IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Esposizione agli antipsicotici e rischio di stroke: un self controlled case series study

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/134508 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)

28 April 2024

SIF WEB FARMACOLOGIA

SIF – Farmaci in evidenza

Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 21 del 15.09.2008

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

Sommario

- **Stroke recidivante: confronto tra aspirina+dipiridamolo a rilascio prolungato *versus* clopidogrel nello studio PRoFESS**
- **Telmisartan nella prevenzione di recidive dello stroke ed eventi cardiovascolari: lo studio PRoFESS**
- **Outcome renali con telmisartan, ramipril o la loro associazione in soggetti ad elevato rischio vascolare: lo studio ONTARGET**
- **Effetti del tibolone in donne anziane in post-menopausa: lo studio LIFT (Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone)**
- **Esposizione agli antipsicotici e rischio di stroke: un *self controlled case series study***
- **Effetto dei warning regolatori sul tasso di prescrizione di farmaci antipsicotici nei pazienti anziani affetti da demenza: analisi basata sulla popolazione secondo il modello in serie temporale**
- **Uso di inibitori di pompa protonica e rischio di fratture osteoporotiche**
- **Metotrexato in monoterapia verso metotrexato+etanercept nell'artrite reumatoide attiva ad esordio precoce di grado moderato-severo: lo studio COMET**
- **Abatacept in bambini con artrite idiopatica govanile: un trial randomizzato, in doppio cieco, contro placebo**
- **Adalimumab in monoterapia o in associazione con metotrexato nell'artrite reumatoide giovanile**
- **Bortezomib+melfalan e prednisone per il trattamento iniziale del mieloma multiplo**

Stroke recidivante: confronto tra aspirina+dipiridamolo a rilascio prolungato *versus* clopidogrel nello studio PRoFESS*

**Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Lo stroke recidivante è un importante evento vascolare che si manifesta in pazienti con diagnosi di stroke ischemico non cardioembolico. I diversi regimi terapeutici antiaggreganti, comprendenti monoterapia con aspirina (ASA, da 50 a 325 mg/die), terapia combinata ASA a basse dosi+dipiridamolo a rilascio prolungato (extended-release dipyridamole, ERDP) (*) e monoterapia con clopidogrel, sono risultati efficaci nella prevenzione dello stroke recidivante. ASA-ERDP e clopidogrel hanno mostrato, nel confronto indiretto, un'efficacia superiore alla monoterapia con ASA, con una riduzione del rischio rispettivamente del 20-23% e dell'8%.
Alla luce della mancanza di linee guida nella scelta della terapia, nello studio PRoFESS è stato effettuato un confronto diretto in termini di efficacia e sicurezza tra i due regimi terapeutici (ASA - ERDP versus clopidogrel) in pazienti che hanno subito un recente stroke ischemico.

Lo studio, in doppio cieco, controllato versus comparator attivo e placebo, ha arruolato pazienti di età ≥55 anni con ictus recente (entro 90 giorni dalla randomizzazione). I partecipanti hanno ricevuto il trattamento combinato con 25 mg di ASA + 200 mg di ERDP 2 volte/die o la monoterapia giornaliera a base di 75 mg di clopidogrel. Lo studio ha previsto anche la valutazione del trattamento con telmisartan 80 mg/die rispetto al placebo (*cfr articolo seguente*).
I pazienti sono stati valutati in ospedale al momento della dimissione o dopo una settimana e successivamente a 1, 3, e 6 mesi e, infine, ad intervalli di 6 mesi.

La recidiva di stroke di qualsiasi tipo ha rappresentato l'esito principale dello studio; gli esiti secondari erano costituiti da un end point combinato (stroke, infarto del miocardio e morte per cause vascolari).
Il disegno dello studio prevedeva inizialmente la valutazione di clopidogrel-aspirina versus aspirina-ERDP, successivamente modificato alla luce di evidenze scientifiche che avevano suggerito un incremento del rischio di sanguinamento con la terapia combinata aspirina+clopidogrel, sostituita, quindi, con clopidrogel in monoterapia.
Anche per quanto riguarda i criteri di reclutamento sono state apportate modifiche al protocollo iniziale dello studio relative all'età dei partecipanti (da 50 a 54 anni) e all'intervallo di tempo tra la manifestazione dello stroke e il momento dell'arruolamento (prolungato a 120 giorni).
Il confronto tra i regimi terapeutici è stato ottenuto tramite un'analisi statistica sequenziale di non inferiorità prima, con un margine predefinito di 1,075 del limite superiore del CI 95% e di superiorità dopo.

Lo studio, condotto in 35 paesi, è iniziato l'11 settembre 2003 e si è concluso l'8 febbraio 2008, con una durata media del periodo di monitoraggio di 2,5 anni.
L'età media dei partecipanti era di 66 anni e circa un terzo era di sesso femminile (36%). L'intervallo di tempo intercorso tra la comparsa di stroke e l'inizio del trattamento è stato in media di 15 giorni.
Su un totale di 20.332 partecipanti arruolati, 10.181 hanno ricevuto ASA-ERDP e 10.151 clopidogrel.
La recidiva di stroke si è manifestata in 1814 pazienti, 916 (9.0%) tra quelli trattati con ASA-ERDP e 898 (8.8%) tra i trattati con clopidogrel (HR 1,01; 95% CI 0,92-1,11).
Il numero di pazienti che ha manifestato esiti secondari (stroke, infarto del miocardio o morte per cause vascolari) è stato lo stesso in entrambi i gruppi: 1333 pazienti (13,1%) (HR per ASA-ERDP versus clopidogrel 0,99; 0,92–1,07).

Per quanto riguarda la valutazione della tollerabilità dei trattamenti in studio, gli eventi emorragici maggiori si sono manifestati con maggior frequenza all'interno del gruppo trattato con ASA- ERDP rispetto al gruppo trattato con clopidogrel (4,1% vs 3,6%; HR 1,15; 1,00–1,32), così come i casi di emorragia intracranica (147 pazienti trattati con ASA-ERDP versus 103 con clopidogrel; HR 1,42; 1,11-1,83).
Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la mortalità, un qualsiasi evento emorragico (maggiore o minore), porpora trombotica trombocitopenica o neutropenia.

I risultati dello studio hanno mostrato che, nonostante un aumento del rischio di stroke emorragico nei pazienti trattati con ASA-ERDP, il rischio netto di stroke recidivante o di eventi emorragici maggiori e, quindi, il rapporto rischio-beneficio, è simile per entrambi i gruppi (11,7% del gruppo ASA–ERDP vs 11,4% con clopidogrel; HR 1,03; 95% CI 0;95-1,11).
Gli eventi avversi che hanno causato l'interruzione del trattamento sono aumentati nel gruppo che ha ricevuto la terapia combinata (16,4%) rispetto al gruppo trattato con clopidogrel (10,6%). Il mal di testa è stato l'evento avverso più frequente in seguito alla somministrazione della terapia combinata, determinando, così, l'interruzione del trattamento nel 5,9% dei pazienti rispetto allo 0,9% nel gruppo di confronto.

Lo studio non ha dimostrato la non inferiorità dell'associazione ASA–ERDP rispetto al clopidogrel e nessuna delle due terapie è risultata superiore all'altra nella prevenzione dello stroke recidivante, sebbene il confronto indiretto fornito dai risultati di precedenti trial avesse suggerito una maggiore efficacia della terapia combinata rispetto alla monoterapia con clopidogrel.

Pertanto, i risultati dello studio enfatizzano la necessità di un confronto diretto tra gli agenti antiaggreganti nell'ambito della prevenzione della recidiva di stroke, poiché i confronti indiretti possono essere limitati dai diversi disegni degli studi stessi, dalla popolazione di pazienti, dalla scelta dei farmaci da confrontare con l'aspirina e dalla definizione degli esiti primari.

Lo studio, inoltre, aggiunge alle precedenti evidenze quella che lo stroke recidivante è il più frequente evento vascolare che colpisce i pazienti sopravvissuti allo stroke.
In conclusione, questo studio fornisce ulteriori dati di efficacia e sicurezza utili per la scelta del miglior trattamento individuale per la prevenzione dello stroke recidivante o di eventi combinati quali stroke, infarto del miocardio o morte per cause vascolari.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea come nel mondo dei trial clinici la proprietà transitiva, che funziona così bene in matematica, è poco applicabile. Nel caso del PRoFESS, l'assunzione che basse dosi di aspirina+dipiridamolo a rilascio prolungato fossero di efficacia superiore a clopidogrel, sulla base dei risultati di studi clinici precedenti ma apparentemente errata, ha fatto sì che il trial non riuscisse neppure a soddisfare i criteri di non inferiorità.

Si potrebbe, quindi, concludere che il PRoFESS è stato un colpo di fortuna, il clopidogrel è alquanto migliore rispetto a quanto già noto, oppure la terapia combinata è nettamente peggiore rispetto alle precedenti evidenze. È stato proposto la possibilità di realizzare una metanalisi che prendesse in considerazione i risultati di PRoFESS e quelli di altri tre studi pertinenti, l'ESPS2 (*European Stroke Prevention Study 2. Diener HC et al. J Neurol Sci 1996; 143: 1-13*), l'ESPRIT (*European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial. The ESPRIT Study Group. Lancet 2006;367:1665-73*) e lo studio CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events. CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329-39*). La valutazione crociata di questi ultimi tre studi classificherebbe la terapia combinata appena al di sopra del clopidrogrel, che a sua volta si troverebbe leggermente al di sopra dell'aspirina, ma questi risultati

hanno subito variazioni quando sono stati inseriti i dati dello studio PRoFESS: la terapia combinata rispetto all'aspirina sembrerebbe meno convincente. La spiegazione di questa incoerenza è che l'aggiunta di più dati potrebbe paradossalmente incrementare, piuttosto che ridurre, l'incertezza statistica.
Viene, pertanto, sottolineato che l'efficacia di un trattamento non dovrebbe essere l'unico o il maggiore determinante nella scelta delle terapia individuale. La terapia combinata è, infatti, difficilmente tollerabile per alcuni pazienti a causa di eventi avversi comuni, come il mal di testa, ma anche più gravi come il rischio di complicanze emorragiche che, da precedenti studi, erano risultate simili all'aspirina.

