termine, possono determinare perdita della massa ossea. Al contrario, i diuretici tiazidici che hanno un effetto ipocalciurico, sembrano aumentare la densità minerale ossea (BMD).

L'uso di diuretici dell'ansa è stato associato ad aumento del rischio di fratture dell'anca e di altre sedi; tuttavia, non è chiaro, se questo effetto sia attribuibile ad effetti negativi sulla BMD, a meccanismi che possono sottendere le cadute (es. vertigini, ortostasi) o a patologie concomitanti.

Lo studio di coorte MrOS (*Age Ageing* 2005; 34: 504-7) ha esaminato l'associazione fra diversi diuretici, compresi quelli dell'ansa, e la BMD. È stato evidenziato che, rispetto ai non utilizzatori, gli utilizzatori di diuretici dell'ansa avevano una BMD, aggiustata per età, più alta a livello dell'anca (3,1%; CI 95% 1,3-5%) e del collo del femore (4,6%; CI 95% 2,6-6,7%). Tuttavia, dopo aggiustamento per diverse variabili, le differenze nella BMD diminuivano e non erano più statisticamente significative nell'anca (-0,3%; CI 95% da -2,1 a 1,6%) e nel collo del femore (0,9%; CI 95% da -1,2 a 3%).

Questa sottoanalisi dello studio MrOS ha valutato l'associazione tra diuretici dell'ansa e BMD dell'anca al basale (Marzo 2000-Aprile 2002) e ad una seconda visita (in media dopo 4,6 anni, cioè tra Marzo 2005 e Aprile 2006) in uomini di età >65 anni, purché non avessero una storia di

sostituzione bilaterale dell'anca e fossero in grado di camminare senza l'assistenza di un'altra persona.

Su 5995 pazienti arruolati, 657 o sono deceduti (n=571) o hanno interrotto lo studio prima della seconda visita (n=86). Dei rimanenti 5338 partecipanti contattati per la seconda visita, 109 hanno rifiutato di presentarsi. Su 5229 che hanno partecipato alla seconda visita, 699 hanno fornito solo il questionario senza sottoporsi alla misurazione della BMD.

Altri pazienti sono stati esclusi dallo studio perchè la misurazione della BMD non era adeguata oppure perchè nelle due visite la scansione non era stata effettuata nello stesso lato dell'anca. Altri ancora sono stati esclusi perchè mancavano dati sulla terapia farmacologica o perchè non stavano utilizzando diuretici dell'ansa.

Nell'analisi sono stati quindi inclusi i rimanenti 3269 uomini con misurazione di BMD e verifica di "utilizzo" o "non utilizzo" di diuretici dell'ansa ad entrambe le visite.

Sono stati considerati utilizzatori dei diuretici dell'ansa i pazienti che stavano assumendo furosemide, bumetanide (\*) o torasemide.

In seguito, i pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi: gli "utilizzatori continui" (n=84), che utilizzavano diuretici dell'ansa sia al momento dell'arruolamento sia alla seconda visita; gli "utilizzatori intermittenti" (n=181), in terapia con questa classe di farmaci al momento dell'arruolamento oppure alla seconda visita; i "non utilizzatori" (n=3004), che non utilizzavano diuretici dell'ansa.

I partecipanti sono stati sottoposti a misurazione di BMD a livello dell'anca (totale e a livello di 2 regioni, il collo del femore e il trocantere) al momento dell'arruolamento e alla seconda visita. La misurazione era effettuata dal lato destro, a meno che fosse presente una protesi o un oggetto metallico; in questi casi era eseguita a sinistra.

Nel 92% dei partecipanti alla coorte, sono stati misurati il livello di potassio (n=3010) e la creatinina (n=3013) nel sangue. Inoltre la funzionalità renale è stata valutata tramite la velocità di filtrazione glomerulare (glomerular filtration rate: GFR).

L'età media dei partecipanti allo studio era 72,7 anni e 2983 (91%) erano di etnia bianca.

Fra i 265 utilizzatori (continui e intermittenti), 231 (87%) assumevano furosemide alla seconda visita, erano più anziani e avevano un indice di massa corporea superiore rispetto ai non utilizzatori.

Dopo aggiustamento per diversi fattori concomitanti (es. età, variazioni ponderali, attività fisica, percezione dello stato di salute, fumo di sigaretta, diabete mellito, broncopatia cronica ostruttiva, insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione e utilizzo di statine), il tasso medio annuale di riduzione della BMD a livello di tutta l'anca aumentava in modo costante da -0,33% (CI 95% da -0,36% a -0,31%) tra i non utilizzatori, a -0,58% (CI 95% da -0,69% a -0,47%) per gli utilizzatori intermittenti e a -0,78% (CI 95% da -0,96% a -0,60%) per gli utilizzatori continui. Risultati simili sono stati osservati relativamente alle modifiche del BMD a livello del collo del femore (-0,56 per gli utilizzatori intermittenti e -0,74 per gli utilizzatori continui) e del trocantere (-0,60 per gli utilizzatori intermittenti e -0,79 per gli utilizzatori continui).

Rispetto ai non utilizzatori, gli utilizzatori di diuretici dell'ansa avevano un livello basale di potassio serico lievemente superiore.

Sono state osservate differenze statisticamente significative nella funzionalità renale fra tutti e 3 gruppi e il livello minore di GFR è stato riscontrato fra gli utilizzatori continui di diuretici dell'ansa (p<0,001).

Analizzando i dati disponibili su livelli di potassio serico e funzionalità renale in 3010 uomini, è stato valutato se l'associazione fra uso di diuretici dell'ansa e aumento del tasso di perdita ossea potesse essere spiegata da una ridotta funzionalità renale o da differenze nei livelli serici di potassio. Tuttavia questa valutazione non modificava le differenze fra i gruppi a livello dell'anca totale, del collo del femore e del trocantere.

Tale studio ha diversi punti di forza. Si tratta infatti di uno dei primi studi longitudinali ad aver esaminato l'associazione fra uso di diuretici dell'ansa e BMD in un'ampia coorte di uomini anziani. La misurazione della BMD è stata ottenuta con elevata precisione a livello delle sedi dell'anca, ampiamente utilizzate nella pratica clinica; inoltre l'aggiustamento è stato effettuato per diversi fattori di confondimento, tra cui anche la funzionalità renale.

Riguardo ai limiti, la percentuale di utilizzatori di diuretici dell'ansa (8%) era lievemente inferiore ad un altro studio (12%) sempre degli stessi autori.

Inoltre non è stato possibile ottenere informazioni complete sulla dose di diuretico e ciò ha impedito la valutazione di una correlazione dose-risposta.

Infine, l'analisi è stata aggiustata per diversi fattori per minimizzare il *confounding by indication*, ma la possibilità di questo bias non può essere eliminata del tutto a meno che si utilizzi come metodo di studio un trial controllato e randomizzato.

L'uso di diuretici dell'ansa negli uomini anziani è associato ad un aumento della perdita ossea a livello dell'anca, aspetto da tenere presente nella pratica clinica corrente.

(\*) Non in commercio in Italia

#### Riferimento bibliografico

Lim LS et al. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men. The Osteoporotic Fractures in Men Study. Arch Intern Med 2008; 168: 735-40.

### Uso dei farmaci $\beta_2$ agonisti e rischio di infarto acuto del miocardio in pazienti ipertesi

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

I farmaci  $\beta_2$ -agonisti trovano il loro maggiore impiego nel trattamento delle patologie delle vie aeree, in particolare l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Sebbene siano somministrati per via inalatoria con un basso assorbimento sistemico, possono, tuttavia, stimolare anche i recettori  $\beta_1$ miocardici, provocando talora anomalie della conduzione elettrica cardiaca (tachicardia, fibrillazione atriale) con alterazioni dell'elettrocardiogramma.

