

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Rosiglitazone in associazione con antidiabetici orali: valutazione su outcome cardiovascolari lo studio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular outcomes in Oral agent combination therapy for type 2 Diabetes)

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/130365> 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 38 del 15.06.2009

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

Sommario

- **Rosiglitazone in associazione con antidiabetici orali: valutazione su outcome cardiovascolari lo studio RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular outcomes in Oral agent combination therapy for type 2 Diabetes*)**
- **Ruolo degli antipertensivi nella prevenzione delle malattie cardiovascolari: metanalisi di 147 studi randomizzati nel contesto delle aspettative provenienti dagli studi epidemiologici prospettici**
- **Aspirina in prevenzione primaria e secondaria della malattia vascolare: una metanalisi collaborativa di dati relativi ai singoli partecipanti di trial randomizzati**
- **Dose di beta-bloccanti, riduzione della frequenza cardiaca e mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca: una metanalisi**
- **Rischi e benefici delle epoetine nel trattamento dell'anemia associata al cancro: una metanalisi**
- **Uso di farmaci inibitori della secrezione acida e rischio di polmonite acquisita in ospedale**
- **Integrazione con folato prima del concepimento e rischio di parto pretermine spontaneo: uno studio di coorte**
- **Trattamento con gomme da masticare alla nicotina prima dell'interruzione del consumo di sigaretta: un trial randomizzato**
- **Efficacia clinica della ciprofloxacina per via endovenosa in pazienti con infezione al tratto biliare un RCT di confronto con carbapenemi**

Rosiglitazone in associazione con antidiabetici orali: valutazione su outcome cardiovascolari lo studio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular outcomes in Oral agent combination therapy for type 2 Diabetes)

A cura del Dott. Gianluca Miglio

RECORD è uno studio prospettico, multicentrico (sono stati coinvolti 364 centri in 25 paesi, compresa l'Italia), randomizzato in aperto versus comparator attivo che ha valutato gli effetti della terapia con il rosiglitazone in combinazione con un secondo antidiabetico orale su outcome cardiovascolari.

L'analisi *ad interim* del RECORD era stata pubblicata nel 2007 (*Home et al. N Engl J Med 2007; 357: 28-38*). In questo articolo sono stati riportati, invece, i risultati finali dell'analisi.

L'obiettivo dello studio era valutare la non inferiorità del rosiglitazone in associazione a metformina o una sulfanilurea rispetto alla terapia combinata di metformina+sulfanilurea su outcome cardiovascolari.

Da aprile 2001 sono stati reclutati pazienti (età 40-75 anni) con diabete di tipo 2, BMI >25 kg/m², in monoterapia con metformina o con una sulfanilurea (a scelta dello sperimentatore glimepiride, gliclazide o glibeclamide) e con controllo della glicemia non ottimale (HbA_{1c} >7,0-9,0%).

Criteri di esclusione sono stati il ricovero per un evento cardiovascolare maggiore entro 3 mesi dall'arruolamento, un intervento cardiovascolare programmato, e la presenza, la storia o il trattamento dell'insufficienza cardiaca.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rosiglitazone o metformina (se stavano già assumendo la sulfanilurea), rosiglitazone o una sulfanilurea (se stavano già assumendo metformina).

La terapia antidiabetica è stata aggiustata con lo scopo di correggere l'HbA_{1c} ad un valore ≤7,0%.

La dose iniziale di rosiglitazone era di 4 mg/die, incrementata a 8 mg dopo almeno 8 settimane di terapia nel caso di mancato raggiungimento del valore desiderato dell'HbA_{1c}.

Le dosi iniziali di metformina e delle sulfaniluree erano differenti, in base all'esperienza del centro coinvolto e gli incrementi sono stati consentiti a partire da 8 settimane dall'inizio della terapia. Le dosi giornaliere massime sono state 2550 mg di metformina, 15 mg di glibeclamide, 240 mg di gliclazide, 4 mg di glimepiride.

Un valore confermato del HbA_{1c} ≥8,5% è stato il criterio per il passaggio alla terapia di salvataggio: aggiunta di un terzo antidiabetico orale nel gruppo rosiglitazone e lo switch ad insulina nel gruppo metformina+sulfanilurea. In caso di ulteriore persistenza di valori di HbA_{1c} ≥8,5% i pazienti nel gruppo rosiglitazone hanno interrotto l'assunzione del rosiglitazone e sono passati alla terapia con insulina.

L'outcome primario è stato il tempo al primo ricovero o alla decesso per cause cardiovascolari. L'ipotesi primaria da valutare è stata la non inferiorità del rosiglitazone rispetto al controllo attivo, con un margine di non inferiorità di HR di 1,20.

Dei 7428 pazienti arruolati, 4458 sono stati randomizzati ai trattamenti: rosiglitazone+metformina (n=1117), rosiglitazone+sulfanilurea (n=1103), metformina+sulfanilurea (n=2227). Il follow-up medio è stato di 5,5 anni corrispondente a 12338 e 12272 anni-persona, rispettivamente per il gruppo rosiglitazone e per il controllo.

Le caratteristiche basali dei pazienti sono state simili tra i gruppi: età media 57-59,8 anni, 50% circa maschi, 99% caucasici, HbA_{1c} 7,8-8,0%, BMI 30,1-32,8 kg/m² e diagnosi del diabete 6,1-7,9 anni.

I soggetti che stavano assumendo prima dello studio metformina erano più giovani (età media 57 anni), più obesi (BMI 32,7 kg/m²) e con una diagnosi più recente di diabete (6,2 anni).

L'end point primario si è verificato in 321 pazienti del gruppo rosiglitazone e in 323 pazienti di quello di controllo (HR 0,99, CI 95% 0,85-1,16), soddisfacendo il criterio di non inferiorità.

Il valore di HR calcolato per l'end point secondario composito di morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio e stroke è stato di 0,93 (0,74-1,15) a favore del rosiglitazone.

Un valore maggiore è stato invece osservato includendo anche l'insufficienza cardiaca (HR 0,99, 0,81-1,20). La percentuale di insufficienza cardiaca è risultata circa doppia nel gruppo rosiglitazone rispetto a quello di controllo.

I valori di HR per le singole componenti dell'end point secondario sono state 0,84 (0,59-1,18) per la morte cardiovascolare, 1,14 (0,80-1,63) per l'infarto del miocardio, 0,72 (0,49-1,16) per lo stroke e 2,10 (1,35-3,27; $p=0,0010$) per l'insufficienza cardiaca.

Rispetto al gruppo di controllo, in quello con rosiglitazone si sono verificati più decessi correlati all'insufficienza cardiaca (10 vs 2) ma non allo stroke (0 vs 5).

Il numero di pazienti ricoverati per cause cardiovascolari è risultato simile tra i due gruppi (288 vs 284). Rispetto al gruppo di controllo quello con rosiglitazone ha avuto più ricoveri correlati all'insufficienza cardiaca (57 vs 29) e per procedure cardiovascolari invasive (85 vs 100) ma non per stroke (46 vs 63).

L'incidenza degli eventi avversi dovuti all'ipoglicemia è stata più alta nei pazienti che hanno assunto le sulfaniluree (sulfanilurea +metformina 18%, metformina +sulfanilurea 13% e rosiglitazone+sulfanilurea 16%) rispetto all'associazione di rosiglitazone con metformina (5%).

Il numero di pazienti con tumori è risultato simile tra i due gruppi (126 vs 148, rispettivamente per rosiglitazone e controllo). Un numero significativamente minore di pazienti con tumore del pancreas è stato rilevato nel gruppo rosiglitazone (2 vs 13; $p=0,0074$).

L'incidenza totale di fratture è risultata maggiore nel gruppo rosiglitazone rispetto al controllo (RR 1,57; CI 95% 1,26-1,97; $p<0,0001$). Il rischio è stato maggiore per le donne (RR 1,82; 1,37-2,41) rispetto agli uomini (RR 1,23; 0,85-1,77).

L'aumento del rischio di fratture nei pazienti del gruppo rosiglitazone ha riguardato gli arti superiori (RR 1,57; 1,12-2,19; $p=0,0095$) e il segmento distale di quello inferiore (RR 2,60; 1,67-4,04; $p<0,0001$).

L'associazione del rosiglitazone ad una terapia antidiabetica orale in pazienti con diabete di tipo 2 aumenta il rischio di insufficienza cardiaca e di alcune fratture, principalmente nelle donne.

Il rosiglitazone non aumenta il rischio complessivo di morbilità e mortalità cardiovascolare rispetto ai farmaci antidiabetici standard, tuttavia i dati relativi all'infarto del miocardio non sono conclusivi.

Punti di forza dello studio sono la cecità nel reclutamento e nella valutazione degli end point in una popolazione clinicamente rappresentativa arruolata in diversi paesi tra Europa e Oceania. Inoltre, i comparator scelti, cardioprotettivi e alternative di scelta al rosiglitazone, offrono un contesto clinico significativo per l'interpretazione dei risultati. Da rilevare la limitata potenza statistica per le componenti individuali dell'end point primario.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla GSK, ditta produttrice del rosiglitazone. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti dalla GSK e da quelle produttrici di metformina e sulfanilurea.

Parole chiave: rosiglitazone, esiti cardiovascolari, studio RECORD.

Riferimento bibliografico

Home et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized open-label trial. *Lancet* 2009; DOI:10.1016/S0140-6736(09)60953-3.