*(*) **In Italia** la terapia con dipiridamolo 200 mg a rilascio prolungato associato ad aspirina 25 mg (Aggrenox®, classe A), in commercio da Gennaio 2008, è indicata per la prevenzione di nuovi eventi cardiovascolari in pazienti che hanno già subito un attacco ischemico transitorio (TIA) o un ictus ischemico.*

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Boehringer Ingelheim. Uno degli autori dello studio ha dichiarato di avere ricevuto dei compensi economici per attività di consulenza da Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline e da Sanofi-Aventis. Per l'editoriale, non sono stati riportati conflitti d'interesse rilevanti.

Parole chiave: aspirina+dipiridamolo a rilascio prolungato, clopidogrel, stroke recidivante.

Riferimenti bibliografici

Sacco RL et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med 2008; 359. DOI: 10.1056/NEJMoa0805002.
Kent DM et al. Stroke prevention — Insights from incoherence. N Engl J Med 2008; 359. DOI:10.1056/NEJMe0806806.

Telmisartan nella prevenzione di recidive dello stroke ed eventi cardiovascolari: lo studio PRoFESS*

**Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

Poichè l'ipertensione arteriosa rappresenta il più importante fattore di rischio dello stroke, la sua riduzione, soprattutto in soggetti con livelli pressori sostanzialmente elevati (es. pressione sistolica >160 mmHg), riduce il rischio di stroke (*Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2003; 362: 1527-35*).

In questo studio è stato valutato se la terapia con telmisartan 80 mg/die (antagonista dei recettori dell'angiotensina II), può ridurre il rischio di stroke se iniziata entro 4 mesi da uno stroke e continuata per 2 anni e mezzo.
I pazienti, reclutati da 695 centri in 35 Paesi (tra cui l'Italia); sono stati considerati eleggibili se di età ≥55 anni, colpiti da stroke ischemico al massimo 90 giorni prima della randomizzazione, con condizioni cliniche stabili. La diagnosi di stroke ischemico è stata definita come un nuovo deficit neurologico focale di origine cardiovascolare presente per più di 24 ore; i pazienti con deficit di durata inferiore alle 24 ore sono stati inclusi se mostravano evidenza di stroke recente alla TAC o alla RMN.
Dopo l'arruolamento di circa 6000 pazienti, il protocollo è stato modificato consentendo l'inclusione di soggetti tra i 50 e i 54 anni e di coloro che avevano subito uno stroke meno recentemente (entro 90-120 giorni), ma con almeno altri due fattori di rischio.
I criteri di esclusione comprendevano stroke emorragico, severa disabilità residua dopo lo stroke, controindicazione ad uno degli antiaggreganti in studio o altri fattori che non li rendessero idonei alla randomizzazione.

È stato utilizzato un "disegno fattoriale due a due" per comparare l'associazione di aspirina 25 mg+dipiridamolo 200 mg a rilascio prolungato 2 volte/die *(per i risultati cfr articolo precedente)* versus clopidogrel 75 mg/die e telmisartan 80 mg/die versus placebo.

L'outcome primario era l'insorgenza di nuovi stroke mentre quelli secondari comprendevano eventi cardiovascolari maggiori (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio, stroke ricorrente, insorgenza o peggioramento dell'insufficienza cardiaca) e diabete di nuova insorgenza.

Nel periodo Settembre 2003-Luglio 2006, sono stati arruolati 20.332 pazienti in totale; di questi 10.146 sono stati randomizzati a telmisartan e 10.186 a placebo. La pressione arteriosa media al momento dell'arruolamento era di 144,1 mmHg per la sistolica e 83,8 mmHg per la diastolica; il 25% dei pazienti aveva avuto un precedente TIA o stroke prima dell'evento qualificante; il 19 % aveva evidenza di aterosclerosi in altre sedi vascolari; il 28 % era diabetico, il 74 % aveva storia di ipertensione; il 57% era stato o continuava ad essere fumatore e il 37 % era in terapia con un ACE inibitore. La mediana dell'intervallo di tempo tra lo stroke e la randomizzazione era di 15 giorni. Un totale di 125 pazienti (51 nel gruppo telmisartan e 74 nel gruppo placebo), pari allo 0,6 % sono stati persi al follow up. I dati ottenuti sono stati analizzati in funzione di sesso, età, precedenti infarti e altre caratteristiche di base.

L'outcome primario si è verificato nell'8,7% (n=880) del gruppo telmisartan rispetto al 9,2% (n=934) del placebo (HR 0,95; 95% CI 0,86-1,04; p=0,23). Un'analisi a posteriori ha evidenziato che il tasso di pazienti colpiti da un nuovo stroke durante i primi 6 mesi era del 3,4% con telmisartan vs il 3,2% con placebo (HR 1,07; 95% CI 0.92-1.25). Nei successivi 6 mesi nel gruppo telmisartan il 5,3% dei pazienti ha avuto un nuovo stroke rispetto al 6,0% con placebo (HR 0,88; 95% CI, 0.78 to 0.99). La differenza osservata nei due periodi era significativa (p=0,04).
Eventi cardiovascolari maggiori si sono verificati nel 13,5% (n=1367) del gruppo telmisartan vs il 14,4% del placebo (n=1463) (HR 0,94; 95% CI, 0,87-1,01). Dall'analisi a posteriori è stato osservato che nei primi 6 mesi dalla randomizzazione tali eventi si sono verificati nel 4,7% del braccio telmisartan vs il 4,3% di quello placebo; i corrispondenti valori nei successivi 6 mesi sono stati 8,8% vs 10,1% (p=0,004).
Il tasso di diabete di nuova insorgenza è stato l'1,2% con telmisartan vs l'1,5% con placebo (HR 0.82; 95% CI 0,65-1.04; p=0,10).
Eventi avversi che hanno determinato l'abbandono dello studio, quali ipotensione o sincope, si sono verificati più frequentemente nel gruppo telmisartan rispetto a placebo.

Lo studio ha dimostrato che il telmisartan non ha ridotto in modo statisticamente significativo il rischio di uno stroke ulteriore, di eventi cardiovascolari maggiori e di diabete.
Le analisi a posteriori hanno indicato che l'effetto del telmisartan sia tempo dipendente e non si può escludere la possibilità che il farmaco possa in qualche modo essere associato ad un modesto aumento del rischio di stroke nei primi sei mesi di trattamento.

Questi risultati sono in contrapposizione ad altri studi da cui invece emergeva una significativa correlazione tra farmaci che agiscono sul sistema renina-agiotensina e diminuzione del rischio di stroke ed eventi cardiovascolari: nello studio PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study. PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001; 358: 1033-41*) il mantenimento di valori bassi di pressione arteriosa mediante l'associazione di un ACE inibitore e un diuretico riduceva l'incidenza di stroke ricorrente; nel trial HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation. Bosch JJ et al. BMJ 2002; 324: 699-702. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145-53*) la terapia con ACE inibitori si è rivelata efficace nel ridurre l'incidenza di stroke in pazienti con precedenti cardiovascolari o ad alto rischio, nonostante una mancata riduzione dei livelli di pressione arteriosa. Le limitazioni di questo studio e le differenze rispetto ad altri che sono arrivati a conclusioni diverse sono molteplici: la breve

durata, valori medi di pressione arteriosa di base dei pazienti inferiori rispetto ai pazienti di altri studi, una minore aderenza alla terapia, la mancata associazione dei farmaci che agiscono sul sistema renina angiotensina con diuretici e l'intervallo di tempo tra l'evento qualificante e l'inizio della terapia, minore in questo studio.

Conflitto di interessi: lo studio è stato sponsorizzato dalla Boehringer Ingelheim, con il supporto della Bayer e della GSK; gli autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Parole chiave: telmisartan, stroke, trial randomizzato

Riferimento bibliografico

Yusuf S et al. Telmisartan for recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 359: 10.1056/NEJMoa0804593.

Outcome renali con telmisartan, ramipril o la loro associazione in soggetti ad elevato rischio vascolare: lo studio ONTARGET*

**ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

La riduzione della pressione arteriosa con farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (SRA) preserva la funzionalità renale meglio di altri antipertensivi.
Queste osservazioni sono supportate da numerosi trial condotti in soggetti affetti da nefropatia diabetica e non diabetica. Questi trial, tuttavia, hanno esaminato la progressione della nefropatia avanzata in pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) ≤60 mL/min ed elevata proteinuria; quindi la generalizzazione di questi risultati a tutti i pazienti nefropatici è ancora oggetto di discussione.
Il blocco del SRA rallenta la progressione della nefropatia proteinurica avanzata, ma l'effetto è simile a quello di terapie convenzionali in pazienti con escrezione urinaria di proteine nella norma o leggermente aumentata o con un eGFR >60 mL/min.
Gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina (Angiotensin receptor blockers, ARB) e gli ACE-inibitori sono in grado di ridurre la proteinuria. La loro associazione potrebbe risultare più efficace delle singole molecole, ma non esistono dati di confronto a lungo termine relativi alle variazioni della funzione renale.

Lo studio ONTARGET (*cfr. SIF-Farmaci in evidenza n. 12 del 15.04.2008*), un trial randomizzato in doppio cieco, condotto tra il 2001 e il 2007 anche da parte di ricercatori italiani, ha valutato gli effetti renali di ramipril (un ACE-inibitore), telmisartan (un ARB) e della loro associazione su un'ampia popolazione ad alto rischio cardiovascolare.
Nel trial, 25.620 soggetti (età ≥55 anni) con patologia aterosclerotica conclamata o diabete con danno agli organi bersaglio sono stati randomizzati a ricevere ramipril 10 mg/die (n=8576), telmisartan 80 mg/die (n=8542) o la loro associazione (n=8502), valutandone funzionalità renale e proteinuria. Prima di entrare nello studio, il 64,1% dei partecipanti stava già assumendo ACE-inibitori o ARB. I pazienti sono stati monitorati dopo 6 settimane ed in seguito ogni 6 mesi, per una media di circa 56 mesi.
Sono stati esclusi i pazienti con stenosi maggiore dell'arteria renale, alterazione della volemia o deplezione sodica, creatininemia >265 µmol/l, ipertensione non controllata (sistolica >160 mmHg o diastolica >100 mmHg).