Alla luce di risultati contraddittori da precedenti studi sull'associazione tra  $\beta_2$ agonisti e infarto acuto del miocardio (IMA), in particolare in pazienti che hanno ricevuto per la prima volta tali farmaci, e considerando che i disturbi cardiovascolari sono maggiori in pazienti con BPCO, questo studio osservazionale ha valutato l'associazione tra  $\beta_2$  agonisti e prima insorgenza di IMA non fatale in pazienti affetti da ipertensione.

Lo studio caso-controllo nested è stato condotto su una coorte di pazienti in terapia con almeno un farmaco antipertensivo (diuretici tiazidici,  $\beta$ -bloccanti, calcio-antagonisti, ACE inibitori, sartani o altri farmaci ad azione centrale) registrati nel database olandese PHARMO Record Linkage System (RLS). Il PHARMO RLS archivia, per più di 2 milioni di olandesi, le caratteristiche demografiche e una dettagliata anamnesi farmacologica; questi dati sono, poi, collegati al registro nazionale dei ricoveri ospedalieri, così come ad altri registri sulla salute (registro delle patologie, registro dati analisi di laboratorio e dati del medico di medicina generale).

Per questo studio sono stati utilizzati i dati inseriti nel periodo gennaio 1991 - dicembre 2003. Sono stati arruolati nella coorte i pazienti in trattamento antipertensivo da almeno 1 anno per i quali è stata valutata la prima insorgenza di IMA non fatale entro 100 giorni dalla data dell'ultima dispensazione del farmaco antipertensivo.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti colpiti da infarto del miocardio fatale, perchè avrebbero potuto essere deceduti prima del ricovero ospedaliero e, quindi, non registrati nel database. La data del primo ricovero per IMA non fatale è stata considerata come data indice. Ogni caso di IMA è

stato confrontato con un massimo di 12 pazienti del gruppo di controllo in base ad anno di nascita (+/- 2 anni), sesso e regione di residenza.

Secondo il disegno dello studio, i pazienti in trattamento con  $\beta_2$  agonisti sono stati classificati come:

- utilizzatori in corso, nel caso di pazienti che hanno ricevuto almeno una dispensazione di  $\beta\beta$  agonisti entro i 100 giorni precedenti la data indice;
- utilizzatori recenti, che hanno ricevuto l'ultima dispensazione da 100 giorni fino ad 1 anno prima della data indice;
- pregressi utilizzatori, in terapia farmacologica con  $\beta_2$  agonisti da almeno un anno precedente la data indice.

È stata valutata l'esposizione ai  $\beta\beta$ agonisti anche in pazienti con storia pregressa di cardiopatia ischemica, ovvero i pazienti esposti ad almeno una prescrizione di nitrati o ricoverati per cardiopatia ischemica, o sottoposti ad angioplastica coronarica o a innesto di bypass aortocoronarico.

I dati ottenuti sono stati corretti per:

- fattori di rischio cardiovascolare (definiti come assunzione di farmaci antipertensivi nei 100 giorni precedenti, di FANS o aspirina nei 2 mesi precedenti, di diuretici dell'ansa, digossina, antiaritmici, spironolattone, nitrati, statine, fibrati, anticoagulanti e antidiabetici nei 6 mesi precedenti);
- ricovero ospedaliero per altre cause (ipertensione, diabete, iperlipidemia, cardiopatia ischemica, malattia cardiaca reumatica, di compromissione della circolazione polmonare e altre forme patologiche incluso scompenso cardiaco, aritmie e danno cerebrovascolare fino a qualche tempo prima della data indice);
- indice di gravità delle patologie respiratorie sottostanti, prendendo in considerazione il ricovero ospedaliero per patologie ostruttive delle vie aeree nell'anno precedente e l'esposizione a corticosteroidi e anti-colinergici per via inalatoria, derivati xantinnici, acetilcisteina, soluzioni nebulizzate e corticosteroidi orali nei 6 mesi precedenti alla data indice;
- utilizzo di antibiotici (tetraciline, penicilline, antibiotici  $\beta$ -lattamici, macrolidi e sulfonammidi) entro 3 giorni dall'assunzione orale di corticosteroidi.

Su un totale di 2476 casi (il 59% della popolazione era di sesso maschile, con età media alla data indice di 67 anni) di IMA manifestatisi durante il follow-up, il rischio di IMA è aumentato negli utilizzatori in corso [odds ratio grezzo (OR) 1,36, 95% CI, 1,15-1,61]. Tuttavia, tale rischio è diminuito quando corretto per l'indice di gravità dell'asma e della BPCO ed è stato statisticamente paragonabile al gruppo di controllo - non utilizzatori- (OR corretto 1,18, 95% CI, 0,93-1,49), senza differenza tra esposizioni “correnti” a  $\beta\beta$ agonisti short-acting e long-acting.

Un maggior rischio, invece, è stato evidenziato per gli utilizzatori recenti con un'anamnesi di cardiopatia ischemica ed esposti a basse dosi cumulative di  $\beta\beta$ agonisti (OR corretto 2,47, 95% CI, 1,60-3,82).

Una possibile spiegazione di questo risultato risiede nel fatto che i sintomi dispnoici potrebbero derivare da alterazioni cardiovascolari latenti piuttosto che da una patologia respiratoria. Infatti, la cardiopatia ischemica acuta o la cardiomiopatia possono incrementare il volume ventricolare sinistro al termine della diastole con un incremento della pressione polmonare e conseguente dispnea.

Una spiegazione alternativa potrebbe essere la stimolazione diretta sui recettori  $\beta\beta$ cardiaci con conseguente tachicardia, tracciato ECG anormale e fibrillazione atriale. Poiché è noto che tale effetto è una reazione avversa dose-dipendente, dosaggi maggiori di  $\beta\beta$ agonisti sono associati a un maggior rischio di eventi cardiaci indesiderati. Tuttavia, i dati pervenuti da questo studio non confermano questa evidenza, anzi, dosi cumulative sono inversamente correlate al rischio di IMA.

Il maggior limite di questo studio è rappresentato dall'incapacità di correggere completamente i rischi per patologie sottostanti, a causa della disponibilità limitata di registrazioni ospedaliere e di dati sulle dispensazioni di farmaci; inoltre, non sono stati disponibili i dati sul fumo, che potrebbe essere un importante fattore di confondimento. Un altro limite è rappresentato dal fatto che le analisi ricavate sono applicabili ai pazienti in trattamento con antipertensivi, ma non possono essere estrapolate per tutti gli utilizzatori di  $\beta\beta$ agonisti.

Infine, un limite intrinseco alla natura stessa dello studio *nested* è correlato alla difficoltà di localizzare modifiche del rischio di IMA al di fuori del tempo previsto per lo studio, come da calendario.

Tuttavia, i dati ottenuti da questo studio risultano particolarmente attendibili, rispetto ad un precedente studio canadese (Suissa S et al. *Thorax* 2003; 58: 43–6) che aveva fornito medesimi risultati, grazie ad un differente approccio statistico dei dati: la scelta di quantificare le dosi cumulative dispensate in modo dettagliato utilizzando un diverso approccio, *smoothing spline*, e la scelta di stratificare l'analisi dei dati per cardiopatia ischemica e per numero di prescrizione di nitrati nei pazienti esposti ad alto. Inoltre, questi risultati contraddicono quelli di un precedente studio americano (Au DH et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 827–30) perché in quest'ultimo i dati ottenuti sono stati aggiustati per fattori di rischio cardiovascolare e non per gravità delle patologie respiratorie e per uso di farmaci dell'apparato respiratorio e  $\beta\beta$ agonisti.