Ruolo degli antipertensivi nella prevenzione delle malattie cardiovascolari: metanalisi di 147 studi randomizzati nel contesto delle aspettative provenienti dagli studi epidemiologici prospettici

A cura del Dott. Francesco Salvo

L'incertezza in merito alla scelta terapeutica più appropriata tra i diversi farmaci antipertensivi disponibili può essere esplicitata dai cinque quesiti oggetto di questa metanalisi:

- 1) i beta-bloccanti offrono vantaggi rispetto agli altri antipertensivi nella prevenzione della cardiopatia coronarica in pazienti con storia positiva per questa patologia?
- 2) L'effetto degli antipertensivi nella prevenzione della cardiopatia coronarica e dello stroke è differente nei pazienti con storia positiva per patologie cardiovascolari rispetto a quelli con storia negativa?
- 3) Può la sola riduzione della pressione arteriosa spiegare l'effetto degli antipertensivi nella prevenzione della cardiopatia coronarica e dello stroke?
- 4) Gli antipertensivi dovrebbero essere utilizzati solo nei pazienti con elevati valori pressori o anche in quelli a rischio cardiovascolare ma con valori pressori nella norma?
- 5) Esistono differenze relative a mono e politerapia, dosaggio del farmaco ed età del paziente nella riduzione dei valori pressori e nella prevenzione della cardiopatia coronarica e dello stroke?

Gli autori di questo studio hanno dato risposta a queste domande grazie ai risultati provenienti da una metanalisi di 147 trial clinici randomizzati che hanno valutato la correlazione tra pressione arteriosa e cardiopatia coronarica (22000 eventi) e stroke (12000 eventi). Tali studi sono stati esaminati considerando il contesto clinico emerso da un'ampia metanalisi di studi prospettici di coorte che valutavano la medesima correlazione (*Prospective Studies Collaboration. Lancet 2002;360:1903-13*).

Gli studi sono stati individuati grazie ad una revisione sistematica di trial clinici randomizzati pubblicati tra il 1996 ed il 2007. Sono stati esclusi tutti gli studi che riportassero meno di 5 eventi di cardiopatia coronarica, quelli effettuati in pazienti con insufficienza renale o che assumevano farmaci anticolesterolemici e gli studi che includevano pazienti con un alto grado di compromissione cardiovascolare, dal momento che in questi ultimi lo schema terapeutico può essere variabile e dunque non standardizzabile.

Sono stati estratti i dati di tutti i pazienti con ≥ 1 eventi coronarici (infarto del miocardio non fatale, morte cardiaca improvvisa) manifesti e dei pazienti con ≥ 1 stroke (sia emorragico che ischemico). Inoltre, sono stati estratti i dati dei pazienti con nuova diagnosi di scompenso cardiaco o con esacerbazione dello stesso che ne aveva causato l'ospedalizzazione o la morte.

I trial sono stati suddivisi in tre categorie in base alle caratteristiche cliniche dei pazienti:

- 1) storia negativa per patologie vascolari, in cui normalmente i pazienti hanno elevati livelli pressori e sono trattati allo scopo di ridurre la pressione, inizialmente con un solo farmaco del quale normalmente viene aumentata la dose oppure viene associato un altro antipertensivo.

- 2) Pazienti con storia positiva per cardiopatia coronarica (inclusi infarto acuto del miocardio, malattia coronarica senza recenti segni di infarto, scompenso cardiaco), in cui i pazienti vengono normalmente arruolati a prescindere dai livelli pressori e sono trattati con un farmaco predefinito a dose fissa, che varia solo in presenza di eventuali effetti indesiderati.
- 3) Pazienti con storia positiva per stroke (o per altre patologie cerebrovascolari), la maggior parte dei quali segue o un trattamento legato all'obiettivo o un trattamento con un farmaco specifico.

Inoltre gli studi sono stati differenziati in quelli che valutavano la differenza dei livelli di pressione arteriosa e quelli impostati come trial di confronto d'efficacia tra due diversi antipertensivi.

Complessivamente, 147 trial sono stati inclusi nell'analisi (108 valutavano la differenza dei livelli di pressione arteriosa, 46 erano trial di confronto, 7 appartenevano ad entrambe le categorie).

I beta-bloccanti offrono vantaggi rispetto agli altri antipertensivi nella prevenzione delle cardiopatia coronarica in pazienti con storia positiva per questa patologia?

Trial disegnati per valutare i differenti livelli di pressione arteriosa

Nei pazienti con storia positiva per cardiopatia coronarica (37 studi), i beta bloccanti hanno ridotto del 29% (RR 0.71; 95% IC 0.66-0.78) l'incidenza di eventi coronarici. Questa riduzione è stata significativa ($p < 0,001$) rispetto al 15% di riduzione di tali eventi in pazienti con storia negativa per coronaropatie.

Tale effetto era particolarmente rilevante in 27 trial che hanno reclutato pazienti con storia recente di infarto del miocardio (range 1-4 mesi), che mostravano una riduzione del rischio del 31% (0.69; 0.62-0.76). La durata del follow-up era comunque relativamente breve e quasi tutti gli eventi registrati (94%) si sono manifestati nei due anni successivi al primo evento. Gli altri trial, su pazienti con infarto avvenuto molti anni prima dello studio, hanno mostrato una riduzione del rischio del 13% (0.87; 0.71-1.06), significativamente inferiore rispetto ai pazienti con storia recente ($p=0,04$). Tale riduzione del 13% era simile alla riduzione del 15% che si è verificata con gli altri antipertensivi.

Dunque, i beta-bloccanti usati nei primi due anni dall'infarto del miocardio presentano un'efficacia doppia nel prevenire un secondo evento coronarico in pazienti con storia recente di infarto del miocardio sia rispetto ai beta-bloccanti assunti in altre circostanze che ad altri antipertensivi.

Trial di confronto

I quattro trial di confronto nei quali i beta-bloccanti erano somministrati a pazienti con cardiopatia coronarica (ma senza infarto recente), hanno mostrato l'assenza di un particolare effetto protettivo rispetto agli altri farmaci (0.99, 0.82-1.20).

L'effetto degli antipertensivi nella prevenzione di cardiopatia coronarica e stroke è differente nei pazienti con storia positiva per patologie cardiovascolari rispetto a quelli con storia negativa?

Il rischio relativo di cardiopatia coronarica e stroke era simile sia in pazienti con storia positiva che negativa, sia nei trial disegnati per valutare i livelli di pressione arteriosa che in quelli di confronto.

Può la sola riduzione della pressione arteriosa spiegare l'effetto degli antipertensivi nella prevenzione di cardiopatia coronarica e stroke?

Trial disegnati per valutare i differenti livelli di pressione arteriosa

La stima del rischio relativo per una riduzione di 10 mmHg dei valori sistolici e di 5 mmHg di quelli diastolici in pazienti di 60-69 anni era del 22% (17-27%) per la cardiopatia coronarica e del 41% (33-48%) per lo stroke.

Questi risultati sono simili a quelli della metanalisi di studi di coorte (25% e 36% per la cardiopatia coronarica e per lo stroke, rispettivamente; *Prospective Studies Collaboration. Lancet 2002;360:1903-13*). Dopo solo un anno di follow-up la riduzione del rischio di cardiopatia coronarica era del 20% (9-29%) e del 32% (18-44%) per lo stroke.

Risultati molto simili derivano dagli studi clinici a lungo termine (22% e 41% per cardiopatia coronarica e stroke rispettivamente), così come dalla metanalisi di studi di coorte (25% e 36%). Le cinque classi di farmaci analizzati riducevano il rischio di cardiopatia coronarica in modo simile, ad eccezione dei sartani, ancora poco studiati su questo outcome. Inoltre, i beta-bloccanti riducevano il rischio di stroke in misura minore rispetto agli altri farmaci (17% vs 29%, $p=0.03$).

Trial di confronto

I dati ricavati da questi trial non evidenziavano nessuna differenza tra le classi di farmaci studiate, ad eccezione degli studi con tiazidici ad alte dosi. In tali studi, il rischio di morte improvvisa nei pazienti trattati con tiazidici ad alte dosi rispetto ai farmaci di confronto era di 2.1 volte superiore ed era probabilmente dovuto ad aritmie ventricolari secondarie ad ipokaliemia.

Per quel che riguarda lo stroke, i dati ricavati suggeriscono un ruolo preventivo ed indipendente dai livelli basali di pressione arteriosa, superiore agli altri antipertensivi per i calcio antagonisti (RR 0.91; 0.84-0.98), inferiore per i beta-bloccanti (RR 1.18; 1.03-1.36).

Se dai dati vengono esclusi i trial di confronto diretto tra calcio antagonisti e beta-bloccanti, i risultati perdono la loro significatività statistica.

Gli antipertensivi dovrebbero essere utilizzati solo nei pazienti con elevati valori pressori o anche in quelli a rischio cardiovascolare ma con valori pressori nella norma?

Nel complesso, il rischio relativo di cardiopatia coronarica e di stroke era simile in tutti gli studi che reclutavano pazienti che prima del trattamento presentavano valori pressori fino a 110/70 mmHg. Una differenza si osservava nella prevenzione dello stroke nei soggetti con elevati livelli pressori all'inclusione. Questa differenza era dovuta allo schema terapeutico più aggressivo.

Esistono differenze relative a mono e politerapia, dosaggio del farmaco ed età del paziente nella riduzione dei valori pressori e nella prevenzione della cardiopatia coronarica e dello stroke?

Un antipertensivo assunto a dosi normali riduceva del 24% l'incidenza di cardiopatia coronarica e del 33% quella di stroke in pazienti di 60-69 anni. Di contro, 3 farmaci assunti alla metà del dosaggio normale, riducevano del 45% l'incidenza di cardiopatia coronarica e del 60% quella di stroke.

In pazienti con 180/105 mmHg di pressione arteriosa, un antipertensivo riduceva il rischio di 7 punti percentuali, 3 antipertensivi di 12.

In pazienti con valori pressori di 120/75 mmHg, un antipertensivo riduceva il rischio di 9 punti percentuali, 3 antipertensivi di 14. Tale differenza non variava molto in base all'età (3% ogni 10 anni per un farmaco, 5% per tre farmaci).