L'outcome renale primario, di tipo composito, era costituito da prima insorgenza di dialisi, trapianto renale (nessun caso riportato), raddoppio della creatininemia e decesso.
Gli outcome renali secondari, sempre di tipo composito, erano dialisi, raddoppio della creatininemia, variazioni di marker surrogati come l'eGFR e la proteinuria.

Nel corso del trial, 784 pazienti hanno dovuto sospendere definitivamente il trattamento a causa dei sintomi ipotensivi (406 con la terapia combinata, 149 con ramipril, 229 con telmisartan).
Il tasso di eventi per l'outcome primario è risultato simile per telmisartan (13,4%) e ramipril (13,5%; HR 1,00; 95% CI 0,92-1,09), ma è aumentato con l'associazione (14,5%; HR 1,09; 1,01-1,18; p=0,037).
L'outcome renale secondario (dialisi o raddoppio della creatininemia) è risultato simile con telmisartan (2,21%) e ramipril (2,03%; HR 1,09; 0,89-1,34) e più frequente con l'associazione (2,49%: HR 1,24; 1,01-1,51; p=0,038).
L'eGFR si è ridotto di meno con ramipril rispetto a telmisartan (-2,82 mL/min/1,73 m² vs -4,12, p <0,0001) o con la loro associazione (-6,11, p <0,0001). L'aumento dell'escrezione urinaria di albumina è stato più contenuto con telmisartan (p=0,004) o con l'associazione (p=0,001) rispetto a ramipril.

L'outcome renale primario (dialisi, raddoppio della cretininemia e decesso) è quindi risultato simile per telmisartan e ramipril, ma significativamente più frequente con la loro associazione rispetto al ramipril da solo.
Per quanto riguarda gli end point surrogati, si è assistito ad un declino dell'eGFR e ad un miglioramento della proteinuria. Sebbene l'ONTARGET non sia in grado di rilevare le differenze tra gli outcome renali maggiori, sono stati registrati quasi 3500 eventi renali primari.

Una riduzione iniziale e di breve durata del GFR dopo l'avvio di una terapia con ACE-inibitori o ARB è una conseguenza attesa della riduzione della pressione intraglomerulare. Questa riduzione potrebbe anche essere predittiva del beneficio a lungo termine sul GFR. Quindi, la terapia combinata nell'ONTARGET ha prodotto un iniziale declino del GFR che però non si è assestato come atteso, continuando a ridursi più rapidamente rispetto al gruppo trattato con ramipril.
Gli Autori dell'ONTARGET concludono asserendo che nei soggetti ad elevato rischio vascolare, gli effetti del telmisartan sui principali outcome renali sono simili a quelli del ramipril. Sebbene la terapia combinata riduca maggiormente la proteinuria rispetto alla monoterapia, essa tende a peggiorare i principali outcome renali.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea alcuni punti cruciali. ONTARGET non fornisce una risposta al problema della progressione della patologia renale cronica in pazienti con nefropatia avanzata perché sono stati inclusi pochi pazienti di questo tipo. Inoltre l'interpretazione che il gruppo trattato con l'associazione ramipril + telmisartan abbia più eventi renali è preoccupante. La perdita di eGFR nel gruppo trattato con l'associazione è stata di 6 mL/min per 56 mesi, una riduzione di 1,29 mL/ min/anno (range normale 0,6-1,1 mL/min/anno). Essendo il valore di poco superiore al range di normalità, non dovrebbe essere considerato come una perdita importante della funzionalità renale. Solo un altro trial ha valutato una terapia combinata per il blocco del SRA nella nefropatia non diabetica avanzata. Questo trial, il cui end point primario era l'outcome renale, ha riportato nel gruppo sottoposto a terapia combinata una riduzione più lenta della funzionalità renale rispetto alla monoterapia, ma sfortunatamente questi risultati sono considerati inattendibili (*Nakao N et al. Lancet 2003; 361: 117–24; Bidani A. Am J Nephrol 2006; 26: 629–32*).

Nel complesso, i risultati di ONTARGET, pur non ampliando le nostre conoscenze sulla sicurezza del blocco del SRA (sia con farmaci utilizzati in monoterapia che in associazione), rinforzano le linee guida esistenti e mettono in guardia contro l'uso della terapia combinata che blocchi il SRA in soggetti a basso rischio di nefropatia cronica.

È necessario interpretare i risultati dell'ONTARGET nel contesto della coorte studiata e considerando come sono stati raccolti gli end point renali. La raccolta dei dati sulla funzionalità renale è stata infatti insufficiente: l'escrezione urinaria di albumina non è stata valutata annualmente

e la necessità di dialisi è stata stabilita arbitrariamente senza una protocollo predefinito con una valutazione post hoc dei dati.

L'ONTARGET, con i suoi limiti metodologici, evidenzia la mancanza di un trial prospettico effettuato in maniera adeguata su pazienti con nefropatia cronica avanzata, in grado di fornire una risposta definitiva in merito all'efficacia della terapia combinata che blocca il SRA sulla progressione della nefropatia cronica.

Conflitto d'interesse: alcuni autori dichiarano di avere ricevuto dei finanziamenti dalla Boehringer-Ingelheim per la quale uno degli autori lavora come dipendente.

Parole chiave: telmisartan, ramipril, studio ONTARGET.

Riferimenti bibliografici

Mann JF et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008; 372: 547-53.
Sarafidis PA, Bakris G. Renin-angiotensin blockade and kidney disease. Lancet 2008; 372: 511-2.

Effetti del tibolone in donne anziane in post-menopausa: lo studio LIFT*

**Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone*

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Lo studio LIFT che ha coinvolto 80 centri in 22 paesi, ha valutato come ipotesi principale che il trattamento con tibolone riduca il rischio di fratture vertebrali e, secondariamente, modifichi il rischio di fratture non vertebrali, cancro al seno, trombosi venosa profonda e malattie cardiovascolari in donne anziane con osteoporosi.
Si tratta di un RCT in doppio cieco, controllato versus placebo, in cui è stato valutato l'effetto di 1,25 mg/die di tibolone sul rischio di fratture vertebrali e cliniche dopo 3 anni e il rischio di cancro al seno ed endometriale e malattie cardiovascolari dopo 5 anni.

Nel periodo luglio 2001-giugno 2003, sono state incluse donne di 60-85 anni con uno score di densità minerale ossea $\leq$-2,5 a livello dell'anca o del tratto lombare oppure uno score $\leq$-2 con evidenza radiologica di frattura vertebrale. Sono state escluse le donne con >2 fratture vertebrali, uno score <-4 a livello dell'anca o della colonna vertebrale o con una diagnosi clinica di frattura vertebrale nell'ultimo anno. Altri criteri di esclusione erano rappresentati dalla presenza di cancro (escluso il cancro alla cute non melanoma) negli ultimi 5 anni, precedenti patologie tromboemboliche, risultati mammografici con sospetto di cancro, uso di estrogeni nei 3 mesi precedenti, uso corrente di raloxifene o di tamoxifene, di bifosfonati per almeno 1 mese durante l'anno precedente, un indice di massa corporea >34, ispessimento dell'endometrio >4 mm all'ecografia transvaginale.

Le pazienti sono state randomizzate a ricevere tibolone (1,25 mg/die) o placebo. Tutte le pazienti ricevevano un dosaggio giornaliero di 2-4 compresse di calcio associato a vitamina D (calcio citrato 315 mg + vitamina D3 200 UI).

Per valutare le fratture vertebrali sono state effettuate radiografie annuali a livello della colonna vertebrale. La mammografia veniva eseguita annualmente oppure dopo 3 anni. L'ecografia transvaginale è stata effettuata annualmente e, nel caso di riscontro di ispessimento dell'endometrio >4 mm, veniva eseguita una biopsia dell'endometrio. Le donne con sanguinamento vaginale persistente e severo durante i primi 3 mesi, sanguinamento persistente nei primi 6 mesi o emorragie frequenti in qualsiasi altro momento venivano sottoposte a biopsia. Infine la presenza di stroke era diagnosticata e classificata grazie a TAC o RM o su riscontri neurologici tipici di durata >24 ore. Il

peso era misurato ogni 6 mesi e gli esami del sangue, compresi i test di funzionalità epatica, erano effettuati a 36 mesi o alla fine dello studio.

Su un totale di 4534 pazienti randomizzate a ricevere tibolone 1,25 mg/die (n=2267) o placebo (n=2267), circa il 40% aveva >70 anni e il 26% aveva già avuto una frattura vertebrale.
Nell'ottobre 2005 è stato notificato allo sponsor il potenziale aumento del rischio di stroke nel gruppo trattato con tibolone e 496 donne hanno interrotto lo studio. Nel febbraio 2006 è stata raccomandata l'interruzione del trial per lo stesso motivo e perchè gli effetti del trattamento sulle fratture vertebrali avevano già raggiunto i criteri formali di efficacia. Durante un periodo mediano di 34 mesi, il 91% delle pazienti ha ricevuto almeno l'80% delle dosi stabilite del farmaco in studio.
Rispetto al gruppo randomizzato a ricevere placebo, le pazienti trattate con tibolone mostravano un aumento della densità minerale ossea di 4,8 punti percentuali (95% CI 4,5-5,2) a livello della colonna vertebrale e di 3,1 (2,7-3,4) a livello del collo del femore.

Nel gruppo trattato con tibolone, è stata osservata una riduzione del rischio assoluto di fratture vertebrali di 8,6 per 1000 anni-persona (4,4-12,9) ed una riduzione dell'hazard relativo del 45% (26-59).
I valori corrispondenti relativi alla riduzione del rischio assoluto di fratture non vertebrali sono stati di 6,9 (1,6-12,2) e del 26% (7-42). Nel gruppo tibolone, si è verificata una riduzione del rischio assoluto di fratture del polso di 4,4 per 1000 anni-persona (1,5-7,4) e dell'hazard relativo del 46% (18-65). La frattura dell'anca è stata evidenziata in 10 pazienti trattate con tibolone e in 14 nel gruppo placebo (hazard relativo 0,72; 0,32-1,63).