Pertanto, gli autori concludono che solo i pazienti con cardiopatia ischemica ed esposti a basse dosi cumulative di  $\beta\beta$ agonisti presentano un incremento del rischio di IMA e che tale rischio deve essere considerato nei pazienti con una cardiopatia ischemica latente che assumono farmaci  $\beta\beta$ agonisti e antipertensivi.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di avere ricevuto supporti finanziari per la ricerca su asma e BPCO dalla GlaxoSmith-Kline.

#### Riferimento bibliografico

De Vries F. et al. Use of  $\beta\beta$ agonists and risk of acute myocardial infarction in patients with hypertension. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008; 65: 580–6.

### Effetti dell'ormone della crescita sulla prestazione atletica: una rassegna sistematica

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'ormone della crescita umano (*human growth hormone*; hGH) è stato definito "*the most anabolic substance known*" (Rennie MJ, *Br J Sports Med* 2003;37:100-105) e il suo uso, come *doping* da parte di atleti professionisti ha suscitato molta attenzione anche nell'opinione pubblica. L'efficacia di hGH nel migliorare la prestazione atletica non è stata però ben stabilita e gli atleti che fanno uso di dosi elevate di ormone possono manifestare effetti avversi gravi come diabete, epatite ed insufficienza renale acuta (Young e Anwar. *Br J Sports Med* 2007;41:335-336).

La rassegna esamina le evidenze riguardanti gli effetti di hGH sulla prestazione atletica in individui giovani e fisicamente in forma. Lo scopo principale è stato valutare gli effetti dell'ormone sulla composizione corporea, sulla forza muscolare, sul metabolismo basale e sulla capacità di svolgere esercizio fisico. Sono stati inoltre esaminati gli effetti avversi e la qualità della letteratura pubblicata.

Sono state esaminate pubblicazioni in inglese, prodotte nel periodo gennaio 1966-ottobre 2007 e riportate nelle banche dati MEDLINE, EMBASE, SPORTDiscus e *Cochrane Collaboration*. Ai fini della rassegna, sono stati considerati *trial* randomizzati e controllati che hanno confrontato il trattamento con hGH vs il non trattamento. Gli studi inclusi hanno valutato almeno uno dei



parametri d'interesse, in almeno 5 partecipanti, con età media tra 13-45 anni. Sono stati esclusi gli studi su secretagoghi di hGH, quelli che includevano pazienti con in qualsiasi comorbidità medica o quelli che hanno valutato hGH come trattamento di specifiche malattie (ad es., deficienza di hGH nell'adulto o fibromialgia).

Da un'iniziale esame di 7599 titoli, sono stati considerati 44 articoli che descrivevano 27 studi coerenti con i criteri di selezione. I partecipanti (440 in totale) erano in prevalenza maschi (85%), giovani (età media  $27 \pm 3$  anni), magri (BMI medio,  $24 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>) e fisicamente in forma (VO<sub>2max</sub> medio,  $51 \pm 8$  ml/kg/min); di questi 330 hanno ricevuto hGH. In 7 studi sono stati valutati gli effetti di una singola somministrazione di hGH o per via sottocutanea (3 studi) o per via endovenosa (4 studi). In 20 studi sono stati valutati gli effetti dell'ormone somministrato per via sottocutanea per più di un giorno (durata media del trattamento,  $20 \pm 18$  giorni). La dose media giornaliera di hGH tra tutti gli studi è stata 36 µg/kg.

Nei gruppi hGH, rispetto a quelli non trattati, la massa magra è aumentata (+2.1 kg; CI 95%, 1,3 – 2,9 kg), la massa grassa è diminuita (-0.9 kg; CI, -1,8 – 0,0 kg) e il peso corporeo è aumentato ma in misura non significativa (+0.3 kg; CI, -0,5 – 1,1 kg). Poiché i metodi per misurare la massa magra non permettono di distinguere tra massa magra e massa dei fluidi, e poiché gli studi considerati hanno esaminato solo cambiamenti prodotti da trattamenti a breve termine, è possibile che l'effetto di hGH sulla massa magra sia da imputare in gran parte a ritenzione di fluidi piuttosto che ad ipertrofia muscolare.

In due studi, uno di 42 giorni e l'altro di 84 giorni, sono stati valutati gli effetti di hGH sulla forza muscolare: il trattamento con l'ormone non ha aumentato la forza dei bicipiti (-0,2 kg; CI, -1,5 – 1,1 kg) o dei quadricipiti (-0,1 kg; CI, -1,8 – 1,5 kg).

Il metabolismo basale giornaliero è stato superiore nei partecipanti trattati con hGH rispetto a quelli non trattati (+141 kcal/24 h; CI, 69 – 213 kcal/24 h); il rapporto di scambio respiratorio, o il quoziente respiratorio, sono risultati inferiori in quelli trattati con l'ormone (-0,02; CI, -0,03 – -0,01), riflettendo l'uso preferenziale dei lipidi, piuttosto che dei carboidrati, come fonte di energia a riposo. I partecipanti trattati con hGH hanno avuto una frequenza cardiaca a riposo maggiore rispetto a quelli non trattati (+3,8 battiti/min; CI, 0,2 – 7,4 battiti/min).

In 6 studi sono stati valutati parametri correlati alla capacità di svolgere esercizio fisico. Durante l'esercizio nei partecipanti trattati con hGH, rispetto a quelli non trattati, sono stati rilevati livelli ematici più elevati di lattato, acidi grassi liberi e glicerolo. Altri parametri come il rapporto respiratorio, la spesa energetica o il VO<sub>2max</sub> non sono stati differenti tra i soggetti trattati e quelli non trattati. La frequenza cardiaca durante l'esercizio è risultata maggiore nel gruppo hGH, ma solo in 2 su 4 studi; mentre la pressione inspiratoria massima a riposo, valutata solo in 1 studio, è aumentata nei partecipanti trattati con hGH rispetto a quelli non trattati.

Una percentuale maggiore tra i partecipanti trattati con hGH, rispetto a quelli non trattati, ha riportato eventi avversi tra cui edema dei tessuti molli (44% vs 1%) e fatica (35% vs 0%). Inoltre, i partecipanti trattati con l'ormone hanno avuto più spesso, sebbene con frequenza variabile tra gli studi, artralgia e sindrome del tunnel carpale.

L'affermazione che hGH migliora la prestazione fisica non è supportata dalla letteratura scientifica. Sebbene le evidenze disponibili siano limitate, esse suggeriscono che hGH aumenta la massa magra ma potrebbe non aumentare la forza muscolare; inoltre l'uso dell'ormone potrebbe peggiorare la capacità di svolgere esercizio fisico ed aumentare gli eventi avversi.

Nella discussione gli autori sottolineano alcuni aspetti che emergono dall'analisi della letteratura: 1) l'assenza di evidenze pubblicate sugli effetti psicologici di hGH in atleti giovani adulti; 2) solo in 8

studi sono stati valutati gli effetti di hGH su forza muscolare o la capacità di svolgere esercizio fisico; 3) nessuno studio ha valutato gli effetti di hGH per periodi di trattamento >3 mesi; 4) gli studi hanno incluso una percentuale ridotta di donne. Inoltre, i dati sui regimi di trattamento con hGH nell'ambito del *doping* sono scarsi e potrebbero differire da quelli considerati negli studi controllati (Saugy et al. *Br J Sports Med* 2006;40 Suppl 1:i35-i39). Non è chiaro se esiste un effetto dose-dipendente.