Scompenso cardiaco e mortalità non vascolare o da tutte le cause

I dati provenienti da 17872 episodi di scompenso cardiaco mostravano come i beta bloccanti non cardioselettivi o senza proprietà alfa bloccanti (es. propranololo, oxeprololo) non proteggevano dallo scompenso cardiaco (RR 1.01; 0.76-1.35). Di contro, i beta bloccanti che possedevano almeno una di queste proprietà, mostravano un effetto protettivo (RR 0.77; 0.69-0.87, $p=0.01$). I calcio antagonisti riducevano il rischio di scompenso del 19% ($p=0.007$) nei trial disegnati per valutare i differenti livelli di pressione arteriosa, mentre i trial di confronto mostravano un'efficacia significativamente più bassa rispetto alle altre classi di farmaci (1.22; 1.10-1.35, $p<0.001$).

Tutte le altre classi di farmaci riducevano il rischio del 24% in media. L'effetto era simile sia in prevenzione primaria che secondaria dello scompenso cardiaco.

La mortalità da tutte le cause e da cause non vascolari non era aumentata per nessuna classe di farmaci. Di contro, si riduceva in pazienti che all'inclusione non presentavano patologie vascolari di rilievo (RR 0.89; 0.84-0.95) o con storia positiva per coronaropatie (RR 0.89; 0.84-0.95) o stroke (RR 0.91; 0.83-1.01).

Questa metanalisi, la più ampia mai effettuata fino ad oggi, mostra che ridurre la pressione sistolica di 10 mmHg o diastolica di 5 mmHg, utilizzando una qualunque delle principali classi di antipertensivi, riduce gli eventi coronarici fatali e non fatali e lo scompenso cardiaco di circa un quarto, mentre lo stroke di circa un terzo. Tutto ciò, a prescindere dalla presenza o meno di comorbidità vascolari o dai livelli di pressione arteriosa all'inclusione dei pazienti negli studi.

Nelle conclusioni, gli autori cercano di interpretare questi risultati in base a tre ulteriori fattori: comorbidità, effetti indesiderati, costi del trattamento.

Per quel che riguarda le comorbidità, tutti i farmaci e basse dosi di calcio antagonisti prevengono la cefalea (*Law M et al. Circulation 2005;112:2301-6; Law MR et al. BJCP 2007;63:157-8*). È inoltre da ricordare la controindicazione relativa dei beta-bloccanti in pazienti con ostruzioni delle vie aeree o arteriopatie periferiche, anche se una recente metanalisi ha mostrato come i beta-bloccanti cardioselettivi non producano alterazioni respiratorie in pazienti con lieve o moderata ostruzione respiratoria (*Salpeter SR et al. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4);CD002992*).

Gli autori sottolineano anche come i diuretici tiazidici prevengano la formazione di calcoli renali e come possano prevenire la frattura del femore (*Schoofs MWCJ et al. Ann Intern Med 2003;139:476-82*), i beta-bloccanti siano utili nel glaucoma (*J Hypertens 2007;25:1105-87*), gli ACE inibitori ed i sartani riducano l'incidenza di diabete e della nefropatia diabetica e non-diabetica (*J Hypertens 2007;25:1105-87*). Usare questi farmaci in combinazione, piuttosto che da soli, può dunque dare diversi benefici clinici.

Per quel che riguarda le reazioni avverse, impiegare più farmaci a dosi inferiori aiuta a minimizzare il rischio di comparsa di un effetto indesiderato.

Di contro, alcune interazioni tra gli antipertensivi possono essere rischiose, altre possono ridurre un potenziale effetto benefico su patologie diverse dall'ipertensione. Alcuni esempi: i tiazidici ad alte dosi possono essere potenzialmente letali, ma anche utilizzare dosi normali di tiazidici in pazienti in trattamento con sartani od ACE-inibitori (che aumentano i livelli serici di potassio) può essere una scelta potenzialmente rischiosa (*Mann JFE et al. Clin Nephrol 2005;63:181-7*); l'effetto diabetogeno dei tiazidici può essere contrastato dagli ACE-inibitori o dai sartani (*Mann JFE et al. Clin Nephrol 2005;63:181-7*); i tiazidici possono causare gotta od un incremento dei livelli serici di acido urico a basse dosi, effetto contrastato da ACE-Inibitori e sartani (*Law MR et al. BMJ 2003;326:1427-31*).

Infine, il costo del trattamento diventa sempre più un aspetto marginale nella scelta terapeutica, vista la disponibilità di farmaci equivalenti per la maggior parte degli antipertensivi, compresi i sartani nella seconda parte del 2009.

L'editoriale d'accompagnamento sottolinea che i risultati dello studio escludono l'effetto pleiotropico degli antipertensivi sul rischio cardiovascolare, mentre supportano l'abbassamento della pressione come unico fattore protettivo.

Infine, si ricorda che lo studio, indicando una minore tossicità di tre farmaci a basse dosi, supporta implicitamente l'uso della “polipillola” in pazienti che potrebbero essere a rischio cardiovascolare,

come quelli >55 anni.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: antipertensivi, cardiopatia coronarica/stroke, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

Law MR et al. Use of blood pressure lowering drugs 2 in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338: doi:10.1136/bmj.b1665.

McManus RJ, Mant J. Management of blood pressure in primary care. *BMJ* 2009; 338: 1219-20.

Aspirina in prevenzione primaria e secondaria della malattia vascolare: una metanalisi collaborativa di dati relativi ai singoli partecipanti di trial randomizzati

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Nei pazienti ad alto rischio in quanto già affetti da malattia vascolare occlusiva, la terapia cronica con antiaggreganti (es. aspirina) riduce di circa un quarto il rischio annuale di eventi vascolari gravi (infarto miocardico non fatale, stroke non fatale o mortalità per cause vascolari). Questa diminuzione corrisponde tipicamente ad una riduzione assoluta di circa 10-20/1000 nell'incidenza annuale di eventi non fatali e ad una più contenuta, ma definita, riduzione della mortalità per cause vascolari. Inoltre, l'incremento assoluto del rischio di emorragie gastrointestinali maggiori e di altri eventi emorragici extracranici maggiori è di almeno un ordine di grandezza inferiore.

Nella prevenzione secondaria, quindi, i benefici della terapia antiaggregante eccedono sostanzialmente i rischi. Per la prevenzione primaria, invece, il bilancio è meno chiaro per quanto riguarda i rischi in assenza di aspirina, e quindi il beneficio assoluto dell'aspirina è generalmente più basso rispetto alla prevenzione secondaria.

Precedenti metanalisi di trial sulla prevenzione primaria non si sono basate sui dati dei singoli partecipanti e quindi non è stato possibile fare un confronto attendibile tra rischi e benefici dell'aspirina in gruppi importanti sotto il profilo prognostico (es. anziani, soggetti con aumento del rischio di malattie coronariche) né una stima realistica di quanti pazienti a maggior rischio di malattia coronarica siano anche a maggior rischio di emorragia. Le attuali linee guida spesso trascurano la diversificazione nel rischio emorragico e raccomandano il ricorso all'aspirina nella prevenzione primaria nei pazienti a rischio moderatamente aumentato di malattie coronariche.

L'alternativa alla prevenzione primaria è rimandare l'inizio della terapia cronica con aspirina fino all'insorgenza di evidenze di ostruzione vascolare. Il principale svantaggio di questo ritardo è che la prima manifestazione di malattia potrebbe essere un evento invalidante o fatale, mentre il vantaggio consiste nella possibilità di evitare un leggero incremento del rischio di emorragie cerebrali o extracraniche maggiori. Nei trial sulla prevenzione primaria, molti dei controlli che, a differenza dei trattati con aspirina, avevano avuto un infarto miocardico non fatale o uno stroke ischemico, avrebbero probabilmente dovuto iniziare la terapia cronica con aspirina per evitare la ricorrenza dell'evento.

Ne consegue che i risultati sulla mortalità provenienti da quei trial possono aiutare a decidere tra una strategia di intervento immediato ed una di intervento differito (es, ritardare l'avvio della terapia cronica con aspirina fino al manifestarsi della malattia).

Considerati i limiti delle attuali linee guida e la vastità della popolazione a cui esse sono dirette, una recente metanalisi collaborativa sui dati dei singoli partecipanti a trial sulla prevenzione primaria ha cercato di valutare rischi e benefici dell'aspirina in questo ambito, anche mediante il confronto con precedenti metanalisi di trial sulla prevenzione secondaria.

Sono stati selezionati trial relativi a prevenzione primaria o secondaria che prevedevano un confronto randomizzato tra gruppi trattati e non trattati con aspirina (senza altri antiaggreganti). I trial sulla prevenzione primaria sono stati inclusi solo se avevano reclutato almeno 1000 pazienti non diabetici con almeno 2 anni di trattamento previsto.

I trial sulla prevenzione secondaria sono stati inclusi solo se avevano coinvolto pazienti con pregresso infarto del miocardio o stroke o attacchi ischemici transitori.

Gli outcome principali erano rappresentati da: grave evento vascolare, definito come infarto miocardico, stroke o mortalità per cause vascolari (morte cardiaca improvvisa, embolia polmonare, emorragia e, solo per i trial sulla prevenzione secondaria, mortalità per cause non note); evento coronarico maggiore (infarto miocardico, mortalità per cause coronariche o morte cardiaca improvvisa); qualsiasi tipo di stroke (emorragico o ischemico); mortalità da tutte le cause; emorragia extracranica maggiore (soprattutto gastrointestinale e di solito definita come un'emorragia che ha richiesto una trasfusione o che ha determinato il decesso del paziente).

Nei trial sulla prevenzione primaria, infarto del miocardio e stroke sono stati classificati come fatali o non fatali in base alle definizioni utilizzate nei singoli studi; nei trial sulla prevenzione secondaria, questi outcome sono stati registrati come non fatali solo se il paziente era sopravvissuto al termine del trial o era deceduto per cause non vascolari.