Rispetto al placebo, nelle pazienti trattate con tibolone è stata osservata una riduzione dell'incidenza assoluta di cancro al seno invasivo di 1,9 per 1000 anni-persona (0,5-3,4), con una riduzione del rischio relativo del 68% (20-87). Nel gruppo trattato con tibolone, è stata riscontrata una riduzione dell'incidenza assoluta di cancro al colon di 1,3 per 1000 anni-persona (0,1-2,6) e una riduzione del rischio relativo del 69% (4-90).

La terapia con tibolone è stata associata ad un aumento del rischio assoluto di stroke di 2,3 per 1000 anni-persona (0,4-4,2) e del rischio relativo di 2,19 (1,14-4,23; p=0,02).
Nelle pazienti >70 anni, il rischio di stroke era 6,6 per 1000 anni-persona nel gruppo tibolone vs 3,4 con placebo (differenza nel rischio assoluto 3,1 per 1000 anni-persona); nella fascia di età compresa tra 60 e 69 anni, i valori erano rispettivamente 2,8 e 1,0 per 1000 anni-persona (differenza nel rischio assoluto 1,8 per 1000 anni-persona).
L'aumento del rischio di stroke sembrava maggiore nel primo anno rispetto agli anni successivi (rischio relativo 4,1 vs 1,6). Gli attacchi ischemici transitori sono stati rari sia nel gruppo tibolone sia in quello trattato con placebo (0,3% vs 0,2%). Tra i due gruppi, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per il tromboembolismo venoso o le cardiopatie.

Tra le pazienti con utero, il cancro endometriale è stato diagnosticato in 4 donne trattate con tibolone (0,8 per 1000 anni-persona) versus nessun caso con placebo (p=0,06). Il sanguinamento vaginale è stato riportato dal 9,5% delle donne nel gruppo tibolone e dal 2,5% del gruppo placebo. Inoltre, grazie all'ecografia, è stato riscontrato un ispessimento endometriale >4 mm in 533 donne trattate con tibolone e 168 nel gruppo placebo. A causa del sanguinamento o dell'ispessimento endometriale sono state sottoposte a biopsia 499 donne trattate con tibolone e 136 con placebo.
Tra le donne sottoposte a striscio cervicale, una lieve displasia o la presenza di cellule atipiche è stata riscontrata in 132 pazienti su 1746 (7,6%) nel gruppo tibolone e in 56 su 1773 (3,2%) nel gruppo placebo (p=0,009).

L'incidenza di interruzione del trattamento a causa dell'insorgenza di un evento avverso è risultata maggiore nel gruppo trattato con il farmaco rispetto a placebo, soprattutto a causa di perdite e sanguinamento vaginale e dolore al seno. Rispetto al placebo, il tibolone è stato associato ad un

aumento medio del peso di 0,6 kg; un aumento di almeno il 10% rispetto al peso basale si è verificato nel 5,3% delle trattate con tibolone rispetto al 3,8% con placebo.
I test di funzionalità epatica al basale e a 36 mesi di follow-up (in 1312 pazienti trattate con tibolone e 1368 con placebo) hanno evidenziato un aumento medio della gamma-GT di 9,9 UI/L nelle donne trattate con tibolone e di 0,9 UI/L con placebo ($p<0,001$).

I risultati dello studio suggeriscono che tra le donne anziane con osteoporosi la terapia con tibolone ha ridotto il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali, soprattutto in presenza di una pregressa frattura vertebrale. È stata inoltre evidenziata una riduzione del rischio di cancro al seno e forse di cancro al colon.
Tuttavia, il tibolone è stato associato ad un aumento del rischio di stroke e, quindi, non deve essere utilizzato in donne anziane e con fattori di rischio per lo stroke.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea che l'effetto del tibolone su outcome rilevanti non è ancora chiaro. Studi precedenti al LIFT, mediante end point surrogati, hanno valutato gli effetti del tibolone sui marker di malattie tromboemboliche e arteriose ma non hanno fornito risultati conclusivi. Nello studio OPAL (Osteoporosis Prevention and Arterial Effects of Tibolone, *Bots ML et al. Eur Heart J 2006; 27: 746-55*) il tibolone alla dose di 2,5 mg/die, somministrato a donne di età media di 58 anni, aumentava, rispetto a placebo, la progressione annuale dello spessore dell'intima–media della carotide, un effetto simile a quello della terapia ormonale sostitutiva. Anche se nel LIFT non è stato osservato un aumento statisticamente significativo delle patologie cardiovascolari, queste rappresentavano un end point secondario per il quale lo studio non aveva una potenza adeguata.
Data l'attività anti-proliferativa e pro-apoptotica che il tibolone esercita sulle cellule cancerose del seno, ci si aspetterebbe una riduzione del rischio di cancro al seno, come osservato nello studio LIFT. Il trial LIBERATE (Livial Intervention following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence, and Tolerability Endpoints, *Mols M. http://drugs.com/news/tibolone-studybreast-cancer-patients-close-ahead-schedule-6164.html*), che stava valutando l'efficacia e la sicurezza del tibolone in donne in post-menopausa con una storia di cancro al seno, è stato interrotto prematuramente a causa della tendenza verso un'eccessiva incidenza di recidiva di cancro al seno nelle trattate rispetto al placebo.

Mentre nelle donne in post-menopausa più giovani la sicurezza e l'efficacia a lungo termine del tibolone non sono note, nelle donne più anziane di etnia caucasica e con osteoporosi, una terapia con il farmaco alla dose di 1,25 mg/die della durata di 3 anni sembra avere degli effetti benefici sul seno e sulle ossa e appare non determinare trombosi o eventi avversi cardiovascolari. Tuttavia lo studio LIFT non aveva un potere adeguato per misurare l'effetto del tibolone su questi esiti.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Organon. Gli autori dello studio e dell'editoriale dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche

Parole chiave: tibolone; fratture/eventi cardiovascolari/cancro al seno; RCT.

Riferimenti bibliografici

Cummings SR et al., for the LIFT-Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med 2008; 359: 697-708.
El-Hajj Fuleihan G. Tibolone and the promise of ideal hormone-replacement therapy. N Engl J Med 2008; 359: 753-5.

Esposizione agli antipsicotici e rischio di stroke: un *self controlled case series study*

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Diverse evidenze raccolte negli ultimi anni hanno generato preoccupazioni riguardo l'aumento del rischio di stroke correlato all'uso degli antipsicotici atipici.
Nel 2002, l'Health Canada e la Jannssen-Ortho (azienda produttrice del risperidone), sulla base di evidenze limitate, hanno emanato un warning rivolto ai medici prescrittori per evidenziare questo problema. Nel 2004, lo United Kingdom's Commitee on Safety of Medicines ha raccomandato di non utilizzare gli antipsicotici atipici nei pazienti con demenza. Infine, nel 2006, la European Pharmacovigilance Working Party, sulla base dei risultati e delle osservazioni disponibili, ha concluso che esistono alcune deboli evidenze che i farmaci antipsicotici aumentino il rischio di stroke e che non c'è una chiara evidenza che questo rischio sia maggiore per gli atipici rispetto ai tipici (*).

Lo studio ha esaminato: 1) se l'aumento del rischio di stroke associato all'uso dei farmaci antipsicotici può essere attribuito a fattori di confondimento; 2) se il rischio differisce tra farmaci antipsicotici tipici ed atipici; 3) se il rischio è maggiore nei pazienti con diagnosi di demenza.

I pazienti sono stati selezionati dalla popolazione del General Practice Reserch Database, una banca dati costituita nel 1987 che contiene le informazioni sanitarie di oltre 6 milioni di pazienti afferenti a 400 ambulatori di medicina generale del Regno Unito. Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano aver avuto uno stroke e una prescrizione per almeno un farmaco antipsicotico entro il 31 dicembre 2002.
Lo studio è stato condotto secondo il disegno *self controlled case series,* derivato dal metodo di coorte, basato sul confronto intrapersona all'interno di una popolazione di individui che presentano sia l'outcome che il trattamento d'interesse. Il rischio è stato determinato calcolando il rapporto tra la frequenza di stroke durante i periodi di esposizione e quella di tutti gli altri periodi di osservazione (rate ratio). Questo metodo elimina i potenziali effetti confondenti legati alle caratteristiche che variano tra gli individui come la *frailty* e i fattori di rischio per le malattie vascolari.

Nella banca dati sono stati identificati 6790 pazienti (4353 donne) ai quali, tra il gennaio 1988 e la fine del 2002, è stato prescritto almeno un farmaco antipsicotico e che hanno avuto almeno uno stroke. L'età media al momento della prima esposizione a qualsiasi farmaco antipsicotico era 80 anni, quella al momento del primo stroke 81 anni. A 6334 pazienti sono stati prescritti antipsicotici tipici, a 905 quelli atipici (5885 solo tipici, 456 solo atipici, 449 entrambi). Gli antipsicotici maggiormente prescritti sono state le fenotiazine (5153 pazienti) tra i tipici, il risperidone (729 pazienti) tra gli atipici. 2290 pazienti hanno avuto un solo periodo di esposizione, 2406 tra due e cinque e 2094 sei o più. 1423 pazienti hanno avuto diagnosi di demenza prima dello stroke, di questi, 1212 hanno ricevuto solo antipsicotici tipici, 85 solo quelli atipici.

I rate ratio, calcolati considerando tutti i pazienti selezionati, sono stati 1,73 (95% CI 1,60–1,87) per tutti i farmaci antipsicotici, 1,69 (1,55–1,84) per i soli tipici e 2,32 (1,73–3,10) per i soli atipici.
Il rate ratio per i pazienti ai quali sono stati prescritti farmaci antipsicotici che hanno avuto diagnosi di demenza prima dello stroke è stato 3,50 (2,97–4,12), quello per i pazienti non affetti da demenza 1,41 (1,29–1,55).
I rate ratio per i pazienti affetti da demenza ai quali sono stati prescritti solo antipsicotici tipici o solo atipici sono stati, rispettivamente, 3,26 (2,73–3,89) e 5,86 (3,01–11,38); tra i pazienti non affetti da demenza i valori calcolati sono stati, rispettivamente, 1,40 (1,26–1,54) e 1,90 (1,36–2,65).