Report aneddotici indicano che tipicamente hGH non è utilizzato come singola sostanza, ma è spesso associato ad altri farmaci come steroidi androgeni, insulina ed antiestrogeni (Spellwin G. Chemical wizardry. [www.elitefitness.com/reports/chemwiz](http://www.elitefitness.com/reports/chemwiz)) che potrebbero modificare i rischi e i benefici messi in luce da questa rassegna.

(\*) L'uso di hGH per migliorare la prestazione atletica non è autorizzato dalla FDA, dall'EMA e dall'AIFA. Ricade nelle pratica del doping, ed è vietato dai maggiori organismi sportivi internazionali e nazionali come CIO ed il CONI in Italia (World Anti-Doping Agency, The 2006 Prohibited List, [http://olympic.org/pdf/en\\_report\\_1037.pdf](http://olympic.org/pdf/en_report_1037.pdf)). È oggetto di indagine da parte di organismi anti-doping come la WADA (World Anti-Doping Agency, Q&A: Human Growth Hormone Testing.

[www.wada-ama.org/en/dynamic.ch2?pageCategory.id=627](http://www.wada-ama.org/en/dynamic.ch2?pageCategory.id=627)).

#### Riferimento bibliografico

Liu H et al. Systematic review: the effects of growth hormone on athletic performance. *Ann Intern Med* 2008; 148, issue 10.

### **Trial randomizzato e controllato in doppio cieco versus placebo sul risperidone long-acting in uomini cocaino-dipendenti**

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

Il consumo di cocaina è un fattore di rischio per eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, ma attualmente per la cocaino-dipendenza non esiste ancora un trattamento farmacologico approvato dall'FDA, la cui identificazione, alla luce dell'elevata prevalenza e dell'impatto sociale di questa dipendenza, è di estrema priorità.

La cocaina esercita effetti euforizzanti bloccando il trasportatore della dopamina e incrementando di conseguenza la concentrazione di questo neurotrasmettitore nello striato. In funzione di questo meccanismo d'azione, sono stati effettuati diversi studi sul possibile impiego del risperidone (antipsicotico atipico, antagonista dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub> e serotoninergici 5-HT<sub>2</sub>) nella dipendenza da cocaina, che sono giunti a dimostrare l'efficacia del farmaco nella riduzione del consumo di cocaina negli animali, ma non negli uomini, per i quali i risultati non sono del tutto chiari.

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia del risperidone long-acting sul consumo e sul craving della cocaina e i suoi effetti avversi in pazienti cocaino-dipendenti.

Lo studio, RCT in doppio cieco versus placebo, ha reclutato i partecipanti in un periodo di 12 mesi, tra ottobre 2005 e settembre 2006, mediante un'inserzione su un giornale locale del Massachusetts, e successiva selezione telefonica. Si trattava di uomini, di età compresa tra i 18 e i 60 anni, rispondenti ai criteri per la cocaino-dipendenza del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quarta edizione (DSM IV) e facenti uso di cocaina almeno una volta a settimana.

Erano criteri di esclusione la diagnosi di schizofrenia, disturbo bipolare o depressivo maggiore, infezione da HIV, trauma cranico con perdita di coscienza, intervallo QT>450 ms, condizioni mediche instabili. I partecipanti che hanno superato la fase di screening e che hanno fornito due campioni di urine risultati positivi al test qualitativo per la cocaina, sono stati randomizzati al trattamento con risperidone o a placebo per 12 settimane. Il risperidone era somministrato per via

orale alla dose di 1 mg/die per la prima settimana e di 2 mg/die per le successive 3 settimane. Dopo 1 settimana di terapia orale coloro che hanno mostrato una buona tolleranza al farmaco senza effetti collaterali gravi, hanno iniziato la contemporanea somministrazione intramuscolo di 25 mg di risperidone long-acting 1 volta/settimana, assumendo il farmaco sia per via orale che per via intramuscolo per 3 settimane, al termine delle quali è stata sospesa l'assunzione orale.

I soggetti sono stati seguiti per un follow-up che comprendeva visite a 1, 2, 3, 5, 7, 9 e 11 settimane dalla randomizzazione (l'ECG è stato eseguito alle visite 1 e 2). Ad ogni visita sono state effettuate le valutazioni del consumo di cocaina, del craving, dei sintomi da astinenza, dei parametri vitali e degli effetti avversi.

Il consumo di cocaina che rappresentava l'end point primario, è stato stimato con la misura quantitativa della benzolecgonina urinaria (UBE). Diverse scale sono state impiegate per la stima degli end point secondari: la scala University of Minnesota Cocaine Craving per il craving; la Cocaine Selective Severity Assessment per i segni e sintomi da astinenza; la Systematic Assessment for Treatment Emergent Events General Inquiry per gli eventi avversi; altre valutazioni includevano l'Addiction Severity Index (ASI), la scala Hamilton Rating per la depressione (HAM-D) e la scala Snaith-Hamilton Pleasure.

I dati raccolti sono stati esaminati in un'analisi statistica complessa ed elaborata.

Per il trial sono stati selezionati 81 soggetti di sesso maschile, dei quali 31 presentavano i criteri di inclusione allo studio, randomizzati nei gruppi di trattamento a risperidone (n=16) o a placebo (n=15). I due gruppi presentavano al basale le stesse caratteristiche cliniche, in termini di età, istruzione, etnia, prevalenza dei disturbi dell'umore o di ansia o di alcool-dipendenza, peso, età di inizio della dipendenza da cocaina, giorni di utilizzo della cocaina, soldi spesi per l'acquisto della sostanza stupefacente nei 30 giorni precedenti; l'unica differenza tra i due gruppi era un più alto punteggio dell'ASI per i soggetti in trattamento con risperidone.

I risultati a cui il trial è giunto sono i seguenti:

- *Consumo di cocaina:* non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi in termini di concentrazione dell'UBE.
- *Craving:* non sono state evidenziate differenze tra i due gruppi in termini di intensità e di frequenza degli episodi; i soggetti in trattamento con risperidone hanno mostrato una riduzione della durata degli episodi inferiore rispetto a quelli con placebo (56.6% con risperidone vs 65.7% con placebo).
- *Cocaine Selective Severity Assessment:* non è stato evidenziato alcun effetto del risperidone.
- *Punteggio ASI:* la riduzione del punteggio ASI è stato il medesimo per i due gruppi; non è stato quindi mostrato alcun effetto del risperidone.
- *Sintomi depressivi:* è stato evidenziato un aumento dei sintomi depressivi rispetto al basale per i soggetti in trattamento con risperidone ( $7.4 \pm 8.8$ ) ed una riduzione dei medesimi sintomi per coloro nel gruppo con placebo ( $-2.3 \pm 5.8$ ).
- *Scala Snaith-Hamilton Pleasure:* non si è evidenziato alcun effetto del risperidone.
- *Peso:* si è evidenziato un significativo effetto del risperidone in termini di aumento del peso corporeo ( $6.3 \pm 9.4$  Ib).
- *Eventi avversi:* nessun evento avverso grave; 2 partecipanti, entrambi assegnati al gruppo con risperidone, hanno interrotto il trial, uno a 6 settimane per crampi muscolari e l'altro a 8 settimane per segni di discinesia tardiva. Altri effetti collaterali riportati includevano: sonnolenza (più frequente nel gruppo con risperidone), vertigini, riduzione della libido, aumento dell'appetito e rigidità muscolare.

Dall'analisi dei risultati ottenuti gli autori giungono alle seguenti conclusioni: il risperidone, nonostante in studi precedenti sugli animali avesse mostrato effetti promettenti e positivi, negli uomini adulti con cocaino-dipendenza non è associato ad una riduzione né del consumo di questa

sostanza stupefacente, né del craving, che per lo più si manifesta con episodi di durata maggiore rispetto ai soggetti in trattamento con placebo.