Sono stati selezionati 6 trial sulla prevenzione primaria (95.000 soggetti, 3554 eventi vascolari gravi), di cui uno aveva reclutato soggetti ipertesi e 2 soggetti con fattori di rischio coronarico (sebbene senza malattia manifesta). I risultati di questi studi sono stati confrontati con quelli di 16 trial sulla prevenzione secondaria (17.000 soggetti, 3306 eventi vascolari).

Nei trial sulla prevenzione primaria, si sono verificati 1671 eventi vascolari gravi in 330.000 anni-persona (0,51% per anno) in soggetti randomizzati ad aspirina rispetto ai 1883 eventi in 330.000 anni-persona (0,57% per anno) dei controlli. Questa piccola riduzione assoluta (solo 0,07% per anno) equivale ad una riduzione percentuale del 12% (RR 0,88; IC 95% 0,82-0,94; $p=0,0001$). La riduzione percentuale sembrava simile ($p=0,9$) tra uomini e donne.

Il fattore predittivo più importante era l'età; l'età media all'ingresso per i soggetti a rischio maggiore era di 69 anni. La riduzione percentuale del rischio per qualsiasi causa vascolare non differiva significativamente tra i trial sulla prevenzione primaria e quelli sulla prevenzione secondaria, ma la riduzione del rischio assoluto era molto più contenuta nei primi rispetto ai secondi.

Nei trial sulla prevenzione primaria, l'aspirina ha determinato una riduzione del 18% degli eventi coronarici maggiori, ma solo una piccola riduzione in termini assoluti (0,28% vs 0,34% per anno; RR 0,82 IC 95% 0,75-0,90; $p<0,0001$).

La maggior parte di questa riduzione derivava da una riduzione del 23% nell'infarto miocardico non fatale (0,18% vs 0,23% per anno; RR 0,77 IC 99% 0,67-0,89; $p<0,0001$), con una non chiara riduzione della mortalità per malattia coronarica (0,11% vs 0,12% per anno; RR 0,95 IC 99% 0,78-1,15; $p=0,5$), sebbene l'intervallo di confidenza per la riduzione percentuale della mortalità coronarica fosse ampia. La riduzione percentuale di eventi coronarici maggiori sembrava simile sia nei trial sulla prevenzione primaria che in quelli sulla secondaria (rispettivamente, RR 0,82; IC 95% 0,75-0,90 e RR 0,80; 0,73-0,88), ma il beneficio assoluto differiva di un ordine di grandezza (rispettivamente, beneficio assoluto 0,06% e 1,00%).

Per gli eventi coronarici maggiori, solo uno degli 11 test statistici utilizzati per valutare l'eterogeneità dell'effetto tra uomini e donne nei trial sulla prevenzione primaria ha rilevato una differenza marginalmente significativa ($p=0,03$); anche i 16 trial sulla prevenzione secondaria non hanno suggerito alcuna eterogeneità nell'effetto sugli eventi coronarici maggiori tra uomini e donne. Invece, per lo stroke ischemico, i 6 trial sulla prevenzione primaria hanno suggerito una maggiore riduzione del rischio percentuale nelle donne rispetto agli uomini, non confermato dai trial sulla prevenzione secondaria; per l'aggregato di eventi vascolari gravi, il sesso non sembrava avere rilevanza nelle 2 tipologie di trial nella riduzione percentuale.

L'aspirina sembrava aumentare l'incidenza di stroke emorragico sia nei trial sulla prevenzione primaria che in quelli sulla secondaria (rispettivamente, $p=0,05$ e $p=0,07$), ma ridurre quella dello stroke ischemico (rispettivamente, $p=0,05$ e $p=0,04$). La percentuale di stroke emorragici da causa nota era maggiore nei trial sulla prevenzione primaria (23% vs 15%), probabilmente anche riferibile agli stroke di causa non nota. Almeno l'84% degli stroke nei trial sulla prevenzione secondaria si è verificato in pazienti con anamnesi positiva per stroke ischemico o attacco ischemico transitorio e che quindi potevano essere ad alto rischio di ricaduta.

Nei trial sulla prevenzione primaria, l'aspirina non ha avuto un effetto definito sullo stroke da causa nota (emorragico + ischemico), da causa non nota o su tutte le tipologie di stroke. Nei trial sulla prevenzione secondaria (in cui una percentuale più piccola di stroke da causa nota era di tipo emorragico), l'aspirina ha significativamente ridotto il dato aggregato di tutti gli stroke.

Poichè la maggior parte degli stroke non causa decesso e lo stroke emorragico può essere più pericoloso dello stroke ischemico, gli effetti dell'aspirina sullo stroke fatale e non fatale potrebbero differire. Considerando entrambe le tipologie di trial, si evidenzia un effetto avverso sullo stroke emorragico (RR 1,39 IC 95% 1,08-1,78; $p=0,01$) ma protettivo su quello ischemico (RR 0,83; 0,73-0,95; $p=0,005$).

Se si considerano gli stroke fatali solo nei trial sulla prevenzione primaria, gli stroke emorragici superavano quelli ischemici (82 vs 53), specie nei pazienti randomizzati ad aspirina (52 vs 30; RR 1,73; IC 99% 0,96-3,13; $p=0,02$).

Poichè la randomizzazione ad aspirina non ha avuto un effetto significativo su stroke fatale, malattia coronarica o altre cause vascolari di decesso, non è stata rilevata una riduzione significativa della mortalità vascolare totale nei trial sulla prevenzione primaria (RR 0,97; IC 95% 0,87-1,09; $p=0,7$). Non sono stati osservati effetti significativi neanche sulla mortalità per cause non vascolari (RR 0,93; IC 95% 0,85-1,02; $p=0,1$) o per cause non note (RR 0,96 IC 99% 0,70-1,30; $p=0,7$), né sulla mortalità totale (RR 0,95; IC 95% 0,88-1,02; $p=0,1$).

Nei trial sulla prevenzione secondaria invece, l'aspirina ha ridotto la mortalità vascolare (RR 0,91; 0,82-1,00; $p=0,06$) e non ha avuto effetti significativi sulla mortalità da altre cause (RR 0,85; 0,66-1,08; $p=0,2$), determinando una riduzione del 10% della mortalità totale (RR 0,90; 0,82-0,99; $p=0,02$).

Il rischio principale correlato all'aspirina è l'emorragia e, a prescindere da qualsiasi effetto su quella intracranica, l'aspirina aumenta gli eventi emorragici maggiori gastrointestinali ed extracranici di circa la metà nei trial sulla prevenzione primaria (0,10% vs 0,07% per anno; RR 1,54; 1,30-1,82; $p<0,0001$). Il rischio riguarda soprattutto le emorragie non fatali.

Eventi emorragici maggiori sono stati registrati solo in 5 dei 16 trial sulla prevenzione secondaria e quindi la metanalisi potrebbe non essere realistica. Esiste tuttavia un eccesso significativo di rischio emorragico maggiore nei pazienti randomizzati ad aspirina (RR 2,69; 1,25-5,76; $p=0,01$), con una non significativa eterogeneità tra i valori di rischio relativo nei 6 trial sulla prevenzione primaria e nei 5 sulla secondaria.

L'incidenza annuale assoluta di eventi vascolari e di emorragie extracraniche maggiori variava sostanzialmente tra i partecipanti ai trial sulla prevenzione primaria. La regressione di Poisson in 93.918 soggetti senza malattia vascolare nota all'ingresso nei trial sulla prevenzione primaria indica che età, sesso maschile, diabete, abitudine al fumo e pressione arteriosa media si associano ad un aumento del rischio di 2 volte di eventi coronarici maggiori, mentre il colesterolo totale e l'indice di massa corporea sono associati più debolmente agli eventi. I principali fattori di rischio per eventi coronarici sono anche associati agli eventi emorragici, sebbene per la maggior parte le associazioni risultano più deboli per gli eventi emorragici che per quelli occlusivi.

Nei trial sulla prevenzione primaria, la riduzione percentuale di eventi vascolari gravi non dipende significativamente da età e sesso (e l'ipotesi ventilata dai trial sulla prevenzione primaria di una differenziazione tra uomini e donne non è suffragata da quelli sulla prevenzione secondaria), né da abitudine al fumo, pressione arteriosa, colesterolo totale, indice di massa corporea, diabete o rischi previsti di malattia coronarica. In particolare, non c'è un trend significativo negli effetti percentuali dell'aspirina in soggetti a rischio di malattia coronarica stimato come molto basso, basso, moderato ed alto.

Se la riduzione del rischio percentuale in questi sottogruppi è realmente molto simile, la riduzione del rischio assoluto dipenderà soprattutto dal rischio assoluto individuale senza trattamento.

Per quanto riguarda la differenziazione tra uomini e donne, il commento alla metanalisi fa alcune precisazioni: a livello di singoli confronti diversi test per i gli effetti dell'aspirina in uomini e donne risultano significativi, mentre le informazioni sulla prevenzione secondaria sono state ottenute da trial in cui le differenze di effetto dell'aspirina tra i sessi erano virtualmente assenti; infine, i tassi di incidenza di infarto miocardico, stroke ischemico emorragia intracranica e gastrointestinale differiscono tra i sessi, influenzando di conseguenza il bilancio tra benefici e rischi.

È anche possibile che i trial sulla prevenzione primaria possano aver sottostimato i principali effetti sulla mortalità nelle popolazioni esaminate, così come è possibile che in particolari categorie la prevenzione primaria con aspirina possa determinare un chiaro beneficio.

Per massimizzare il beneficio sul rischio nella prevenzione primaria, molte delle attuali linee guida raccomandano l'assunzione di aspirina ai pazienti in cui il rischio di malattia coronarica supera una particolare soglia. Queste linee guida, implicitamente, danno per assunto che il rischio assoluto di emorragia rimanga approssimativamente costante indipendentemente dal rischio di malattia coronarica o dipendente solo dall'età, mentre da questa metanalisi si evince che altri fattori di rischio per la malattia coronarica siano anche fattori di rischio per l'emorragia. Quindi, anche in soggetti con un moderato aumento del rischio di malattia coronarica, l'aggiunta dell'aspirina ad un regime di prevenzione primaria basato sulle statine potrebbe essere caratterizzata da un'equivalenza tra benefici e rischi.