L'uso di tutti i farmaci antipsicotici comporta un aumento del rischio di stroke e tale aumento non è attribuibile a differenze nel rischio cardiovascolare basale del paziente.
L'uso di antipsicotici atipici potrebbe comportare un rischio maggiore. I pazienti affetti da demenza, rispetto ai quelli privi della patologia, sembrano essere a rischio più elevato e l'uso di questi farmaci, quando possibile, dovrebbe essere evitato.

I punti di forza dello studio sono rappresentati dal disegno sperimentale, meno soggetto ai problemi di confondimento degli studi caso-controllo e di coorte; il fatto di aver escluso i dati successivi al 2002, quando sono emerse le prime allerte sull'associazione tra l'uso di antipsicotici atipici e lo stroke; la scelta di un campione rappresentativo della popolazione e di ampia dimensione. Un potenziale limite potrebbe derivare dalla qualità dei dati clinici riportati nella banca dati: in oltre l'85% dei casi, gli stroke sono stati registrati con un codice che non specificava il sottotipo. Ciò nonostante, il rate ratio in un sottogruppo di 233 pazienti con stroke emorragico, esposti agli antipsicotici è stato 1,14 (0,71–1,84), indicando che l'effetto dei farmaci potrebbe essere limitato agli stroke non emorragici.

(*) L'**FDA**, nel maggio scorso, ha pubblicato un comunicato stampa mediante il quale ha esteso il rischio di aumento della mortalità nei pazienti anziani affetti da demenza a tutta la classe degli antipsicotici, sia tipici che atipici (http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antipsychotics_conventional.htm).

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: Antipsicotici, stroke, self controlled case series study.

Riferimento bibliografico

Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. BMJ 2008; 337: a1227.

Effetto dei warning regolatori sul tasso di prescrizione di farmaci antipsicotici nei pazienti anziani affetti da demenza: analisi basata sulla popolazione secondo il modello in serie temporale

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

Tra i tre farmaci antipsicotici atipici, risperidone, olanzapina e quetiapina, introdotti in Canada negli anni '90 per il trattamento della schizofrenia e di altre condizioni psichiatriche, solo risperidone è stato autorizzato per la gestione sintomatica a breve termine di comportamenti correlati ad aggressività e psicosi nei soggetti affetti da demenza.
Nell'Ottobre del 2002, l'azienda farmaceutica Janssen-Ortho che commercializza risperidone in Canada, ha concordato con l'Health Canada (Agenzia regolatoria canadese) un warning agli operatori sanitari sulla possibilità di eventi avversi gravi di natura cerebrovascolare associati all'uso dell'antipsicotico in pazienti anziani affetti da demenza, osservati in studi clinici controllati con placebo. Un warning simile su olanzapina rivolto agli operatori sanitari è stato diffuso nel Marzo 2004 dall'azienda farmaceutica Eli Lilly, produttrice del farmaco. Infine, nel giugno 2005, l'Health Canada ha notificato potenziali problemi di sicurezza (aumento della mortalità per tutte le cause) associati all'impiego di risperidone, olanzapina e quetiapina in pazienti anziani con demenza.

Questo studio ha cercato di esaminare l'impatto di questi warning sull'uso degli antipsicotici atipici e convenzionali analizzando i dati prescrittivi della provincia canadese dell'Ontario relativi a risperidone, olanzapina e quetiapina e ad una lista di farmaci antipsicotici convenzionali nel periodo compreso tra Maggio 2000 e Febbraio 2007. Sono stati inseriti anche i farmaci antipsicotici convenzionali alla luce dei risultati di studi osservazionali, che hanno suggerito una mortalità

maggiore con questi farmaci rispetto agli atipici, in modo da ottenere una misura complessiva degli esiti di questi warning sulla sicurezza del paziente.

I pazienti con diagnosi di demenza sono stati identificati attraverso una correlazione dei codici paziente riportati sulle prescrizioni, con gli stessi codici presenti nelle cartelle di dimissione ospedaliera registrate dal Canadian Institute for Health Information e con i dati delle dichiarazioni mediche provenienti dall'Ontario Health Insurance Plan nei 5 anni precedenti la prescrizione dell'antipsicotico. La diagnosi di demenza è stata accertata anche tramite le prescrizioni di inibitori dell'acetilcolinesterasi. Sono stati selezionati pazienti con diagnosi di demenza ed età >65 anni al momento di ciascuna prescrizione degli antipsicotici. L'effetto di ciascun warning è stato misurato confrontando il tasso di prescrizione 12 mesi dopo la notifica dell'allerta con un tasso stimato, considerando che il warning stesso fosse privo di effetto. L'effetto assoluto dei warning è stato calcolato come differenza tra queste due misure. L'effetto relativo era invece il risultato del rapporto tra differenza assoluta e tasso stimato calcolati 12 mesi dopo il warning.

Nel periodo precedente il primo warning, una crescita nell'uso di antipsicotici atipici è stata associata ad un aumento dell'uso di antipsicotici in generale. Ciascuna allerta è stata associata con una riduzione minima relativa nell'uso predetto di antipsicotici atipici: 5% per il primo warning, 4.9% per il secondo e 3.2% per il terzo ($p < 0,05$). Il tasso prescrittivo dei farmaci antipsicotici in pazienti con demenza è aumentato del 20%, da 1512 per 100.000 anziani nel settembre 2002 (mese antecedente il primo warning) a 1813 per 100.000 anziani nel febbraio 2007, 20 mesi dopo il secondo avviso.
Sebbene i warning regolatori abbiano rallentato la crescita nell'uso dei farmaci antipsicotici atipici fra i pazienti con demenza, non hanno però ridotto il tasso di prescrizione generale di questi farmaci.

Nonostante i tre avvisi dell'Agenzia regolatoria canadese sulle probabili reazioni avverse associate ai farmaci antipsicotici atipici nei pazienti anziani affetti da demenza, il loro tasso di prescrizione è comunque aumentato.
Gli esiti delle comunicazioni regolatorie sulla sicurezza sembrano quindi essere limitati. Sono necessari interventi più efficaci per migliorare la sicurezza post-marketing dei farmaci, soprattutto in popolazioni particolarmente vulnerabili.

I risultati di questo studio sono stati commentati in un editoriale da L.Y. Katz che può essere riassunto nei seguenti punti chiave:
1) gli antipsicotici convenzionali e atipici sono impiegati estensivamente per il trattamento di disturbi comportamentali in pazienti anziani con demenza;

2) l'efficacia dei farmaci antipsicotici con questa indicazione non è stata dimostrata e il trattamento è stato associato ad un aumento della mortalità nella popolazione dei pazienti trattati;

3) i warning sui rischi potenziali diffusi dalle aziende farmaceutiche in accordo con le Agenzie regolatorie non hanno modificato significativamente i tassi di prescrizione degli antipsicotici atipici in pazienti anziani con demenza in Ontario;

4) i warning sanitari dovrebbero fornire informazioni complete sui rischi e sull'efficacia dei trattamenti identificati e su trattamenti alternativi;

5) sono necessari metodi specifici per misurare gli esiti dei warning regolatori e la loro capacità di conseguire gli obiettivi che si è cercato di raggiungere con la loro diffusione.

Conflitto di interesse: uno degli autori ha dichiarato di aver ricevuto compensi come consulente da diverse aziende produttrici di farmaci antipsicotici.

Parole chiave: antipsicotici, demenza nell'anziano, warning.

Riferimenti bibliografici
Valiyeva E et al. Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. Can Med Assoc J 2008; 179: 438-46.
Katz LY. Concerns about health care warnings and their impact on prescribing behaviour. Can Med Assoc J 2008; 179: 405-6.

Uso di inibitori di pompa protonica e rischio di fratture osteoporotiche

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

L'osteoporosi è una patologia molto diffusa che colpisce il 16% delle donne ed il 7% degli uomini ≥50 anni di età. Sono stati identificati numerosi fattori di rischio predisponenti alle fratture osteoporotiche tra i quali l'etnia, un basso indice di massa corporea, la mancanza di esercizio fisico ed il sesso femminile. Esistono numerose classi farmacologiche il cui utilizzo è stato direttamente correlato a questa patologia, per quanto sia cosa nota che qualsiasi condizione o farmaco in grado di aumentare il rischio di caduta possa incrementare anche il rischio di fratture osteoporotiche.
Una tra le classi farmacologiche in grado di alterare il metabolismo osseo è rappresentata dagli inibitori di pompa protonica (PPI). Studi recenti hanno suggerito che un utilizzo di inibitori di pompa protonica per uno o più anni possa determinare un'aumentata predisposizione alle fratture osteoporotiche, mancano però i dati relativi al rischio addizionale per periodi di tempo >4 anni.

Questo studio retrospettivo è stato condotto su una coorte di pazienti utilizzando i dati raccolti nel Population Health Research Data Repository, che contiene informazioni sulla salute della maggior parte dei residenti in Canada e Manitoba.
Sono stati selezionati un totale di 15.792 casi di fratture da osteoporosi correlati a 47.289 controlli. Sono stati definiti casi i pazienti di età ≥50 anni visitati da un medico o ricoverati in ospedale con diagnosi di frattura vertebrale, del polso o dell'anca tra l'Aprile 1996 ed il Marzo 2004. Sono stati esclusi i pazienti in terapia con principi attivi osteoprotettivi nell'anno precedente la frattura. Ogni caso è stato correlato a tre controlli, paragonabili per età, sesso, etnia e comorbidità e senza storia di fratture vertebrali, al polso o all'anca. Un paziente è stato considerato esposto ai PPI se il rapporto tra la dose standard dispensata ed il numero di giorni intercorsi tra una dispensazione e l'altra eccedeva di 0.70 la dose standard quotidiana.
Dal momento che la correlazione tra utilizzo di PPI e fratture osteoporotiche sembra essere più forte in caso di esposizione continua al farmaco, i casi ed i controlli sono stati raggruppati sulla base della durata totale dell'esposizione ai PPI.
I pazienti sono stati classificati come segue:

1. esposizione continua (frattura comparsa dopo un periodo di tempo >70% del tempo totale di esposizione ai PPI);
2. esposizione non continua (frattura comparsa dopo un periodo di tempo <70% del tempo totale di esposizione ai PPI);
3. esposizione ad antistaminici anti H2 (senza esposizione a PPI);
4. non esposizione a gastroprotettori.