Questo è il terzo studio che dimostra la mancata efficacia del risperidone nella riduzione del consumo di cocaina negli uomini. In aggiunta l'impiego dell'antipsicotico si associa ad un aumento dei sintomi depressivi, giustificato dalla riduzione del legame della dopamina ai recettori D2 dello striato con diminuzione del suo rilascio ed ad un incremento del peso corporeo.

Lo studio, confrontando risperidone versus placebo nella cocaino-dipendenza in uomini adulti, ha dimostrato la mancanza di efficacia del risperidone long-acting somministrato per via intramuscolo alla dose di 25 mg/settimana, nella riduzione del consumo di cocaina e degli episodi di craving. Inoltre, l'impiego dell'antipsicotico sembra associarsi ad un peggioramento dei sintomi depressivi e ad un aumento ponderale.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche tra cui la GlaxoSmithKline.

#### Riferimento bibliografico

Loebel T et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting risperidone in cocaine-dependent men. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 480-6.

### Antibiotici per la profilassi delle infezioni da catetere per emodialisi: una metanalisi

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

Le tecniche per ridurre il rischio di infezioni da catetere includono una stretta osservanza delle procedure di sterilità e l'uso di soluzioni di clorexidina o iodio-povidone per la disinfezione del catetere; strategie più recenti, prevedono l'applicazione di unguenti con antibiotici intorno all'uscita del catetere o la collocazione di antibiotici all'interno del catetere stesso tra le sessioni di dialisi. Questi interventi implicano dei rischi e dei costi; inoltre, molti studi che li illustrano sono di piccole dimensioni, con di breve *follow-up* e talvolta pubblicati solo in forma di *abstract*. Nell'insieme, il ruolo degli antibiotici nella profilassi delle infezioni da catetere rimane incerto.

Questa metanalisi è stata condotta da ricercatori dell'*Alberta Kidney Disease Network* (Canada) per valutare l'efficacia degli antibiotici topici e intraluminali *vs* nessuna terapia antibiotica nella profilassi primaria delle infezioni da catetere in pazienti adulti emodializzati.

A questo scopo, due revisori hanno indipendentemente consultato MEDLINE (dal 1966 ad Ottobre 2007), EMBASE (dal 1980 ad Ottobre 2007), *Cochrane Central register of Controlled Trials* (dal 1996 ad Ottobre 2007), gli *abstract* dell'*American Society of Nephrology Annual Meeting* (dal 1999 al 2006) e i registri dei trial clinici ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.isrctn.org](http://www.isrctn.org), [www.vacsp.gov](http://www.vacsp.gov) e [www.controlled-trials.com/mrct](http://www.controlled-trials.com/mrct)). Criteri di inclusione sono stati: il disegno dello studio (RCT), la popolazione in studio (adulti emodializzati da lungo tempo con catetere venoso centrale; i bambini costituivano criterio di esclusione), il tipo di intervento (l'uso di antibiotici per via topica al sito di uscita del catetere o instillati intraluminalmente nel catetere), il confronto con un altro o nessun antibiotico e l'*outcome* (l'incidenza di infezioni da catetere, *outcome* primario della metanalisi, o *outcome* secondari di interesse ai fini dello studio quali: la frequenza di *Stafilococcus aureus*, infezioni al sito di uscita del catetere, rimozione del catetere per complicazioni, ospedalizzazione per infezioni, morte, eventi avversi, o isolamento di un organismo antibiotico-resistente). Sono stati esclusi gli studi in cui un antibiotico era usato per un'infezione in atto o per la profilassi dopo una precedente infezione da catetere.

16 articoli, di cui 3 pubblicati solo come *abstract*, hanno soddisfatto i criteri di inclusione per un totale di 1395 soggetti, età media 55 anni, 58% uomini. La prevalenza di diabete variava tra il 18%

e il 100%.

5 trial (630 pazienti, 45929 giorni/catetere) riguardavano antibiotici topici (mupirocina vs nessuna profilassi antibiotica, n=3; *polysporin* (\*) vs nessuna profilassi, n=1; muciporina vs *Medihoney* (\*\*), un miele antibatterico irradiato, n=1).

11 trial (765 pazienti, 100167 giorni/catetere) erano di confronto tra una terapia antibiotica intraluminale (gentamicina, n=6; minociclina, n=2; taurolidina (\*\*), n=1; cefazolina e gentamicina, n=1; cefotaxima, n=3; vancomicina e gentamicina, n=1) e nessuna profilassi antibiotica.

L'analisi dei dati è stata condotta con il modello "*fixed effects*" sia in base al differente sito di applicazione, sia stratificando gli studi sulla base dei singoli antibiotici.

I risultati ottenuti hanno evidenziato che l'uso di antibiotici topici riduce l'incidenza di batteriemia (*rate ratio*, RR, 0,22 [95% CI, 0,12-0,40]; 0,10 vs 0,45 casi per 100 giorni/catetere), di infezioni al sito di uscita (RR, 0,17 [CI, 0,08-0,38]; 0,06 vs 0,41 casi per 100 giorni/catetere), di necessità di rimozione del catetere, di ospedalizzazione per infezioni. L'analisi stratificata per singoli antibiotici ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della batteriemia sia con muciporina che con *polysporin*.

La profilassi con antibiotici intraluminale ha ridotto l'incidenza della batteriemia (RR, 0,32 [CI, 0,22-0,47]; 0,12 vs 0,32 casi per 100 giorni/catetere) e la necessità di rimozione del catetere, ma non ha ridotto significativamente l'incidenza di infezioni al sito di uscita; non sono disponibili dati di ospedalizzazione. La stratificazione per singoli antibiotici ha evidenziato che la riduzione della batteriemia è significativa per gentamicina, minociclina, cefotaxima e vancomicina e gentamicina, ma non per taurolidina e cefazolina e gentamicina.

Gli autori riportano diversi limiti dello studio, insiti sia nei singoli trial che nel metodo della meta-analisi stessa, tra cui l'inclusione di soli 16 RCT, molti dei quali di breve durata, con un *follow-up* inferiore a 6 mesi e di cui solo 1/3 in cieco.

In conclusione, lo studio indica che l'applicazione topica o intraluminale di antibiotici previene le infezioni da catetere e riduce la necessità di rimuovere il catetere per complicazioni. Viene così supportato l'uso a breve termine degli antibiotici in adulti con catetere sottoposti ad emodialisi. Tuttavia, gli autori sottolineano la necessità di ulteriori studi che dimostrino un risultato nella riduzione dell'ospedalizzazione o nel miglioramento della sopravvivenza, e che valutino l'efficacia di una esposizione a lungo termine e lo sviluppo di resistenza.

#### Riferimento bibliografico

James MT et al. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2008; 148: 596-605.

(\*) Polysporin® è un preparazione topica a base di bacitracina zinco e polimixina B sulfato approvata dall'FDA che in Italia è disponibile come medicinale a denominazione generica su base del Formulario Nazionale.

(\*\*) Non in commercio in Italia.

#### Uso di farmaci antidepressivi e rischio di suicidio: the "neverending story"

A cura delle Dott.sse Laura Franceschini e Sandra Sigala

Nel numero del 15 febbraio 2008 di "SIF-Farmaci in evidenza", sono stati riportati i risultati di due studi sulla prescrizione di farmaci antidepressivi e rischio di suicidio, in seguito agli "alert" dell'FDA sull'aumento del rischio di comportamenti e pensieri suicidari nei pazienti pediatrici trattati con antidepressivi, soprattutto nei primi mesi di terapia. Nell'ultimo numero del *Journal of Clinical Psychiatry*, sono stati pubblicati altri due lavori sempre sullo stesso tema: il rischio di



suicidio in pazienti pediatriche e adulti (Olfson M et al.) ed in pazienti anziani (Rahme E et al.) in trattamento con farmaci antidepressivi.