Secondo questa metanalisi, quindi, nella prevenzione primaria, l'aspirina ha un valore non del tutto definito nella riduzione di eventi occlusivi, che deve comunque tener conto anche dell'aumento degli eventi emorragici maggiori.

Conflitto di interesse: non sono stati erogati finanziamenti da ditte farmaceutiche per la stesura di questa metanalisi.

Parole chiave: aspirina, prevenzione primaria e secondaria, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.

Algra A, Greving JP. Aspirin in primary prevention: sex and baseline risk matter. *Lancet* 2009; 373: 1821–2.

Dose di beta-bloccanti, riduzione della frequenza cardiaca e mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca: una metanalisi

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Diversi RCT hanno dimostrato i benefici dei beta-bloccanti nell'insufficienza cardiaca. Tuttavia, non è chiaro se tali vantaggi siano correlati al grado di riduzione della frequenza cardiaca o alla dose somministrata. Ciò è particolarmente importante in quanto gli effetti avversi dei beta-bloccanti sono dose-dipendenti. Sebbene le linee guida raccomandino di aumentare gradualmente la dose di beta-bloccanti fino alla dose target utilizzata negli studi clinici, è stato osservato che solo alcuni pazienti raggiungono tali dosi in ambiti diversi dai centri specializzati.

L'obiettivo di questa metanalisi è stato quello di esaminare l'eterogeneità tra gli studi nei trial condotti su pazienti con insufficienza cardiaca trattati con beta-bloccanti. In particolare è stato valutato se la dose di beta-bloccanti o l'entità della riduzione della frequenza cardiaca potessero giustificare le differenze tra i diversi studi negli effetti del trattamento.

La ricerca bibliografica è stata effettuata su MEDLINE (1966-2008), EMBASE (1980-2008), CINAHL (1982-2008), SIGLE (1980-2008), Web of Science e Cochrane Central Register of Controlled Trials, senza restrizioni di lingua, ma limitandosi ai trial clinici e agli RCT. Inoltre, sono stati inclusi i riferimenti bibliografici degli studi identificati, le metanalisi recenti sui beta-bloccanti impiegati nell'insufficienza cardiaca e le linee guida.

Sono stati selezionati tutti gli studi che riportavano l'effetto dei beta-bloccanti sulla mortalità da tutte le cause in pazienti con insufficienza cardiaca. Sono stati esclusi gli studi pubblicati solo come abstract, che non riportavano dati sulla mortalità, della durata ≤ 1 mese o che hanno arruolato < 50 pazienti.

È stata considerata solo la valutazione degli outcome secondo l'analisi intention-to-treat piuttosto che per-protocol, in modo da evitare i bias derivanti dall'esclusione di pazienti per drop-out, interruzione dello studio o mancata adesione al trattamento.

Su 23 RCT inclusi nella metanalisi, 3 hanno riportato i dati in funzione della dose di beta-bloccanti nei diversi sottogruppi. In assenza di dati sulla frequenza cardiaca, 4 studi sono stati esclusi.

Tutti i trial tranne 2 erano limitati a pazienti con disfunzione sistolica e solo il 4% dei pazienti presentava una funzione sistolica preservata. Due trial hanno arruolato solo pazienti con insufficienza cardiaca non ischemica, mentre in altri 2 sono stati inclusi solo soggetti con cardiomiopatia ischemica; negli altri studi la frequenza di cardiopatia ischemica variava dal 27% al 90%, con una mediana del 59%.

Oltre alla terapia standard per l'insufficienza cardiaca, eccetto i beta-bloccanti, il gruppo di controllo ha ricevuto placebo in tutti i trial tranne che in 2 nei quali venivano somministrati ACE-inibitori. L'uso di ACE-inibitori (mediana 93%) e di digossina (mediana 75%) era elevato.

Il valore medio della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) variava da 0,17 a 0,36 (mediana 0,24) e, in tutti i trial tranne uno, la LVEF media era $< 0,30$. Pochi trial hanno riportato le patologie concomitanti (12-35% dei partecipanti era affetto da fibrillazione atriale e il 12-36% da

diabete mellito). Al basale la maggior parte dei pazienti aveva sintomi di classe III o IV in base alla classificazione NYHA (mediana 54%).

La maggior parte dei trial aveva una durata relativamente breve e solo 6 hanno seguito i pazienti per >12 mesi.

In 15 trial non sono state effettuate analisi per sottogruppi mentre in 8 erano riportate (insufficienza cardiaca ischemica versus non ischemica; classificazione NYHA, età, sesso o etnia; patologie o condizioni concomitanti come diabete, ipertensione, fumo o nefropatia cronica).

Anche se alcuni studi hanno riportato un trend non statisticamente significativo verso un maggiore beneficio sulla sopravvivenza associato a beta-bloccanti in pazienti con LVEF inferiore, tali risultati non erano consistenti.

Su 23 trial, 4 hanno riportato una differenza statisticamente significativa nella mortalità tra pazienti che hanno ricevuto beta-bloccanti vs placebo. Per tutti i 23 trial (19.209 pazienti), l'RR era pari a 0,76 (0,68-0,84; $p=0,09$).

Valutando ogni beta-bloccante separatamente, è stato evidenziato che la scelta del farmaco era associata all'entità del beneficio sulla sopravvivenza. Ad esempio, i pazienti trattati con bucindololo presentavano un beneficio inferiore del 36% (9-69%; $p=0,009$) rispetto al carvedilolo (RR nei confronti contro placebo, rispettivamente, 0,91 vs 0,66; 0,82-1,02 vs 0,51-0,87). Con altri farmaci, non sono state osservate differenze statisticamente significative rispetto al carvedilolo ($p=0,85$ vs metoprololo, 0,68 vs bisoprololo; 0,83 vs atenololo; 0,056 vs nebivololo).

Tuttavia, anche se rispetto al placebo, metoprololo, carvedilolo e bisoprololo erano associati ad una riduzione statisticamente significativa della mortalità, i dati erano inconclusivi per nebivololo e atenololo.

L'associazione tra riduzione della frequenza cardiaca e benefici dovuti al blocco dei recettori beta è stata confermata utilizzando la riduzione della frequenza cardiaca come variabile lineare nella meta-regressione ($p=0,006$) che ha evidenziato che per ogni riduzione della frequenza cardiaca pari a 5 battiti/minuto, il rischio relativo di decesso diminuiva del 18% (6-29%).

Anche considerando alcune variabili (sesso, età, ischemia, LVEF basale, uso di digossina, fibrillazione atriale e dose del beta-bloccante), l'associazione tra grado di riduzione della frequenza cardiaca e beneficio associato ai beta-bloccanti era sovrapponibile, mantenendosi statisticamente significativa ($p\leq 0,025$).

Infine, non è stata osservata una correlazione statisticamente significativa tra dose raggiunta del beta-bloccante e riduzione della mortalità da tutte le cause ($p=0,69$). Il valore di RR per la mortalità era pari a 0,74 (0,64-0,86) nei 15 trial in cui i pazienti stavano ricevendo dosi elevate di beta-bloccanti (50% della dose target di beta-bloccanti raccomandata nelle linee guida) e a 0,78 (0,63-0,96) nei 7 trial in cui i pazienti stavano ricevendo basse dosi di beta-bloccanti. In 1 trial la dose di beta-bloccanti non è stata riportata.

In pazienti con insufficienza cardiaca, i beta-bloccanti hanno ridotto la mortalità di circa il 25%. I benefici associati a carvedilolo, bisoprololo e metoprololo sembravano simili. Non si dispone di dati conclusivi, invece, per atenololo, bucindololo e nebivololo.

La metanalisi ha dimostrato, quindi, che esiste una correlazione di tipo quantitativo tra la riduzione della frequenza cardiaca e i benefici sulla sopravvivenza, e che tale correlazione sembra essere un fattore predittivo degli esiti più importante del dosaggio dei beta-bloccanti.

Questi risultati sono coerenti con quelli dello studio BEAUTIFUL (Fox K et al. *Lancet* 2008; 372: 817-21), che ha riportato un aumento dell'8% della mortalità cardiovascolare e del 16% dei ricoveri

per insufficienza cardiaca per ogni aumento della frequenza cardiaca pari a 5 battiti/minuto in pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro di natura ischemica.

Tuttavia, la metanalisi presenta alcuni limiti. Innanzitutto, la valutazione è stata ristretta alla misurazione di frequenze cardiache a riposo al basale e dopo la fase di aumento graduale della dose di farmaco, poiché questi erano i parametri più spesso riportati. È innegabile che la misurazione della frequenza cardiaca dopo attività fisica o nelle 24 ore avrebbe fornito una valutazione più accurata.

In secondo luogo, poiché la maggior parte di questi trial non ha riportato la causa del decesso, non è stato possibile valutare l'effetto dei beta-bloccanti sulla morte cardiovascolare e in particolare sul rapporto tra morte cardiaca improvvisa e morte da insufficienza cardiaca progressiva.

In terzo luogo, poiché tutti questi trial hanno escluso pazienti con bradicardia al basale e mancando dati su pazienti con fibrillazione atriale o disfunzione diastolica, non si possono trarre conclusioni certe in questi importanti sottogruppi di pazienti.

La metanalisi ha evidenziato che i benefici sulla sopravvivenza determinati dai beta-bloccanti sono stati associati in misura statisticamente significativa all'entità della riduzione della frequenza cardiaca e non alla dose somministrata.

Resta da chiarire se l'aumento graduale della dose, fino al raggiungimento di quella target utilizzata negli studi, aggiunge ulteriori benefici nei casi in cui la riduzione della frequenza cardiaca viene ottenuta a dosi inferiori e se è opportuno superare la dose target quando la riduzione della frequenza cardiaca è minima.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: beta-bloccanti, insufficienza cardiaca, metanalisi.