Outcome primario dello studio è stato valutare se la comparsa di una frattura osteoporotica potesse essere correlata alla durata dell'esposizione continua a PPI. È stata valutata la forza dell'associazione tra l'esposizione continua a PPI e la comparsa di fratture combinate anca-colonna vertebrale piuttosto che frattura di anca isolata.

Dall'analisi statistica dei dati raccolti non è risultata un'associazione significativa tra comparsa di fratture osteoporotiche ed utilizzo continuativo di PPI per un periodo compreso tra 1 e 6 anni. Per un'esposizione continua ≥7 anni, invece, l'associazione diventava statisticamente significativa (adjusted OR 1.92, 95% CI 1.16-3.18, p=0.011). È stato inoltre rilevato un aumentato rischio di

frattura dell'anca dopo 5 o più anni di esposizione (adjusted OR 1.62, 95% CI 1.02-2.58, p=0.04), con un rischio ancora superiore dopo i 7 anni di esposizione (adjusted OR 4.55, 95% CI 1.68-12.29, p=0.002).

Il meccanismo attraverso il quale i PPI aumentano il rischio di frattura non è ancora del tutto chiarito, anche se pare che verosimilmente sia correlato al fatto che l'inibizione della secrezione acida gastrica possa accelerare la percentuale di perdita ossea, attraverso la riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio (il calcio carbonato, maggior fonte di calcio assunta con la dieta, è insolubile ad elevati valori di pH). Inoltre, sembra che i PPI siano in grado di inibire anche la pompa H+/ATPasi presente sulla membrana cellulare degli osteoclasti. Di conseguenza serviranno altri studi per chiarire definitivamente come l'utilizzo cronico di queste sostanze possa alterare il metabolismo osseo.

L'associazione tra fratture ed assunzione cronica di PPI è un problema molto attuale dal momento che si stanno diffondendo sempre di più le formulazioni equivalenti o da banco, più accessibili ai pazienti, e la crescente riluttanza a somministrare inibitori selettivi della COX-2 come strategia gastroprotettiva in pazienti che necessitano una terapia cronica con FANS. Questi fattori predispongono all'utilizzo cronico di PPI con conseguente aumento del rischio di fratture osteoporotiche. Resta comunque una quota di pazienti per i quali una terapia gastroprotettiva a lungo termine si rende necessaria e per questi sono necessari altri studi che possano determinare se la cosomministrazione di calcio, bifosfonati o analoghi degli estrogeni possa ridurre il rischio di fratture.

Questo studio ha comunque dei limiti tra i quali la mancanza di dati antropomorfici e di informazioni circa l'utilizzo concomitante di calcio, vitamina D, fumo di sigaretta o abuso alcolico che possono essere fattori confondenti. Inoltre, non è stato possibile stabilire se i PPI aumentino il rischio di fratture perché alterano il metabolismo osseo o perché- ipotesi comunque poco probabile - aumentano il rischio di cadute. Infine, come per ogni studio osservazionale, potrebbero esserci dei fattori confondenti tra casi e controlli in grado di alterare i risultati dello studio stesso.

Gli Autori concludono che è stata evidenziata una correlazione tra un utilizzo cronico di PPI per un periodo ≥7 anni e la comparsa di fratture osteoporotiche; la frattura dell'anca è correlata ad un utilizzo ≥5 anni, mentre l'utilizzo a breve termine di questi farmaci non sembra aumentare il rischio di frattura.

Questo articolo è accompagnato da un commento in cui viene ribadito, citando un precedente studio (*Yang YX et al. JAMA 2006; 296: 2947-53*), l'aumentato rischio di fratture osteoporotiche in pazienti in terapia cronica con PPI e, di conseguenza, la necessità di un utilizzo ponderato di questi farmaci, in particolare per lunghi periodi. Gli Autori sottolineano, inoltre, la necessità di studi prospettici o di trial randomizzati e controllati ad ulteriore sostegno di questa correlazione.

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno ricevuto dei finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: PPI, osteoporosi, studio caso-controllo.

Riferimenti bibliografici

Targownik LE et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008;179: 319-26.
Richards JB, Goltzman D. Proton pump inhibitors: balancing the benefits and potential fracture risks. CMAJ 2008; 179: 306-7.

Metotrexato in monoterapia verso metotrexato+etanercept nell'artrite reumatoide attiva ad esordio precoce di grado moderato-severo: lo studio COMET*

**Combination of methotrexate and etanercept in early rheumatoid arthritis trial*

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Gli obiettivi del trattamento dell'artrite reumatoide precoce sono la remissione clinica e la non progressione radiografica.

Lo studio COMET, un trial multicentrico randomizzato in doppio cieco, a gruppi paralleli della durata di 24 mesi (2004-2006), ha confrontato la monoterapia con metotrexato e l'associazione metotrexato+etanercept nel raggiungimento di questi obiettivi.
Un totale di 542 pazienti ambulatoriali (età ≥18 anni), naïve per il metotrexato e con esordio di artrite reumatoide precoce di grado moderato-severo nei precedenti 3-24 mesi, è stato randomizzato a ricevere metotrexato da solo (7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana) per 52 settimane (n=268) oppure metotrexato (alla stessa posologia) in associazione ad etanercept 50 mg/settimana (n=274).
Sono stati esclusi i pazienti trattati in precedenza con metotrexato, etanercept ed altri anti-TNF o che avevano ricevuto Disease-Modifying Antirheumatic Drug (DMARD) o corticosteroidi per via iniettiva nelle 4 settimane antecedenti la visita al basale. Sono stati inoltre esclusi i pazienti con importanti patologie concomitanti o con comorbidità rilevanti.

End point primari a 52 settimane erano la remissione della patologia (misurata con lo score DAS28) e la non-progressione radiologica, misurata con lo Sharp score modificato.
Lo stato funzionale è stato valutato come end point secondario mediante la somministrazione di un questionario relativo all'indice di disabilità. Un altro questionario, somministrato a 12, 24, 36 e 52 settimane, è stato utilizzato per stabilire se i pazienti sono stati costretti a smettere di lavorare a causa della malattia.

Nel gruppo trattato con l'associazione, il 50% dei pazienti ha raggiunto la remissione clinica rispetto al 28% del gruppo in monoterapia con metotrexato (differenza nell'effetto 22,05%, 95% CI 13,96-30,15%, p<0,0001), mentre l'80% del gruppo trattato con l'associazione vs il 59% dei pazienti in monoterapia ha ottenuto la non-progressione radiologica (20,98%, 12,97-29,09%, p<0,0001). Dei pazienti valutabili, 487 avevano una malattia di grado severo (DAS28 >5,1). Inoltre, i soggetti trattati con l'associazione sono stati costretti ad interrompere il lavoro in misura minore rispetto a quelli trattati con alte dosi di metotrexato. Gli effetti avversi gravi sono risultati simili tra i 2 gruppi.

L'associazione metotrexato+etarnecept verso il solo metotrexato è stata valutata anche nello studio TEMPO (*van der Heijde D et al, for the TEMPO Study Investigators. Arthritis Rheum 2007; 56: 3928-39*) che ha considerato pazienti con durata media di malattia di 6,8 anni ottenendo la remissione nel 40% dei casi trattati con l'associazione e nel 19% di quelli trattati solo con il metotrexato (nel COMET rispettivamente 50% e 28%), rafforzando così l'ipotesi che i pazienti con malattia più precoce potrebbero trarre benefici più marcati da strategie di trattamento intensivo.
L'editoriale di accompagnamento si pone però un interrogativo, ossia se il possibile vantaggio superi nettamente gli svantaggi, rappresentati da costi aggiuntivi, potenziali effetti tossici e disagi.
Sicuramente gli outcome dell'associazione sono migliori rispetto alla monoterapia con metotrexato quando questi 2 approcci sono valutati nel breve termine, ma non ci sono evidenze che un trattamento aggressivo migliori gli outcome a lungo termine. È inoltre difficile estrapolare i dati ottenuti dai trial alla popolazione generale, soprattutto laddove si tratta di somministrare farmaci molto costosi in associazione a metotrexato per lunghi periodi di tempo in soggetti con forme meno gravi di patologia. È importante allora eseguire delle analisi di tipo farmaco-economico che valutino qualità di vita e disabilità controbilanciandole con costi ed effetti tossici.

La remissione clinica e la non-progressione radiologica sono obiettivi perseguibili nei pazienti con artrite reumatoide severa con un anno di trattamento con l'associazione etanercept + metotrexato. Sono comunque necessarie analisi specifiche per valutare il rapporto rischio/beneficio di questa strategia terapeutica nel lungo termine.

Conflitto di interesse: gli autori dello studio dichiarano di avere ricevuto finanziamenti dalla Wyeth Research.

Parole chiave: metotrexato, etanercept, artrite reumatoide precoce

Riferimenti bibliografici

Emery P et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. Lancet 2008; 372: 375–82.
Kremer JM. COMET's path, and the new biologicals in rheumatoid arthritis. Lancet 2008; 372: 347-8.

Abatacept in bambini con artrite idiopatica govanile: un trial randomizzato, in doppio cieco, contro placebo

Studio condotto dal Pediatric Rheumatology INternational Trials Organizzation (PRINTO) e dal Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG)

A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'abatacept (*) è una proteina di fusione completamente umana, solubile, formata dal dominio extracellulare del CTLA-4 e dalla porzione Fc modificata di IgG1, che inibisce selettivamente l'attivazione delle cellule T legandosi competitivamente a CD80 o a CD86.