Il primo studio (Olfson et al), caso-controllo di tipo nested, ha coinvolto un numero ristretto di pazienti pediatriche ed adulti, prendendo in considerazione la prescrizione di farmaci antidepressivi in genere. Il secondo studio (Rahme et al), di coorte retrospettivo, ha valutato l'incidenza di suicidio in oltre 120.000 pazienti anziani in trattamento con diversi principi attivi appartenenti alla famiglia degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) ed in particolare paroxetina, citalopram, fluoxetina, sertralina e fluvoxamina.

Il lavoro di Olfson et al. ha coinvolto pazienti inseriti nel Medicaid Analytic eXtract Files del Centers for Medicare and Medicaid Services di Baltimora (USA) nel corso di due anni (1999-2000). Le caratteristiche dei pazienti selezionati sono descritte nella tabella:

	pazienti pediatriche (6-18 anni, N=51)	pazienti adulti (19-64 anni, N=185)
<b>Età: media anni (SD)</b>	15.1 (1.4)	31.6 (10.1)
<b>Sesso femminile (%)</b>	80.4	68.3
<b>Etnia bianca, non ispanica</b>	76.5	78.9
<b>Depressione maggiore (% sottotipo)</b>		
Episodio singolo	51.0	31.4
ricorrente	43.1	63.2
Disordine bipolare, fase depressiva	5.9	5.4
<b>Gravità della depressione (secondo ICD-9-CM/DMS-IV)</b>		
Lieve	7.8	4.3
Moderata	35.3	30.3
Severa senza psicosi	39.2	49.2
Severa con psicosi	17.7	16.2
<b>Trattamento recente per uso di sostanze d'abuso</b>	5.9	23.8
<b>Trattamento recente per disturbi legati alla depressione</b>	27.4	18.9
<b>Psicoterapia recente</b>	21.6	14.6

In questa coorte sono stati considerati i pazienti con un'anamnesi positiva per tentato suicidio entro i primi 120 giorni dalla diagnosi. Per ogni paziente selezionato come "caso" sono stati selezionati fino a 5 controlli in base a età, sesso, etnia. In totale, 236 casi sono stati confrontati con 1132 pazienti di controllo.

Sono stati considerati come "tentativo di suicidio" tutti gli atti di auto-lesionismo (classificati secondo l' ICD9 con i codici da 950 a 959). I due gruppi di pazienti sono stati ulteriormente suddivisi in base all'uso di farmaci antidepressivi. Inoltre sono stati considerati separatamente i pazienti in trattamento con SSRI rispetto a quelli in terapia con altri antidepressivi.

La durata del trattamento è stata arbitrariamente divisa in < 30 o > 30 giorni di uso nei 35 giorni precedenti l'evento (cioè il tentato suicidio). L'analisi statistica dei dati raccolti ha permesso agli autori di affermare che i pazienti pediatriche in trattamento con farmaci antidepressivi presentavano un rischio significativamente maggiore di tentativo di suicidio rispetto al controllo, senza differenze significative in base al tipo di antidepressivo utilizzato, alla dose o alla durata del trattamento. Inoltre, la stratificazione dei risultati in base al sottotipo di depressione indicava che il trattamento antidepressivo era significativamente associato a tentativi di suicidio in pazienti pediatriche in fase depressiva del disturbo bipolare e con episodi di depressione maggiore di grado lieve.

Gli stessi autori concludono, tuttavia, che queste associazioni dovranno essere rivalutate in quanto la numerosità dei campioni è scarsa. I risultati riportati in questo studio rinforzano comunque le indicazioni contenute negli “alert” della FDA e cioè che i pazienti pediatrici devono essere seguiti con particolare cura soprattutto nei primi mesi della terapia con farmaci antidepressivi, in particolare con SSRI.

Infine, è da sottolineare che l’analisi stratificata in base al sesso dimostra che i pazienti maschi adulti in trattamento presentano un ridotto rischio di tentato suicidio rispetto al corrispondente controllo.

Gli autori presentano anche alcuni limiti del loro lavoro, in particolare il fatto che tutti i dati raccolti provengono da un database di tipo amministrativo nel quale, per esempio, non è possibile valutare correttamente il grado di severità della malattia e l’adeguatezza della psicoterapia e la bassa numerosità della popolazione inclusa.

Nel lavoro condotto sui pazienti anziani (Rahme et al), è stato utilizzato il database amministrativo del “Quebec Health Care Found”. Gli autori hanno ricavato i dati demografici, le prescrizioni terapeutiche di tutti i pazienti di età >65 anni con almeno una prescrizione di SSRI tra gennaio 1998 e dicembre 2004. Il follow-up è stato poi esteso per un anno dalla sospensione della terapia o fino al decesso del soggetto o al termine del periodo dello studio. I dati sulla mortalità sono stati ottenuti dal database Vital Statistics che contiene informazioni sulla data e la causa del decesso codificati secondo l’ICD-9/ICD-10 ed i suicidi sono stati registrati come causa di morte secondo i rapporti medico-legali.

L’end point primario era il decesso per suicidio. Gli autori hanno considerato gli episodi di intossicazione con farmaci o con ogni altro agente chimico riportati nel database come indicatori di possibile tentativo di suicidio.

Per ogni paziente il periodo di follow-up è stato diviso in: esposizione a SSRI, esposizione ad altri antidepressivi, esposizione a SSRI e altri antidepressivi contemporaneamente e nessuna esposizione ad antidepressivi.

Nella categoria “altri antidepressivi” sono stati inclusi i triciclici (amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina); i farmaci inibitori non selettivi della ricaptazione della serotonina (bupropione, nefazodone, trazodone, mirtazapina, venlafaxina).

I pazienti sono stati caratterizzati in base a variabili demografiche (sesso, età, luogo di residenza, reddito); ad assunzione di farmaci psicotropi (barbiturici, benzodiazepine, carbonato di litio), abuso di alcool e droghe, uso di naltrexone, condizioni che potevano essere associate a depressione, alla specializzazione del medico prescrittore e alla possibilità di essere stati sottoposti ad una visita psichiatrica nel corso dell’anno precedente. I dati ottenuti sono stati poi analizzati per mezzo di un’elaborata analisi statistica.

Lo studio ha incluso 128229 pazienti (70% donne) con una età media di 75.4 anni. Il 36% ha ricevuto paroxetina (58% <20 mg/die, considerato basso dosaggio); il 24% citalopram (44% <20 mg/die, basso dosaggio); il 26% sertralina (58% <50 mg/die, basso dosaggio); il 9% fluvoxamina (25 % <50 mg/die) e il 5% fluoxetina (44% <20 mg/die). È importante sottolineare che a distanza di 6 mesi dall’inizio della terapia, solo il 39% dei pazienti non aveva interrotto la terapia.

Durante l’anno di osservazione, sono state registrati 37 decessi per suicidio in pazienti in trattamento con SSRI (15 in terapia con paroxetina, 14 con citalopram, 6 con sertralina; 1 con fluvoxamina ed 1 con fluoxetina); 16 suicidi durante il trattamento con altri antidepressivi; 5 suicidi con un’associazione SSRI + un altro antidepressivo e 29 in pazienti non in trattamento farmacologico. Il rischio relativo di suicidio era molto più basso nelle donne rispetto agli uomini (RR: 0,14 [0,09-0,22]).

