

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

**Uso dei diuretici dell'ansa e fratture in donne in postmenopausa: evidenze dal Women's Health Initiative**

**This is the author's manuscript**

*Original Citation:*

*Availability:*

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/129864> 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 30 del 15.02.2009

---

**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

- **Efficacia delle statine nell'ipercolesterolemia familiare: uno studio di coorte a lungo termine**
- **Batteri antibiotico-resistenti nel 21° secolo: una "super" sfida clinica**
- **Escitalopram nei pazienti anziani con disordine di ansia generalizzata: un RCT**
- **Efficacia comparativa e tollerabilità di 12 antidepressivi di nuova generazione: i risultati di una multiple-treatments metanalisi**
- **Trattamento della fibromialgia con antidepressivi: una metanalisi**
- **Prednisolone per via orale in bambini di età pre-scolare con asma indotto da infezioni virali**
- **Uso preventivo di fluticasone ad alte dosi nell'asma indotto da infezioni virali nei bambini di età pre-scolare**
- **Un intervento per migliorare l'attività di segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaci da parte dei medici ospedalieri**
- **Uso dei diuretici dell'ansa e fratture in donne in postmenopausa: evidenze dal *Women's Health Initiative***
- **Uso di aspirina, altri antinfiammatori non-steroidi, paracetamolo e rischio di cancro al seno in donne in premenopausa nel Nurses' Health Study II**
- ***Dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): follow-up a lungo termine di un trial randomizzato e controllato versus placebo***

## Efficacia delle statine nell'ipercolesterolemia familiare: uno studio di coorte a lungo termine

A cura del Dott. Francesco Salvo

Da quando le statine sono state commercializzate, non è stato effettuato nessun trial clinico versus placebo nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare, in quanto considerato non etico. In questo studio è stato analizzato l'effetto delle statine sul rischio di sviluppare coronaropatie nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare.

Tra il 1989 ed il 2002 sono stati reclutati 2400 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare provenienti da 27 centri olandesi, già precedentemente valutati (*Jansen AC et al. J Intern Med 2004;256:482-90*). In particolare, sono stati analizzati i dati dei pazienti arruolati a partire dal 1 Gennaio 1990, data in cui è stata commercializzata in Olanda la prima statina (simvastatina).

Sono stati esclusi i pazienti con una precedente diagnosi di coronaropatia, con l'obiettivo di avvicinarsi il più possibile ad un trial clinico in prevenzione primaria. È stata inoltre valutata la concentrazione serica di lipidi in pazienti che non assumevano ipolipemizzanti da almeno 6 settimane, ed i livelli di LDL sono stati calcolati applicando la formula di Friedwald (*Friedwald W, et al. Clin Chem 1972;18:499-502*). Il rischio di infarto del miocardio è stato calcolato confrontando i pazienti con più di 55 anni con una popolazione del Rotterdam Study (*Hofman A et al. Eur J Epidemiol 1991;7:403-22.*), in pazienti *matched* ad hoc per età e sesso.

Le coronaropatie identificate come outcome principale sono state: infarto del miocardio (con sintomi classici per più di 15 min o tipiche anomalie elettrocardiografiche o aumento degli enzimi cardiaci >2 volte i limiti superiori alla norma), angioplastica o bypass coronarico. L'angina non è stata considerata un outcome principale, dal momento che nel Rotterdam Study non erano disponibili tali dati. I pazienti con precedenti eventi coronarici sono stati esclusi.

Dei 2400 pazienti disponibili per lo studio dal 1990, 254 sono stati esclusi per la presenza di coronaropatie ed altri 188 perché i dati erano incompleti. Dei 1950 pazienti rimasti, 413 assumevano statine all'inizio dello studio mentre 1294 hanno cominciato ad assumerle durante il follow-up.

I pazienti sono stati seguiti per 8,5 anni in media (DS, deviazione standard 3,1 anni). Tra i 7473 pazienti/anno che assumevano statine e i 9319 pazienti/anno che non le assumevano, 408 hanno manifestato un primo evento coronarico; di questi, 161 erano in trattamento con statine per un periodo medio di 3,4 anni (mediana 2,7 anni, range 1 mese – 11,6 anni).

La maggior parte dei pazienti (n=1167) era in trattamento con simvastatina alla dose media di 33 mg/die (DS 20 mg), con una riduzione media del 44% (DS 16%) di colesterolo LDL rispetto al periodo di non trattamento. Altri 211 pazienti erano in trattamento con atorvastatina alla dose media di 49 mg/die (DS 20 mg), con una riduzione media del 49% (DS 15%) di colesterolo LDL. Pravastatina e fluvastatina erano le statine meno utilizzate.

Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare, il rischio assoluto di manifestare un evento coronarico è risultato di 11/1000 anni-persona nei pazienti trattati con statine e di 119/1000 anni-persona nei non trattati. Tra i soggetti non trattati, i nuovi eventi coronarici si sono manifestati più precocemente (48,6 vs 50,9 anni, p=0.05). Inoltre, il gruppo trattato mostrava nel tempo una riduzione significativa degli eventi coronarici (p<0,001).