Questo studio, di fase III, randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, ha coinvolto 45 centri di reumatologia pediatrica in Europa (compresa l'Italia), America Latina e USA, ed è stato disegnato per valutare l'efficacia clinica e la sicurezza dell'abatacept in bambini e adolescenti con artrite idiopatica giovanile attiva e con inadeguata risposta o intolleranza ad almeno un Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD), inclusi pazienti in cui si è dimostrato inefficace il trattamento con anti-TNF.

Criteri di inclusione sono stati: età 6-17 anni; la presenza di almeno 5 articolazioni attive (con gonfiore o limitato range di movimento, con dolore e debolezza) e malattia attiva (almeno 2 articolazioni attive e 2 articolazioni con limitato range di movimento); una risposta inadeguata o intolleranza ad almeno un DMARD, inclusi gli agenti biologici quali etanercept, infliximab e adalimumab. Sono stati esclusi pazienti con uveite attiva, importanti patologie concomitanti, in gravidanza o allattamento.
Durante lo studio è stato proibito l'uso di qualsiasi DMARD ad eccezione del metotrexato. È stato consentito l'uso di acido folinico o folico e di antinfiammatori o analgesici per il controllo del dolore.

Lo studio, condotto tra il 5 Febbraio 2004 ed il 21 Giugno 2006, ha previsto un wash-out di 4 settimane (60 giorni per infliximab o adalimumab) durante le quali il dosaggio di cortisonici orali è stato stabilizzato a 10 mg/die o 0,2 mg/kg/die di prednisolone equivalente. È seguita una fase in aperto, di 4 mesi, in cui i pazienti hanno ricevuto abatacept 10 mg/kg, fino ad una dose massima di 1000 mg, per infusione in 30 min nei giorni 1, 15, 29, 57 e 85 (n=190). Il giorno 113, i pazienti che avevano raggiunto un miglioramento del 30%, in accordo agli American College of Rheumatology (ACR) pediatric criteria, sono stati randomizzati, in doppio cieco, a placebo (n=62) o ad abatacept 10 mg/kg (n=60) ogni 28 giorni per 6 mesi o fino a riacutizzazione dell'artrite. Ai pazienti è stata fornita l'opzione di ricevere abatacept, in aperto, per un follow-up di 5 anni in caso di

riacutizzazione dell'artrite durante la fase in cieco, di completamento della fase in cieco senza riacutizzazione o di risposta inadeguata durante la prima parte dello studio.

L'end point primario è stato il tempo di riacutizzazione dell'artrite idiopatica giovanile, dove la riacutizzazione è stata definita come peggioramento di almeno il 30% in almeno 3 delle 6 variabili dell'ACR pediatric response per l'artrite idiopatica giovanile (numero di articolazioni attive, numero di articolazioni con ridotto range di movimento; valutazione globale del medico della severità della malattia; valutazione globale dei genitori dello stato di salute del paziente; abilità funzionale in base al Childhood Health Assessment Questionnaire [CHAQ] disabilty index e VES); o come un miglioramento di almeno il 30% in non più di 1 variabile durante il periodo in doppio cieco.
Quando è stata utilizzata la valutazione del medico o dei genitori, la riacutizzazione è stata definita come un peggioramento di 20 mm o più sulla scala visuale di 100 mm o come un peggioramento di almeno 2 articolazioni.
End point secondari al termine dei 6 mesi in doppio cieco sono stati la percentuale di pazienti con riacutizzazione della malattia, le variazioni dal basale di ognuno dei 6 parametri dell'ACR, la sicurezza e la tollerabilità del farmaco.

Il numero totale di articolazioni attive al basale era in media di 16,2; il 13% dei pazienti arruolati aveva da 2 a 5 articolazioni attive; circa 1/3 dei pazienti aveva precedentemente interrotto la terapia anti-TNF.
Durante la fase in aperto, completata dal 90% dei soggetti, i 2/3 dei pazienti hanno avuto un miglioramento di almeno il 30%. Dei 133 pazienti che non avevano precedentemente assunto anti-TNF, 101 hanno avuto un miglioramento >30% dopo 4 mesi in confronto ai 22 su 57 di quelli che avevano precedentemente ricevuto un anti-TNF.
La riacutizzazione dell'artrite si è verificata nel 53% e nel 20% rispettivamente nei gruppi placebo e abatacept (p=0,0003) nella fase in doppio cieco. Il tempo medio di riacutizzazione è stato di 6 mesi per il placebo, mentre non è stato possibile determinarlo per l'abatacept a causa del numero insufficiente di eventi. Il rischio di riacutizzazione nei pazienti che hanno continuato il trattamento con il farmaco rispetto al controllo è stato <1/3 (HR 0,31; 95% CI; 0,16-0,95).
Nella fase in aperto il 70% dei pazienti ha avuto effetti avversi: mal di testa (13%), nausea (10%), tosse (9%), diarrea (9%), infezioni gastrointestinali (7%), febbre (6%); il 4% dei pazienti ha avuto eventi avversi infusionali acuti. La frequenza degli eventi avversi nella fase in doppio cieco è stata simile per i due gruppi (62% vs 55% per abatacept vs placebo; p=0,47).

Lo studio ha alcuni limiti, quali l'inclusione nella fase in doppio cieco solo dei pazienti responsivi alla terapia e la mancata valutazione delle erosioni articolari; riguardo quest'ultimo punto gli autori precisano che questa valutazione non è mai stata inclusa in uno studio pediatrico.

In conclusione, l'abatacept si è mostrato clinicamente efficace e ben tollerato in pazienti con artrite idiopatica giovanile pertanto sembra offrire un'alternativa per il trattamento dei pazienti resistenti al metotrexato o ai farmaci anti-TNF.
Tuttavia, gli autori affermano che sono necessari ulteriori studi per stabilire il ruolo appropriato dell'abatacept in confronto agli altri farmaci biologici, nell'influenzare outcome funzionali, quale la prevenzione e la guarigione dell'erosioni articolari ed altri danni strutturali, nell'artrite idiopatica giovanile.

(*) L'abatacept, in Italia, è indicato, in combinazione con metotrexato, per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia incluso almeno un inibitore del TNF.

Conflitto d'interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla Bristol-Myers Squibb, che ha piena responsabilità del disegno, pianificazione, gestione, raccolta dati, analisi, interpretazione e stesura dell'articolo.

Parole chiave: abatacept, artrite idiopatica giovanile, studio di fase III.

Riferimento bibliografico

Ruperto N et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet 2008; 372: 383-91.

Adalimumab in monoterapia o in associazione con metotrexato nell'artrite reumatoide giovanile

Studio condotto dal Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Pediatric Rheumatology International Trials Organisation

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

L'artrite reumatoide giovanile rappresenta la patologia reumatica più comune dell'infanzia ed è una delle cause più importanti di invalidità nei bambini. Il trattamento settimanale con metotrexato (per via orale o parenterale) alla dose di 15 mg/m^2 si è dimostrato efficace nella terapia di questa patologia. Recentemente, gli antagonisti del TNF si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'artrite reumatoide giovanile poliarticolare.

Adalimumab (*) è un anticorpo monoclonale umano anti-TNF. Nei pazienti adulti affetti da artrite reumatoide, il trattamento con adalimumab, somministrato in monoterapia o in associazione a metotrexato, riduce i segni e i sintomi della malattia, migliora la qualità della vita e inibisce la progressione radiografica.

L'obiettivo di questo studio, condotto anche da ricercatori italiani, era valutare l'efficacia e la sicurezza di adalimumab nei bambini affetti da artrite reumatoide giovanile poliarticolare.

Nello studio sono stati arruolati pazienti di età compresa fra 4 e 17 anni affetti da artrite reumatoide giovanile attiva che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con FANS e non erano mai stati trattati con metotrexato o erano stati precedentemente trattati con metotrexato, ma avevano manifestato reazioni avverse al farmaco o una risposta inadeguata. Tra i criteri di esclusione vi erano alterazioni dei parametri ematologici, epatici o renali, presenza di patologie infettive in atto o storia recente di malattie infettive gravi che avevano richiesto ricovero o trattamento antibiotico endovenoso, storia recente di trattamento con vaccini attenuati o farmaci biologici, immunoglobuline per via intravenosa, agenti citotossici, farmaci sperimentali, DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) diversi da metorexato o corticosteroidi somministrati per via intra-articolare, intramuscolare o endovenosa.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo, multicentrico, prevedeva una prima fase di *lead-in* in aperto della durata di 16 settimane, una seconda fase in doppio cieco di sospensione di 32 settimane e un'estensione finale in aperto. Per la fase di *lead-in* in aperto, i pazienti sono stati stratificati a seconda della terapia o meno con metotrexato. Nel primo gruppo sono stati inseriti pazienti mai trattati con metotrexato o che lo avevano sospeso da almeno 2 settimane. Il secondo gruppo comprendeva pazienti in trattamento con metotrexato (almeno 10 mg/m^2/sett) per un periodo di almeno 3 mesi precedenti lo studio. Questi pazienti hanno continuato il trattamento con metotrexato alle stesse dosi durante la fase di *lead-in* in aperto e quella in doppio cieco. Durante la fase di *lead-in* tutti i pazienti dei due gruppi sono stati trattati con adalimumab 24 mg/m^2/sett (fino ad un massimo di 40 mg) per via sottocutanea a settimane alterne per 16 settimane. Alla 16° settimana i pazienti con risposta ai criteri dell'American College of Rheumatology Pediatric 30 (ACR Pedi 30: miglioramento ≥30% del punteggio in almeno 3 dei 6 criteri cardine per

l'artrite reumatoide giovanile e un peggioramento ≥30% in non più di 1 degli stessi criteri), venivano randomizzati in doppio cieco secondo un rapporto 1:1 nei rispettivi gruppi per il trattamento sottocutaneo (1 somministrazione settimanale a settimane alterne) con adalimumab o placebo per le 32 settimane successive. Tutti i pazienti randomizzati in questa fase sono stati trattati con adalimumab nell'estensione in aperto.