Riferimento bibliografico

McAlister FA et al. Meta-analysis: β -blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784-94.

Rischi e benefici delle epoetine nel trattamento dell'anemia associata al cancro: una metanalisi

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Nel paziente oncologico l'anemia può essere determinata sia dal tumore che dal trattamento chemioterapico. Considerato che l'anemia cancro-correlata ha un profondo impatto sulla qualità di vita dei pazienti e rappresenta un fattore critico per la loro sopravvivenza, la terapia con agenti stimolanti l'eritropoiesi è stata ampiamente utilizzata in campo oncologico.

Studi recenti hanno evidenziato che le epoetine sono associate a gravi eventi avversi, come il tromboembolismo. Una valutazione dell'efficacia clinica e della sicurezza delle epoetine nel trattamento dell'anemia dei pazienti oncologici potrebbe quindi essere molto utile sia agli operatori sanitari che agli enti che dovrebbero sviluppare procedure di rimborso basate sulle evidenze scientifiche per questi farmaci.

Questa revisione sistematica, effettuata sui dati raccolti dalla *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health*, ha valutato i rischi e i benefici degli agenti stimolanti l'eritropoiesi in pazienti adulti con anemia secondaria alla patologia neoplastica o all'impiego della chemioterapia.

È stata condotta una ricerca elettronica degli articoli pubblicati su MEDLINE (dal 1950 al 22 ottobre 2007) ed EMBASE (dal 1988 al 22 ottobre 2007), di tutte le revisioni EBM (pubblicate fino al 22 ottobre 2007) e dei registri di trial clinici mediante l'uso di termini correlati ad eritropoietina, anemia e cancro. Sono stati inclusi tutti gli RCT a gruppi paralleli (pubblicati e non) che includevano soggetti di età ≥ 18 anni con anemia cancro-correlata ed un numero minimo di 30 partecipanti per ciascun braccio di trattamento. Sono stati considerati gli studi che confrontavano pazienti esposti a epoetine (alfa o beta) o darbepoetina alfa con soggetti non esposti ad alcun trattamento (gruppo controllo), per valutare uno o più outcome clinici, quali mortalità da tutte le cause, eventi cardiovascolari (stroke, infarto miocardico, insufficienza cardiaca o rivascolarizzazione), ricoveri ospedalieri, qualità della vita, ipertensione, trasfusioni, eventi avversi. Sono state incluse le pubblicazioni redatte in lingua inglese, francese, spagnola o cinese.

Sono stati identificati 52 trial (n=12.006) conformi ai criteri di selezione, di cui 42 (n=7356) confrontavano l'uso delle epoetine (alfa o beta) con il non trattamento e 10 (n=4650) l'uso della darbepoetina alfa con il non uso. Quattro trial includevano pazienti oncologici anemici che si dovevano sottoporre ad interventi chirurgici e che avevano ricevuto terapia perioperatoria con agenti stimolanti l'eritropoiesi.

La durata mediana della terapia è risultata pari a 12 settimane (range 2-28), mentre la durata mediana del follow-up era di 12 mesi (range 1-37). Trenta RCT includevano partecipanti con tumori solidi, 10 RCT pazienti con neoplasie ematologiche e 11 trial soggetti con entrambi i tipi di cancro. L'età media dei partecipanti era di 62 anni (range 48-71).

Rispetto al controllo, nel gruppo che ha ricevuto epoetine, la mortalità da tutte le cause durante il trattamento era statisticamente maggiore (RR 1,15; IC 95% 1,03-1,29).

Le stime degli effetti della terapia farmacologica risultavano sovrapponibili quando le analisi venivano stratificate in base al farmaco (RR per epoetina 1,12, 0,97-1,29; RR per darbepoetina 1,22, 1,01-1,47) oppure alla patologia neoplastica (RR per tumori solidi 1,16, 0,99-1,37; RR per tumori ematologici 1,11, 0,77-1,61).

Nell'analisi di meta-regressione, sono state prese in considerazione alcune variabili di potenziale rilevanza, quali durata del trattamento con epoetine, limite superiore dei livelli di emoglobina al momento del reclutamento nello studio, livelli basali di emoglobina, uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi conformemente alle linee guida dell'*American Society of Oncology*, livelli di emoglobina ottenuto dopo il trattamento, tipo di farmaco (epoetina vs darbepoetina) e suo dosaggio settimanale, tipo di cancro, somministrazione di trattamento chemioterapico, età media dei pazienti, percentuale dei soggetti di sesso maschile e indici di qualità degli studi.

Nessuna delle variabili di interesse modificava significativamente l'associazione tra uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi e mortalità da tutte le cause ($p > 0.2$ per tutte le variabili, ad eccezione degli indici di qualità degli studi con $p = 0.13$).

Quattordici RCT (n=3281) hanno confrontato la frequenza di eventi cardiovascolari tra gruppo di trattamento e controllo e 17 RCT (n=3792) hanno valutato la frequenza di ipertensione. Non è stata osservata una variazione nel rischio di insorgenza di questi eventi nei pazienti trattati rispetto ai controlli (RR per eventi cardiovascolari 1,12, 0,83-1,50; RR per ipertensione 1,41, 0,94-2,12).

La qualità della vita è risultata migliorata nel gruppo dei trattati e l'incidenza di trasfusioni è stata ridotta (RR 0,64; 0,56-0,73).

Nel gruppo trattato è stato osservato, tuttavia, un aumento del rischio di eventi trombotici (RR 1,69; 1,27-2,24) e di eventi avversi gravi (RR 1,16; 1,08-1,25).

Gli autori riconoscono alcune limiti della revisione sistematica. Innanzitutto, la qualità metodologica degli studi analizzati era scarsa o moderata. La maggior parte dei trial non specificava

i criteri di somministrazione delle trasfusioni, il che riduceva la validità interna della revisione. Sono stati esclusi gli studi con meno di 30 pazienti per ciascun braccio di trattamento ma, in considerazione del numero complessivo di partecipanti abbastanza cospicuo, ciò sembrerebbe non influire sulle conclusioni finali. Gli effetti clinici degli agenti stimolanti l'eritropoiesi risultano omogenei sulla base dell'analisi di meta-regressione, ma questa tecnica possiede di per sé un basso potere statistico; il rapporto rischio-beneficio delle epoetine può inoltre variare in alcuni sottogruppi di popolazione.

In pazienti oncologici con anemia correlata a cancro, l'uso delle epoetine ha migliorato la qualità della vita e ridotto l'incidenza di trasfusioni. Tuttavia, ha aumentato la mortalità e il rischio di eventi avversi gravi.

Tali evidenze suggeriscono che nei pazienti con anemia correlata a cancro questo tipo di terapia non dovrebbe essere utilizzata di routine come alternativa alle trasfusioni.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti dalla ditta farmaceutica Amgen.

Parole chiave: epoetine, anemia cancro-correlata, metanalisi.

Riferimento bibliografico

Tonelli M et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: E62-E71.

Uso di farmaci inibitori della secrezione acida e rischio di polmonite acquisita in ospedale

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Durante gli ultimi anni, con l'avvento degli inibitori di pompa protonica, l'uso di farmaci inibitori della secrezione acida è aumentato significativamente, in particolare nei pazienti ospedalizzati. Alcuni studi hanno valutato la prevalenza d'uso di questi farmaci ed è stato stimato che tra il 40% e il 70% dei pazienti ospedalizzati li riceve durante il ricovero e nel 50% dei casi si tratta di un trattamento iniziale (*Pham CQ et al. Ann Pharmacother* 2006; 40: 1261-66). Inoltre, circa la metà dei pazienti che iniziano la terapia in ospedale, riceve una prescrizione di questi farmaci alla dimissione.

Poiché non esistono studi che mettano in relazione l'uso di questi farmaci con il rischio di polmonite acquisita in ospedale, l'obiettivo di questo ampio studio prospettico, di coorte, è stato valutare l'associazione tra i farmaci che inibiscono la secrezione acida e la polmonite in pazienti non in ventilazione assistita.

Lo studio, della durata di 4 anni (gennaio 2004 – dicembre 2007) è stato condotto utilizzando i dati estratti da un database gestito da un centro medico di Boston che contiene informazioni specifiche per ciascun paziente correlate ad ogni ricovero registrato durante il periodo di studio, compresi i dati sui farmaci prescritti.

I criteri di inclusione dello studio erano: età ≥ 18 anni, durata del ricovero ≥ 3 giorni. Il limite di 3 giorni è stato scelto considerando che sono necessarie almeno 24 ore di esposizione per attribuire realisticamente la polmonite all'esposizione a farmaci inibitori della secrezione acida e almeno 48 ore di ricovero ospedaliero per classificare la polmonite come acquisita in ospedale.

Per restringere l'analisi ai pazienti non in ventilazione sono stati esclusi dallo studio i pazienti ricoverati in terapia intensiva.

L'outcome primario era la polmonite acquisita in comunità definita dal codice di dimissione ICD9-CM (*International Classification of Disease, Ninth Revision, Clinical Modification*) per le polmoniti batteriche classificate come diagnosi secondaria alla dimissione.

L'outcome secondario comprendeva sottocategorie di polmonite acquisita in ospedale: polmonite aspirata e non aspirata definita anche mediante specifici codici ICD9-CM.

Inoltre, è stata condotta un'analisi per sottogruppi, allo scopo di valutare l'effetto indipendente di ciascuna classe di farmaci (inibitori di pompa protonica e antagonisti del recettore H₂) sull'outcome primario.

La coorte finale comprendeva 63.878 ricoveri. Queste ospedalizzazioni sono state registrate per 42.093 pazienti singoli, il che indicava ricoveri ripetuti compresi tra 1 a 61 per paziente durante il periodo dello studio. L'età media della coorte era di 54 anni e il 37% del campione era di sesso maschile.