Dopo un aggiustamento per età e sesso, si è assistito ad una riduzione del 76% del rischio di manifestare un evento coronarico (HR 0.24, IC 95% CI 0.18-0.30, p<0,001) nei pazienti trattati rispetto ai non trattati. Aggiustamenti ulteriori per variabili quali fumo, livelli basali di colesterolo LDL ed HDL, diabete ed ipertensione risultavano in una riduzione del rischio dell'82% (HR 0.21, 0.13-0.25, p<0,001).

Come pronosticabile, le donne avevano un rischio 2.5 volte inferiore di sviluppare una coronaropatia rispetto agli uomini. Limitando l'analisi alle sole donne, la riduzione del rischio era del 79% rispetto alle donne non trattate (HR 0.18, 0.13-0.34,  $p < 0.001$ ). Negli uomini la riduzione del rischio era dell'83% (HR 0.17, 0.11-0.26).

I fattori di rischio per coronaropatia (fumo, ipertensione, diabete, livelli elevati di LDL) erano ovviamente più frequenti nei pazienti con eventi coronarici. Una sottoanalisi per questi gruppi ha suggerito che non esistevano differenze di efficacia tra le statine in questi soggetti. La numerosità del campione era comunque troppo esigua per poter trarre delle conclusioni significative.

I pazienti >55 anni con infarto del miocardio ( $n=261$ , 64 uomini) sono stati confrontati con 1975 infartuati ricavati dal Rotterdam Study, *matchati* per età e sesso. Il rischio assoluto dei pazienti della coorte in oggetto era di 6.7/1000 anni-persona nei pazienti trattati, di 60.5/1000 anni-persona nei soggetti non trattati e di 4.1/1000 anni-persona nel Rotterdam Study. Il periodo di tempo tra l'inizio del trattamento e l'insorgenza dell'evento coronarico (event-free survival) non differiva in maniera significativa nei pazienti trattati con statine rispetto a quello del Rotterdam Study ( $p=0.07$ ).

Dopo aver aggiustato questi risultati per età e sesso, il rischio di infarto del miocardio della coorte in oggetto era più alto di quello del Rotterdam Study, ma in maniera non significativa (HR 1.44, 0.80-2.60), mentre il rischio di infarto nei soggetti non trattati superava di 8.7 volte quello riportato dal Rotterdam Study (HR 8.69, 4.77-15.82).

Questo studio mostra una riduzione dell'80% del rischio di manifestare un evento coronarico nei pazienti con ipercolesterolemia familiare trattati con dosi relativamente modeste di statine rispetto ai non trattati, senza una differenza significativa della riduzione del rischio fra uomini e donne. Inoltre, i dati dello studio mostrano come nei soggetti >55 anni trattati con statine il rischio di infarto del miocardio sia sovrapponibile a quello della popolazione generale.

Tra i limiti dello studio gli autori sottolineano la mancanza di randomizzazione dei pazienti. Inoltre, i pazienti che hanno iniziato il trattamento dopo il 1990 potrebbero rappresentare un sottogruppo di soggetti a maggior rischio; potrebbero cioè essere stati selezionati perché si temeva una più rapida progressione del loro stato patologico. Comunque, alla luce dei dati prodotti, sembra inverosimile aver sottostimato una riduzione del rischio in questi pazienti. L'approccio utilizzato dagli autori potrebbe aver sovrastimato l'effetto dei farmaci, dal momento che lo studio non è controllato con placebo. Inoltre, i pazienti potrebbero aver cambiato il loro stile di vita in coincidenza con l'inizio del trattamento, anche se i dati sui fumatori sembrano non suggerirlo.

Nella discussione dello studio, vengono enfatizzati alcuni punti cruciali. In primo luogo, le dosi utilizzate dai pazienti erano più basse di quelle raccomandate (80 mg sia per atorvastatina che simvastatina) (Abramson J, Wright JM. *Lancet* 2007;369:168-9). Di contro, questi risultati non possono essere applicati anche in prevenzione secondaria, appunto per l'esclusione dallo studio dei pazienti con precedenti eventi coronarici. In secondo luogo, al contrario di ciò che raccomanda l'American Academy of Pediatrics, si rileva che il trattamento aggressivo con statine non sembra necessario nei giovani adolescenti (Daniels SR et al. *Pediatrics* 2008; 122: 198-208).

Gli autori concludono che le statine, a dosi ancora minori di quelle comunemente raccomandate, determinano un'impressionante riduzione del rischio di coronaropatie in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare. Raccomandano dunque di iniziare immediatamente il trattamento con statine subito dopo la diagnosi di ipercolesterolemia familiare, dal momento che il trattamento riduce il rischio di avere un evento coronarico, portandolo a livelli sovrapponibili a quelli della popolazione generale.