L'end point primario di efficacia dello studio consisteva nella percentuale di pazienti non trattati con metotrexato che avevano manifestato una riacutizzazione della patologia (peggioramento del 30% di almeno 3 dei 6 criteri per l'artrite reumatoide giovanile e miglioramento del 30% in non più di 1 degli stessi criteri) durante la fase dello studio in doppio cieco (dalla 16° alla 48° settimana). La tollerabilità di adalimumab è stata valutata sulla base dell'esame fisico, dei parametri di laboratorio, dei segni vitali e degli eventi avversi.

Le fasi di studio in aperto e in doppio cieco sono state condotte da Settembre 2002 a Gennaio 2005 mentre l'estensione in aperto era ancora in corso al momento della pubblicazione di questo articolo. Dei 171 pazienti arruolati nella fase in aperto, 160 hanno completato la fase di *lead-in* e 133 sono stati arruolati per quella in doppio cieco.

Nel 74% dei pazienti che non assumevano metotrexato (64/86) e nel 94% di quelli che lo assumevano (80/85) è stato valutato un punteggio ACR del 30% alla 16° settimana dall'inizio dello studio; questi pazienti sono stati arruolati per il trattamento in doppio cieco.

Fra i pazienti che non ricevevano metotrexato, una riacutizzazione della patologia si è manifestata nel 43% dei soggetti che assumevano adalimumab vs il 71% di quelli che ricevevano placebo (p=0.03). Fra i pazienti in trattamento con metotrexato, la riacutizzazione della malattia si è verificata nel 37% dei pazienti in terapia con adalimumab vs il 65% con placebo (p=0.02). Alla 48° settimana, la percentuale di pazienti trattati con metotrexato con risposte ACR Pedi 30, 50, 70 o 90 era significativamente più elevata in quelli che ricevevano adalimumab rispetto a placebo. La differenza fra i pazienti non trattati con metotrexato che ricevevano adalimumab e placebo non è stata significativa.

Eventi avversi gravi possibilmente associati al trattamento con adalimumab si sono manifestati in 14 pazienti: 6 durante la fase in aperto, 1 durante quella in doppio cieco e 7 durante l'estensione in aperto. Di queste reazioni, 7 erano infezioni gravi. La fase finale dello studio in aperto ha verificato che le risposte ACR Pedi rimanevano sostenute dopo 2 anni di trattamento.

Adalimumab, in monoterapia o in associazione a metotrexato, migliora i segni e i sintomi della malattia nei bambini affetti da artrite reumatoide giovanile poliarticolare. La riacutizzazione della malattia è risultata significativamente meno frequente nei bambini che ricevevano adalimumab rispetto a placebo. La risposta al trattamento con adalimumab rimaneva sostenuta dopo 2 anni di trattamento continuativo.
Adalimumab sembra rappresentare un'opzione terapeutica efficace nel trattamento dell'artrite reumatoide giovanile nella popolazione pediatrica.

(*) in Italia, adalimumab (Humira®, classe H OSP2) è indicato, in associazione a metotrexato, per:
- il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a grave quando la risposta ai DMARD, compreso il metotrexato, risulta inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotrexato.

Adalimumab è anche indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica, spondilite anchilosante, morbo di Crohn e psoriasi.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dall'Abbott, produttrice di adalimumab. Molti autori dichiarano di aver ricevuto compensi per consulenze da varie ditte farmaceutiche.

Parole chiave: adalimumab, artrite reumatoide giovanile, RCT.

Riferimento bibliografico

Lovell DJ et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl Med 2008; 359: 810-20.

Bortezomib+melfalan e prednisone per il trattamento iniziale del mieloma multiplo

A cura delle Dott.sse Valentina Boscaro e Lorenza Rattazzi

La terapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali rappresenta il trattamento di prima scelta in pazienti con mieloma di età <65 anni; poiché l'età media di diagnosi è di circa 70 anni, più della metà dei pazienti con nuova diagnosi di mieloma non è eleggibile per questo trattamento. Per questi pazienti la terapia standard è l'associazione melfalan+prednisone, con una sopravvivenza media di 29-37 mesi.
Obiettivo dello studio è confrontare l'uso di questa combinazione da sola e in associazione al bortezomib in pazienti non precedentemente trattati.

Si tratta di uno studio di fase III, randomizzato (1:1), in aperto, condotto in 151 centri di 22 paesi in Europa (Italia compresa), Asia, Nord e Sud America. I pazienti, reclutati tra dicembre 2004 e settembre 2006, erano eleggibili se con mieloma misurabile, di nuova diagnosi, sintomatico e non trattato, non candidabili a terapia ad alte dosi più trapianto di cellule staminali (età ≥65anni).

I pazienti hanno ricevuto nove cicli di 6 settimane di melfalan (9 mg/m^2) e prednisone (60 mg/m^2), dal giorno 1 al giorno 4, da soli o in associazione al bortezomib (1,3 mg/m^2), per bolo endovenoso nei giorni 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32 durante i primi 4 cicli e nei giorni 1, 8, 22 e 29 nei cicli successivi. Il trattamento programmato di 54 settimane corrisponde alla durata standard della terapia con melfalan/prednisone.
La randomizzazione è stata stratificata secondo i livelli basali di beta2-microglobulina, albumina serica e la regione di provenienza (Nord America, Europa e altre). Il trattamento veniva interrotto in caso di ritiro del consenso informato, progressione della malattia o comparsa di effetti tossici non accettabili. Le dosi di melfalan e bortezomib sono state ridotte in caso di comparsa di effetti tossici o ematologici o non ematologici di grado 3 o 4; il dolore neuropatico associato al bortezomib o la neuropatia sensoriale periferica sono state affrontate riducendo le dosi secondo le linee guida. I pazienti con patologie ossee associate al mieloma hanno ricevuto bifosfonati, tranne in caso di controindicazione.

L'end point primario è stato il tempo di progressione della malattia. Gli end point secondari includevano la frequenza di risposta completa, la durata della risposta, il tempo per una terapia successiva per il mieloma e la sopravvivenza totale. I pazienti sono stati seguiti per la sopravvivenza e la terapia successiva almeno ogni 12 settimane dopo la progressione della malattia.

Sono stati arruolati 682 pazienti, di cui 344 (71 anni, maschi 51%) randomizzati al gruppo bortezomib e 338 (71 anni, maschi 166: 49%) al gruppo controllo (melfalan+prednisone). Al termine, 47 pazienti (14%) nel gruppo bortezomib e 33 (10%) del controllo stavano ancora ricevendo la terapia assegnata.
Il tempo mediano di progressione è stato di 24 mesi per il gruppo bortezomib e di 16,6 per il controllo; il beneficio nel gruppo bortezomib era indipendente da età, sesso, razza, livelli basali di beta2-microglobulina, albumina serica, regione di provenienza, stadio clinico e clearance della creatinina. La risposta al trattamento è stata valutata in 337 pazienti del gruppo bortezomib e 331 nel controllo; la frequenza di risposta parziale è stata del 71% nel gruppo bortezomib vs il 35% del controllo ($p < 0,001$) e la risposta totale è stata del 30% e del 4% rispettivamente ($p < 0,001$).

La durata mediana della terapia è stata di 19,9 mesi nel gruppo bortezomib vs 13,1 mesi nel controllo e di 24 mesi vs 12,8 nei pazienti che hanno avuto una risposta completa; il tempo per una successiva terapia e l'intervallo libero da trattamento sono stati significativamente più lunghi nel gruppo bortezomib (35% vs 57% dei pazienti hanno iniziato un altro trattamento entro 2 anni). Dei 121 pazienti del gruppo controllo che hanno ricevuto una seconda terapia, per 54 (45%) è stato inserito il bortezomib.

Dopo un periodo di follow-up di 16,3 mesi, 45 pazienti (13%) nel gruppo bortezomib e 76 (22%) nel controllo sono deceduti (p=0,008).
Il numero di cicli somministrati è stato 8 (46 settimane) per il gruppo bortezomib e 7 (39 settimane) per il controllo. Gli eventi avversi erano coerenti con il profilo di tossicità dei farmaci; gli eventi di grado 3 sono stati più frequenti nel gruppo bortezomib (53% vs 44%, p=0,02), senza differenze significative per gli eventi di grado 4 (28% vs 27%) e per i decessi correlati al trattamento (1% vs 2%).
Lo studio evidenzia la superiorità del trattamento bortezomib + melfalan e prednisone rispetto a melfalan + prednisone da soli per i pazienti con mieloma di nuova diagnosi che non sono eleggibili per la terapia ad alte dosi, sebbene il bortezomib determini un lieve aumento degli eventi avversi.

Il bortezomib in associazione a melfalan e prednisone rappresenta quindi una valida terapia di prima linea per i pazienti con mieloma di età >65 anni e che non possono ricevere un trattamento più aggressivo.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea come tali risultati andrebbero esaminati alla luce di altri trattamenti emergenti, in particolare talidomide e lenalidomide + desametasone o melfalan/prednisone. I risultati su risposta parziale e completa e sulla durata della risposta di questo studio sono molto simili a quelli di lenalidomide + desametasone e di melfalan/prednisone + talidomide o lenalidomide (*Rajkumar SV et al. J Clin Oncol 2008, 26: 2171-7; Rajkumar SV et al. Blood 2007, 110: 31a*).
L'editorialista critica poi la scelta di alcuni end point secondari: la risposta completa è un end point debole poiché i test necessari per la valutazione sono altamente variabili tra i laboratori e non è un surrogato consistente per la sopravvivenza totale. Si sollecita, poi, maggiore attenzione al rischio di neuropatia in pazienti che ricevono la terapia con bortezomib.
Attualmente è in corso uno studio in cui il bortezomib è associato a lenalidomide e basse dosi di desametasone (ClinicalTrials.gov number NCT00644228).

Parole chiave: bortezomib, mieloma multiplo, anziani.

Riferimenti bibliografici
San Miguel JS et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008; 359: 906-17.
Durie BGM. Treatment of myeloma — Are we making progress? N Engl J Med 2008, 359: 964-66.

CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Valentina Boscaro (Università di Torino) Dott.ssa Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Lorenza Rattazzi (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: **sif@unito.it**

DISCLAMER – Leggere attentamente

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.
Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (**sif@unito.it**), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.
Nulla su **http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php** , sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.
Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.
Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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