È stato inoltre osservato che il precedente utilizzo di benzodiazepine e di antipsicotici era associato ad un incremento del rischio di suicidio, rilevato anche nei pazienti che nel periodo di osservazione

avevano avuto uno "switch" terapeutico e nei trattati con un'associazione fra SSRI ed un altro antidepressivo.

Per quanto riguarda gli episodi di intossicazione, nel corso dell'anno di follow-up sono stati riportati 1481 casi di intossicazione durante la terapia con SSRI; 359 (11.9/1000 pazienti-anno) con altri antidepressivi; 117 (13.1/1000 pazienti-anno) con SSRI + un altro antidepressivo; 1534 (6.0/1000 pazienti-anno) tra i non trattati. Di tutti i casi di intossicazione, 36.4% erano da farmaci non specificati; 31.5% da farmaci d'abuso in pazienti non tossicodipendenti; 9.4% da sostanze non medicinali; 4.1% da farmaci cardiovascolari; 3.9% da gas; 2.7% da sostanze alcoliche e 1.3% da agenti psicotropi. La percentuale rimanente comprendeva analgesici, anticonvulsivanti, antiallergici e antimicrobici.

L'analisi effettuata dimostra che il rischio di intossicazione era più alto nei pazienti in terapia con SSRI, con un altro antidepressivo o con i farmaci in associazione rispetto ai pazienti non in trattamento. Il rischio di intossicazione era inoltre diverso a seconda del SSRI usato, con un RR di 0.93 (0.74-1.16) per la fluoxetina e 1.45 (1.23-1.71) per la fluvoxamina.

Uno dei limiti di questo lavoro consiste nel fatto che il trattamento antidepressivo non è stato adeguato, in quanto molti pazienti hanno interrotto precocemente la terapia dopo la risoluzione dei sintomi. Un'altra osservazione riportata è la presenza di un maggior rischio di suicidio nei pazienti che hanno avuto "switch" terapeutico, tuttavia non sono noti i motivi per i quali era stato effettuato lo switch, né il protocollo seguito per effettuarlo. Non è quindi possibile stabilire se l'aumentato rischio di suicidio è ascrivibile alla mancanza di efficacia degli SSRI somministrati o all'interruzione della terapia.

Infine, è stato osservato che il rischio di suicidio sembra maggiore fra i pazienti che ricevevano un dosaggio più elevato di SSRI, ma questo potrebbe essere legato alla maggiore gravità della depressione.

I risultati di questo studio sono in accordo con quelli di altri studi (*Am J Psychiatry* 156: 190-194, 1999; *Am J Psychiatry* 163: 813-821, 2006; *Arch Gen Psychiatry* 63: 1358-1367, 2006; *Acta Psychiatr Scand* 85: 444-448, 1992; *Acta Psychiatr Scand* 96: 94-100, 1997; *J Am Geriatr Soc* 44: 1205-1209, 1996) dai quali emergeva che l'utilizzo di farmaci antidepressivi era correlato ad una diminuzione del rischio di suicidio in pazienti depressi e che al momento del suicidio la maggior parte dei pazienti non era in terapia con farmaci antidepressivi.

Le conclusioni alle quali giungono gli autori dei due lavori sono in accordo con le osservazioni e le raccomandazioni disposte dalla FDA dal 2004 in poi: è stato osservato un aumento del rischio di tentativo di suicidio nei pazienti in età pediatrica, soprattutto nei primi mesi di trattamento con farmaci antidepressivi, in particolare con gli SSRI. Il rischio è inversamente proporzionale all'età, con l'assenza o la riduzione del rischio nella popolazione adulta ed anziana. I meccanismi psicofarmacologici che inducono questa suscettibilità, età-correlata, al trattamento con farmaci antidepressivi non sono ancora noti.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori di entrambi gli studi dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse industrie farmaceutiche.

#### Riferimenti bibliografici

Rahme E et al. Risks of suicide and poisoning among elderly patients prescribed selective serotonin reuptake inhibitors: a retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 349-57.

Olfson M, Marcus SC. A case-control study of antidepressants and attempted suicide during early phase treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 425-32.

**Somministrazione settimanale di paclitaxel nella terapia adiuvante del cancro al seno**

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

La chemioterapia adiuvante riduce il rischio di ricaduta e la mortalità nelle donne con neoplasia maligna della mammella operabile.

In questo studio sono stati confrontati due differenti taxani, docetaxel e paclitaxel, somministrati ciascuno settimanalmente oppure ogni tre settimane.

Il protocollo è stato stilato dal Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); hanno inoltre partecipato altri gruppi di lavoro tra cui il Southwest Oncology Group (SWOG), il Cancer and Leukemia Group B (CALGB) ed il North Central Cancer Treatment Group (NCCTG).

Criteri di inclusione erano la presenza, confermata all'esame istologico, di adenocarcinoma operabile della mammella con linfonodi positivi (T1, T2 o T3 e N1 o N2) oppure con linfonodi ascellari negativi anche se ad alto rischio (T2 o T3, N0) ma senza metastasi a distanza.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a terapia standard con doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup> somministrata lentamente e.v. in 5-15 minuti) e ciclofosfamide (600 mg/m<sup>2</sup> somministrata e.v. in 30-60 minuti) ogni tre settimane per quattro cicli.

Questa terapia è stata seguita dai taxani. Le donne sono state assegnate ad uno dei seguenti quattro gruppi di trattamento:

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> e.v. in 3 ore ogni 3 settimane per 4 dosi;
- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> e.v. 1 ora ogni settimana per 12 dosi;
- Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> e.v. 1 ora ogni 3 settimane per 4 dosi;
- Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> e.v. 1 ora ogni settimana per 12 dosi.

Le pazienti, dopo quadrantectomia o mastectomia radicale, sono state sottoposte, se necessario, a cicli di radioterapia. Le pazienti con positività per i recettori degli estrogeni, del progesterone o di entrambi hanno ricevuto 20 mg/die di tamoxifene per 5 anni. Nel giugno 2005 il protocollo è stato modificato per permettere alle donne in post-menopausa di poter assumere un inibitore delle aromatasi.

Tra Ottobre 1999 e Gennaio 2002 sono state arruolate 5052 pazienti, di cui 4950 (98%) eleggibili per lo studio. L'età media era di 51 anni. Circa il 12% non aveva linfonodi positivi, il 56% ne aveva da 1 a 3 ed il 32% ne aveva 4 o più. La neoplasia era positiva per i recettori degli estrogeni, del progesterone o di entrambi nel 70% dei casi e positiva per HER2 nel 19% dei casi. Il 60% delle pazienti è stata sottoposta a mastectomia, il 40% a quadrantectomia.

Questo trial è stato disegnato per confrontare l'efficacia di paclitaxel rispetto a docetaxel e per confrontare la cinetica standard di somministrazione dei taxani ogni 3 settimane con una modalità settimanale. End point primario era valutare la sopravvivenza libera da malattia, intesa come il tempo trascorso dalla randomizzazione alla ricaduta della malattia, la morte senza recidiva di malattia o la comparsa di neoplasia alla mammella controlaterale.

Dopo un follow-up medio di 63.8 mesi, 1048 pazienti hanno avuto una ricidiva o la comparsa di una neoplasia all'altra mammella e 686 sono decedute. Non ci sono state differenze statisticamente significative per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia tra i gruppi trattati con paclitaxel e docetaxel (CI 0.91-1.17; p=0.61) o tra i gruppi che hanno ricevuto il trattamento ogni 1 o ogni 3 settimane (odds ratio, 1.06; 95% CI 0.94-1.20; p=0.33).