Gli inibitori della secrezione acida sono stati somministrati nel 52% dei ricoveri. In questo gruppo, l'83% ha ricevuto inibitori di pompa protonica e il 23% anti-H₂; alcuni pazienti sono stati esposti ad entrambe le classi terapeutiche. La maggior parte di questi farmaci è stata somministrata entro 48 ore dal ricovero (89%) e il 94% dei soggetti ha ricevuto una prescrizione all'atto delle dimissioni.

L'outcome primario ossia la polmonite acquisita in ospedale si è verificato nel 3.5% dei ricoveri (n=2219). Il corrispondente tasso di incidenza è risultato maggiore nel gruppo esposto ad inibitori della secrezione acida rispetto a quello non esposto (4.9% vs 2.0%; odds ratio [OR] 2.6; 95% CI 2.3–2.8).

Dopo aggiustamento per potenziali fattori di confondimento, l'OR della polmonite acquisita in comunità nel gruppo degli esposti ad inibitori della secrezione acida era 1.3 (95% CI 1.1-1.4).

L'associazione risultava significativa per gli inibitori di pompa protonica (OR 1.3, 1.1 – 1.4) ma non per gli anti-H₂ (OR 1.2; 0.98 – 1.4).

Lo studio presenta alcuni limiti quali possibile assenza del codice ICD9 della diagnosi alla dimissione nel caso in cui il ricovero ha avuto inizio verso la fine del periodo di studio, difficoltà di interpretazione delle codifiche, mancanza di informazioni sull'associazione temporale tra assunzione del farmaco e data di diagnosi della polmonite acquisita in ospedale, difficoltà di misurazione dei fattori confondenti.

Lo studio ha mostrato che gli inibitori della secrezione acida sono stati associati ad un incremento del rischio del 30% di sviluppare polmonite acquisita in ospedale e questo esito è risultato significativo per gli inibitori di pompa protonica. L'associazione tra uso di questa classe di farmaci e rischio di polmonite è risultato maggiore per la polmonite aspirata rispetto alla non aspirata ed era significativa per gli inibitori di pompa protonica ma non per gli antagonisti del recettore H₂.

Tali risultati sono interessanti se interpretati alla luce dei dati di letteratura sempre più numerosi che suggeriscono un'associazione tra uso di farmaci inibitori della secrezione acida e polmonite.

Sono necessarie ulteriori valutazioni relative alle pratiche di prescrizione di questi farmaci in pazienti ospedalizzati.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: inibitori della secrezione acida, polmonite acquisita in ospedale, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Shoshana J et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital acquired pneumonia. JAMA 2009; 301: 2120-28.

Integrazione con folato prima del concepimento e rischio di parto pretermine spontaneo: uno studio di coorte

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

La nascita pretermine è la causa principale di mortalità neonatale e di morbidità a breve o a lungo termine. Diversi studi hanno dimostrato l'associazione tra basse concentrazioni plasmatiche di folato in gravidanza e parto pretermine. Dagli studi osservazionali emerge come le donne che hanno partorito prima del termine della gravidanza presentavano una minore concentrazione di folato nel plasma o nei globuli rossi. Dai trial interventistici, invece, emergono dati poco conclusivi. L'integrazione di acido folico durante la gravidanza ha determinato una maggiore durata della gravidanza in alcuni ma non in tutti gli studi.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di testare l'ipotesi che la supplementazione di folato prima del concepimento sia associata ad una riduzione del rischio di parto pretermine spontaneo.

È stata effettuata un'analisi secondaria su una coorte di 34.480 gravidanze non gemellari precedentemente descritte in uno studio prospettico di coorte (*Malone FD et al. N Engl J Med 2005; 353: 2001-11*), che hanno partorito tra la 20a e la 42a settimana.

I criteri di inclusione comprendevano: età materna ≥ 16 anni, singolo feto vivo e la misura CRL (Crown Rump Length-lunghezza del feto dal capo al sacro) relativa ad un'età gestazionale compresa tra la decima settimana e 3 giorni e tra la tredicesima settimana e 6 giorni. Sono state escluse le donne sottoposte alla valutazione per la traslucenza nucale e o con diagnosi di anencefalia del feto.

La durata della supplementazione di acido folico con o senza multivitaminici relativa al primo trimestre di gravidanza, è stata autoriportata dalle donne stesse al momento dell'arruolamento; il follow-up si è prolungato fino al momento del parto.

La durata della gravidanza è stata stimata in base all'esame ecografico del primo trimestre. Il parto pretermine spontaneo era definito come la durata della gravidanza compresa tra la 20a e 36a settimana e 6 giorni senza complicazioni.

La durata naturale della gravidanza è stata definita come l'età gestazionale al momento del parto in gravidanze senza complicazioni mediche od ostetriche che avrebbero potuto rappresentare un motivo per il parto.

L'associazione tra integrazione pre-concepimento di folato e rischio di parto pretermine spontaneo è stata valutata usando un'analisi di sopravvivenza.

Sul totale delle 34.480 donne, 6.777 (19,6%) hanno assunto integratori di acido folico prima del concepimento per una durata pari a ≥ 1 anno, 12.444 (36,1%) per < 1 anno e 15.259 (44,3%) non hanno assunto nessun integratore di folato.

Un totale di 2660 donne (7,7%) hanno partorito prematuramente prima della 37a settimana, e 473 (1,4%) prima della 32a. Il parto spontaneo pretermine è avvenuto in 1658 donne (4,8%) prima della 37a settimana e in 160 (0,5%) prima del 32a settimana.

L'integrazione pre-concepimento con folato non è stata associata ad un aumento significativo del rischio di parto pretermine spontaneo oltre la 32a settimana. L'associazione tra un'integrazione < 1 anno e il rischio di parto pretermine non è risultata significativa dopo aggiustamento per le caratteristiche materne. Tuttavia, il rischio si è ridotto in proporzione alla durata dell'integrazione ed è stato più basso nelle donne con integrazione ≥ 1 anno.

L'effetto protettivo della supplementazione di acido folico è diminuito con l'avanzamento dell'età gestazionale.

Rispetto alla mancanza di integrazione con folato, la sua presenza per un periodo ≥ 1 anno è stata associata ad una riduzione del 70% del rischio di parto pretermine spontaneo tra la 20a e la 28a settimana (41 [0,27%] vs 4 [0,04%] parti pretermine, rispettivamente; HR 0,22; IC 95% 0,08-0,61; $p=0,004$) e ad una riduzione del 50% del rischio di parto pretermine spontaneo tra la 28a e la 32a settimana (58 [0,38%] vs 12 [0,18%] parti pretermine, rispettivamente; HR 0,45; IC 95% 0,24-0,83; $p=0,010$).

Aggiustamenti per le caratteristiche materne (età, etnia, indice di massa corporea, educazione, stato civile, abitudine al fumo, parità e precedenti parti pretermine) non hanno avuto effetti sostanziali sull'associazione tra integrazione di folato per un periodo ≥ 1 anno e parto pretermine spontaneo tra la 20a e la 28a settimana e tra la 28a e la 32a settimana (HR aggiustato 0,31; IC 95% 0,11-0,90; $p=0,031$ e $0,53$; $0,28-0,99$; $p = 0,046$, rispettivamente).

Non sono state rilevate associazioni significative con altre complicanze delle gravidanze (preeclampsia e distacco tempestivo della placenta-placental abruption) esaminate dopo aggiustamento per le caratteristiche materne.

Lo studio ha dimostrato che la supplementazione pre-concepimento di acido folico per ≥ 1 anno è associata alla diminuzione del rischio di nascita spontanea pretermine pari a oltre il 70% prima della 28esima settimana e del 50% tra la 28esima e 32esima settimana.

Tra i limiti dello studio gli autori riportano: la possibilità che i fattori confondenti non siano stati conteggiati; la non associazione tra l'uso di folati prima del concepimento e il rischio di altre complicazioni della gravidanza; l'uso dei folati in combinazione con altri micronutrienti come potenziale fattore confondente dei risultati; il fatto che i dati relativi alla supplementazione pre-concepimento derivino da un test di autovalutazione compilato dalle donne nel primo trimestre di gravidanza.

Questi risultati, nonostante i loro limiti, hanno fornito ulteriori informazioni sull'integrazione pre-concepimento di acido folico nella prevenzione della nascita spontanea pretermine.

Parole chiave: supplementazioni di folato in gravidanza, parto-pretermine, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Bukowski R et al. Type preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. Plos Medicine 2009; 6: e1000061.

Trattamento con gomme da masticare alla nicotina prima dell'interruzione del consumo di sigaretta: un trial randomizzato

A cura delle Dott.sse Lorenza Rattazzi e Arianna Carolina Rosa

L'obiettivo dello studio, randomizzato in aperto, condotto in Svizzera tra il Novembre 2005 ed il Gennaio 2007, era verificare se iniziare il trattamento con gomme da masticare alla nicotina 4 settimane prima della data di sospensione dal fumo potesse migliorare la percentuale di astinenza rispetto ad un trattamento iniziato il giorno dell'interruzione del consumo di sigaretta.

Lo studio era basato su 3 ipotesi: 1) iniziare il trattamento prima della sospensione dal fumo potrebbe favorire la graduale riduzione del consumo giornaliero di sigarette e quindi rendere più facile l'interruzione completa; 2) l'abitudine al gusto penetrante e speziato delle gomme da masticare a base di nicotina potrebbe portare ad un loro maggiore consumo nei primi giorni di sospensione riducendo la severità della sintomatologia correlata; 3) iniziare il trattamento prima della sospensione dal fumo potrebbe rompere il legame tra l'atto del fumare e la gratificazione da nicotina rendendo le sigarette meno gratificanti.

Sono stati arruolati (attraverso il sito internet <http://www.stop-tobac.ch>) 314 medici di base (età media di 43 anni) che fumavano almeno 15 sigarette/die (in media 23,7 sigarette/die) con l'impegno di smettere di fumare in una precisa data nei due mesi successivi l'arruolamento e di usare almeno 10 gomme da masticare di nicotina/die nel periodo prestabilito dallo studio. Criteri di esclusione sono stati: gravidanza in corso o pianificata, allattamento, angina pectoris instabile, infarto del miocardio o ictus negli ultimi 3 mesi.