Il periodo libero da malattia è stato più lungo per le pazienti che hanno ricevuto paclitaxel 1 volta alla settimana (odds ratio, 1.27; p=0.006) o docetaxel ogni 3 settimane (odds ratio, 1.23; p=0.02) rispetto alle pazienti trattate con docetaxel una volta alla settimana (odds ratio, 1.09; p=0.29).

La sopravvivenza totale è risultata notevolmente migliore nel gruppo con paclitaxel 1 volta alla settimana rispetto al gruppo trattato ogni 3 settimane (odds ratio, 1.32; p=0.001), ma non nel gruppo

con docetaxel 1 volta alla settimana (odds ratio, 1.02;  $p=0.80$ ) o ogni 3 settimane (odds ratio, 1.13;  $p=0.25$ ). Le pazienti con neoplasia HER2 negativa, trattate con somministrazione settimanale di paclitaxel, hanno avuto un prolungamento del periodo libero da malattia indipendentemente dalla presenza o meno di recettori ormonali; effetti simili non sono stati osservati nel gruppo trattato con docetaxel.

Il 28% delle pazienti che ha ricevuto la monosomministrazione settimanale di paclitaxel ha avuto effetti tossici di grado 3 e 4, rispetto al 30% delle trattate con paclitaxel ogni 3 settimane ( $p=0.32$ ), il 71 % di quelle trattate con docetaxel ogni 3 settimane ( $p<0.001$ ) ed il 45% di quelle trattate con docetaxel 1 volta alla settimana ( $p<0.001$ ). La più elevata percentuale di effetti avversi di grado 3 e 4 comparsi con la terapia con docetaxel era rappresentata da neutropenia (46%) che risultava in una più frequente comparsa di neutropenia febbrile (16%) ed infezioni (13% vs 1-4% degli altri gruppi).

L'incidenza di neuropatia di grado 3 e 4 nei 4 gruppi andava dal 4% all'8% con un'incidenza maggiore nel gruppo trattato con paclitaxel 1 volta alla settimana (27%).

Alla luce dell'analisi statistica dei dati raccolti gli autori hanno concluso che esiste un significativo aumento del periodo libero da malattia dopo trattamento con paclitaxel somministrato 1 volta alla settimana o docetaxel ogni 3 settimane, mentre si ha un aumento della sopravvivenza in chi ha assunto paclitaxel 1 volta alla settimana.

Rispetto al gruppo trattato con terapia standard, in quello che ha assunto paclitaxel 1 volta alla settimana, si ha una maggiore insorgenza di neuropatia moderata-severa, mentre il gruppo trattato con docetaxel ogni 3 settimane presenta un maggior rischio di insorgenza di neutropenia e delle complicanze ad essa correlate.

#### Riferimento bibliografico

Joseph A. Sparano. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1663-71.

### **Studio randomizzato di fase III su capecitabina, oxaliplatino e bevacizumab con o senza cetuximab nel cancro avanzato del colon retto: studio CAIRO 2 (CApecitabine, IRinotecan, Oxaliplatin). Analisi ad interim sulla tossicità**

A cura della Dott.ssa Valentina Boscaro

Farmaci mirati verso VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) o verso EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) si sono dimostrati efficaci nel carcinoma avanzato del colon retto (ACC), ma non sono disponibili dati sulla loro combinazione con la chemioterapia di prima linea.

Lo studio CAIRO2, del Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) ha valutato gli effetti dell'aggiunta di cetuximab, un'immunoglobulina chimerica IgG1 contro EGFR, a capecitabina, oxaliplatino e bevacizumab nel trattamento di prima linea di ACC.

Si tratta di uno studio di fase III, randomizzato, in cui sono stati arruolati 755 pazienti in 79 ospedali olandesi tra giugno 2005 e dicembre 2006, assegnati a 2 bracci di trattamento (braccio A: capecitabina 1000mg/m<sup>2</sup> per os 2 volte/die nei giorni 1-14, oxaliplatino 130mg/m<sup>2</sup> ev il giorno 1 e bevacizumab 7,5mg/kg ev il giorno 1; braccio B: stesso trattamento + cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> ev nella settimana 1 del primo ciclo di terapia e 250mg/m<sup>2</sup> alla settimana nei cicli successivi; ogni ciclo è somministrato ogni 3 settimane).

In questo lavoro vengono presentati i risultati sulla tossicità relativi ai primi 400 pazienti, arruolati tra giugno 2005 e aprile 2006.

I principali criteri di inclusione sono stati: diagnosi istologica di carcinoma colon-rettale, in stadio avanzato non operabile, parametri misurabili di malattia e nessuna precedente chemioterapia



sistemica per tumore avanzato. I principali criteri di esclusione sono stati: gravi patologie concomitanti che possono impedire la somministrazione sicura dei farmaci in studio, precedente terapia verso EGFR, neuropatia sensoriale di grado superiore a 1, metastasi sintomatiche a carico del SNC, diatesi emorragiche, disturbi coagulativi o uso di anticoagulanti, interventi di chirurgia maggiore meno di 28 giorni prima dell'inizio della terapia, ferite o ulcere gravi non sanguinanti, patologie cardiovascolari significative, condizioni che interferiscono con l'assorbimento dei farmaci, infezioni gravi in atto o altri tumori maligni negli ultimi 5 anni ad eccezione di carcinoma basocellulare o squamoso della cute, adeguatamente trattato, o carcinoma in situ della cervice. Precedenti radioterapie erano accettate se completate almeno 4 settimane prima della randomizzazione.

L'end point primario è stato il *progression-free survival* (PFS). End point secondari sono stati l'*overall survival*, la risposta tumorale e la sua durata, la qualità della vita, la sicurezza e la ricerca di fattori predittivi della risposta al trattamento.

Ogni 3 settimane sono stati eseguiti l'esame clinico, la valutazione della tossicità, la valutazione funzionale del midollo osseo, del fegato e del rene; la verifica della risposta tumorale è stata condotta ogni 3 cicli di terapia (9 settimane).

Dei 400 pazienti inclusi nell'analisi, 10 sono stati considerati inleggibili e 1 non ha mai cominciato il trattamento; dei 389 pazienti (età media 62 anni, maschi 58%), 197 sono stati assegnati al braccio A (età media 62 anni, maschi 52%), 192 al braccio B (età media 61,5 anni, maschi 58%).

L'incidenza di reazioni tossiche di grado 3-4 è stata significativamente più alta nel braccio B rispetto al braccio A (81% vs 72%,  $p=0,03$ ); la differenza è stata totalmente attribuita alla tossicità cutanea del cetuximab: se si esclude infatti la tossicità cutanea, l'incidenza di tossicità di grado 3-4 è stata simile nei due bracci (braccio A 72%, braccio B 71%,  $p=0,87$ ). L'incidenza di eventi tromboembolici e gastrointestinali non differiva significativamente tra i due gruppi. La tossicità ha rappresentato la ragione principale di interruzione della terapia per il 33% nel braccio A e per il 32% nel braccio B. La mortalità probabilmente correlata al trattamento non differiva nei due gruppi (4 vs 1,  $p=0,38$ ).

L'aggiunta di cetuximab a capecitabina, oxaliplatino e bevacizumab nel trattamento di prima linea del tumore colon retto avanzato si è dimostrata sicura e fattibile. Nel gruppo a cui è stato somministrato il cetuximab infatti non si è osservata tossicità eccessiva o inattesa.

#### **Riferimento bibliografico**

Tol J et al. A randomized phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Annals of Oncology* 2008; 19: 734-38.

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO  
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Patrizia Berto (Università di Padova, Presidente PBE consulting Verona) Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

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

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

**RICEZIONE NEWSLETTER**

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