I partecipanti sono stati quindi randomizzati ad assumere nicotina sotto forma di gomma da masticare (4 mg per unità posologica; 10 unità/die) nelle 4 settimane antecedenti e nelle 8 successive la data di sospensione dal fumo con l'indicazione di dimezzare il consumo di sigarette prima della completa sospensione (gruppo pre-sospensione; n=154) o nelle 8 settimane successive alla data di sospensione dal fumo con l'indicazione di una interruzione drastica del consumo di sigarette (gruppo trattamento usuale; n=160).

Il farmaco, accompagnato dalle istruzioni d'uso, è stato loro inviato per posta evitando contatti diretti al fine di valutarne l'efficacia in un contesto di automedicazione (*). Ai partecipanti è stato sottoposto un questionario: al momento dell'arruolamento; 3 giorni dopo la data di sospensione, momento in cui la sintomatologia da astinenza è maggiore (percentuale di partecipazione: 96,5%); dopo 8 settimane dalla data di sospensione (fine del trattamento; percentuale di partecipazione: 94,6%) e dopo 12 mesi dalla data di sospensione stessa (percentuale di partecipazione: 88,2%).

I risultati sono stati espressi come percentuali di astinenza riportate dagli stessi pazienti (nessuna boccata di sigaretta nelle 4 settimane precedenti) e astinenza dal fumo verificata biochimicamente (cotinina + monossido di carbonio) dopo 12 mesi.

I due gruppi, omogenei per caratteristiche demografiche ed anamnestiche, hanno presentato percentuali di partecipazione simili.

Dopo 8 settimane dalla data di sospensione dal fumo, il 41,6% dei partecipanti nel gruppo pre-sospensione e il 44,4% in quello trattamento usuale ha riportato astinenza ($p=0,61$) ma la metà di questi ha avuto una ricaduta all'ultimo follow-up.

Al follow-up di 12 mesi le percentuali di astinenza verificata biochimicamente sono state rispettivamente del 20,8% e 19,4% ($p=0,76$).

Delle 3 ipotesi postulate, solo la prima è stata pienamente verificata: il consumo giornaliero di sigarette nella settimana precedente la data di sospensione è stata più bassa nel gruppo pre-sospensione (12,4 vs 21,3 sigarette/die, $p<0,001$). La percentuale di consumatori di gomme da masticare (92,5% vs 86,9%; $p=0,21$), così come il numero giornaliero di gomme consumate (9,2 gomme/die; $p=0,90$), è stato simile nei due gruppi. Novantadue partecipanti hanno continuato a fumare dopo la data di interruzione prestabilita.

In seguito all'interruzione del fumo è stato riscontrato, dopo 12 mesi, un aumento di peso pari a 3,8 kg nei partecipanti che hanno smesso di fumare vs 0,9 kg in quelli che non hanno smesso.

Una stessa percentuale di soggetti tra i due gruppi ha dichiarato di aver consultato un medico prima di smettere di fumare (11,6% nel gruppo pre-sospensione vs 12,5% in quello trattamento usuale; $p=0,12$), ha visitato il sito web <http://www.stop-tobac.ch> (26,2% nel gruppo pre-sospensione vs 35,1% in quello trattamento usuale; $p=0,12$) o ha chiamato il numero telefonico di assistenza (0,9 vs 2,5; $p=0,33$). L'uso di bupropione è stato riportato da 3 soggetti ogni 5.

Dopo 12 mesi il 9,2% dei partecipanti, indistintamente dal gruppo di appartenenza, utilizzava quotidianamente le gomme da masticare alla nicotina con una media di 5 gomme/die.

In conclusione, iniziare il trattamento con gomme da masticare alla nicotina 4 settimane prima

della data di sospensione dal fumo non è risultato più efficace nel migliorare la percentuale di astinenza rispetto ad iniziare il trattamento il giorno stesso della sospensione.

Gli autori affermano che, visto il largo uso della terapia nicotinic per cercare di smettere di fumare (1 fumatore su 4) sarebbe necessario studiare nuove strategie per aumentarne l'efficacia.

(* in Italia le tavolette da masticare di nicotina sono dispensate come OTC.

Parole chiave: nicotina, sospensione del fumo, RCT in aperto.

Riferimento bibliografico

Etter JF et al. Nicotine gum treatment before smoking cessation. Arch Intern Med 2009; 169: 1028-34.

Efficacia clinica della ciprofloxacina per via endovenosa in pazienti con infezione al tratto biliare un RCT di confronto con carbapenemi

A cura della Dott.ssa Daniela Carli

Le infezioni del tratto biliare spesso evolvono in sepsi; una diagnosi precoce, il posizionamento di un drenaggio chirurgico ed una tempestiva terapia antibiotica sono elementi fondamentali per un trattamento efficace.

Ciprofloxacina per via endovenosa è stata utilizzata in Giappone per più di 6 anni. Questo trattamento si è rivelato efficace sia come primo approccio terapeutico nelle infezioni gravi che come seconda scelta in caso di insuccesso della terapia con cefalosporine e carbapenemi.

L'obiettivo di questo RCT era stabilire l'efficacia terapeutica della ciprofloxacina endovena, utilizzando come controllo imipenem/cilastatina.

Lo studio ha arruolato 114 pazienti randomizzati a ciprofloxacina ev 300 mg ogni 12 ore oppure imipenem/cilastatina 500 mg ogni 12 ore. Entrambi i farmaci sono stati somministrati per via endovenosa per 3 giorni, e in caso di miglioramento clinico la terapia poteva essere completata o proseguita per un massimo di 7 giorni, a discrezione dello sperimentatore. Se, al contrario non si osservava un miglioramento, si poteva associare un altro antibiotico o cambiare approccio terapeutico.

I criteri di esclusione erano un pregresso trattamento con fluorochinoloni o carbapenemi, un'anamnesi positiva per gravi patologie concomitanti, grave compromissione cardiaca, renale o epatica (con la sola esclusione per la colangite), epilessia, allergia o reazioni avverse a fluorochinoloni o carbapenemi, gravidanza o presunta tale, allattamento.

Non era consentito l'utilizzo concomitante di ketoprofene e sodio valproato. A tre giorni dall'inizio della terapia non era più possibile il cambio di terapia antibiotica né l'aggiunta di un altro antibiotico, antimicotico, o formulazioni di immunoglobuline umane. Non era consentito l'uso o le variazioni nel dosaggio di FANS, steroidi, immunosoppressori, antineoplastici, inibitori dell'elastasi. Durante le indagini endoscopiche con mezzo di contrasto non era consentito l'utilizzo di aminoglicosidi.

Rilievi clinici sulla sintomatologia sono stati effettuati prima dell'inizio della terapia, dopo 24 ore (giorno 2), dopo 72 ore (giorno 4) ed al termine del trattamento. Sono stati valutati i parametri vitali, la pentade di Reynolds (dolore all'ipocondrio destro, febbre con brivido, ittero, confusione mentale e stato di shock), l'esame obiettivo addominale, gli esami di laboratorio (conta dei leucociti, proteina C reattiva, tempo di protrombina e bilirubina).

Un altro parametro considerato è stata la comparsa di sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) ossia la comparsa di ≥ 2 dei seguenti sintomi: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frequenza cardiaca >90 batt/min, frequenza respiratoria >20 atti/min o $\text{PCO}_2 <32\text{mmHg}$, conta leucocitaria $>12000/\text{mm}^3$ o $<4000/\text{mm}^3$ oppure la presenza di $>10\%$ di neutrofili immaturi.

Per l'esame colturale il campione di bile è stato prelevato dal drenaggio prima dell'inizio della terapia antibiotica.

La terapia è stata definita efficace in caso di miglioramento clinico in 4 giorni, inefficace in caso di peggioramento o stazionarietà dopo 4 giorni dall'inizio della terapia oppure non valutabile.

È stata anche presa in considerazione l'efficacia batteriologica valutata come eradicazione o meno degli agenti eziologici.

I risultati dello studio sono stati valutati in termini di non inferiorità tra i due regimi terapeutici. La non inferiorità di ciprofloxacina rispetto a imipenem/cilastatina veniva dimostrata se il limite inferiore del CI 90% era maggiore di -15%.

I risultati dello studio hanno evidenziato la non inferiorità di ciprofloxacina rispetto a imipenem/cilastatina (90% CI 5,56%; da -0,26 a 13,95%).

Non sono state osservate differenze tra i due trattamenti per i parametri vitali, pentade di Reynolds, reperti addominali ed indagini di laboratorio.

Per quanto attiene all'efficacia batteriologica, i tassi di risposta totali sono stati 51,7% tra i pazienti randomizzati a ciprofloxacina versus il 50% con imipenem/cilastatina.

Gli eventi avversi sono verificati nel 5,4% dei trattati con ciprofloxacina vs il 5,2% con imipenem/cilastatina. Non sono state segnalate reazioni avverse gravi o non note in nessuno dei due gruppi. Le reazioni avverse riportate nel gruppo ciprofloxacina sono state eruzione cutanea, disturbi renali e cefalea con torpore alle estremità superiori mentre tra i trattati con imipenem/cilastatina eruzione cutanea e colite pseudomembranosa.

Parole chiave: ciprofloxacina, carbapenemi, infezioni del tratto biliare.

Riferimento bibliografico

Tazuma S et al. Clinical efficacy of intravenous ciprofloxacin in patients with biliary tract infection: a randomized controlled trial with carbapenem as comparator. J Gastroenterol. 2009; DOI 10.1007/s00535-009-0067-1.

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF 2009.

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

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

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

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO
della 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 Daniela Carli (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Lorenza Rattazzi (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: sif@unito.it

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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