L'editoriale di accompagnamento allo studio, richiama l'attenzione sui risultati dello studio, in particolare rispetto alla dosi utilizzate ed al punto riguardante i pazienti pediatrici. Per quel che

riguarda le dosi, il raggiungimento di una riduzione del 44% dei livelli di colesterolo LDL con soli 33 mg/die di simvastatina è in contrasto con i risultati di una recente metanalisi che mostra come la massima dose/die in commercio di simvastatina (80 mg/die) utilizzata a breve termine causi una riduzione del 42% del colesterolo LDL (Law M et al. *BMJ* 2003; 326: 1423-9). Dal momento che la curva dose-risposta nell'ipercolesterolemia familiare è simile a quella dei soggetti non affetti (Mol MJTH et al. *Lancet* 1986; i: 936-9), lo studio sembra sottostimare le dosi di statine utilizzate, forse a causa di un aumento progressivo del dosaggio nel corso del follow-up di 8,5 anni o a causa dello switch verso statine più potenti per cui è richiesto un dosaggio più contenuto.

Per quel che riguarda i pazienti pediatrici, l'editoriale tiene a sottolineare che il trattamento resta comunque quasi certamente efficace nella tarda adolescenza e che una terapia più precoce dovrebbe essere presa in considerazione in base alle caratteristiche cliniche del singolo paziente.

In conclusione, quindi, le statine sono efficaci in prevenzione primaria nei soggetti con ipercolesterolemia familiare ma, dalle evidenze attualmente disponibili, il livello di colesterolo deve essere ridotto di almeno il 50% rispetto ai valori iniziali.

**Conflitto di interesse:** due autori hanno ricevuto fondi da industrie farmaceutiche, ma non per questo studio.

**Parole chiave:** statine, prevenzione primaria, studio di coorte.

#### Riferimenti bibliografici

Versmissen J et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2423 doi:10.1136/bmj.a2423.

Statins and familial hypercholesterolaemia LDL cholesterol should be lowered by at least 50% from baseline. *BMJ* 2008;337:a3041 doi: 10.1136/bmj.a3041.

### Batteri antibiotico-resistenti nel 21° secolo: una “super” sfida clinica

A cura delle Dott.sse Elisa Benetti e Arianna Carolina Rosa

Gli autori di questo *Perspective* pubblicato sul *N Engl J Med*, affermano che a 66 anni dalla scoperta della penicillina la comparsa di infezioni da batteri multi-resistenti realizza una situazione simile a quella dell'era pre-antibiotica, a causa della mancanza di un adeguato strumento terapeutico: non esiste la “pallottola magica”. Tra i gram-positivi lo *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e l'*Enterococcus faecium*, ad es. vancomicina-resistente (VRE), rappresentano le più grandi sfide terapeutiche.

Lo *S. aureus* ha sviluppato velocemente resistenza nei confronti dei  $\beta$ -lattamici e, dal 2003, più del 50% dei ceppi isolati negli ospedali USA sono MRSA. Questi ultimi hanno acquisito resistenza anche nei confronti dei glicopeptidi e, in particolare, della vancomicina, a causa di un processo evolutivo del batterio che, a partire dall'ispessimento della parete cellulare (resistenza di basso livello), ha portato allo sviluppo di *S. aureus* con resistenza intermedia alla vancomicina (VISA) e quindi di ceppi ad alto livello di resistenza (*S. aureus* vancomicina-resistente, o VRSA) per l'acquisizione del gruppo genico del *vanA*. Da un lato, ciò ha portato alla necessità di nuovi test di screening per i VISA, di difficile identificazione da parte dei laboratori clinici e, dall'altro, a mettere in discussione l'utilità della vancomicina nel trattamento di infezioni gravi da MRSA. Inoltre, i VRSA pongono il problema della resistenza multipla a farmaci quali clindamicina, aminoglicosidi, trimetoprim-sulfametossazolo, rifampicina e fluorochinoloni.

Gli autori sottolineano come il problema delle infezioni da MRSA non sia solo ospedaliero, rappresenta infatti la causa principale di infezioni della pelle e dei tessuti molli acquisite in comunità. Questi MRSA causano frequentemente gravi infezioni simili a morsi di ragno, fascite necrotizzante grave, polmoniti e producono tossine come la leucocidina di Panton-Valentine e

peptidi citolitici. Un singolo clone, l'USA300, è ritenuto responsabile delle maggiori infezioni da MRSA acquisite in comunità negli USA. Sebbene questo sia comunemente suscettibile ad antibiotici orali quali clindamicina, fluorochinoloni, trimetropim-sulfametossazolo, tetracicline e rifampicina, stanno emergendo alcuni ceppi con resistenza multipla.

Gli enterococchi, la terza causa al mondo di endocardite infettiva, pur essendo meno virulenti degli MRSA hanno a lungo rappresentato problemi terapeutici, inizialmente a causa della loro tolleranza alla penicillina e alla vancomicina (che li inibisce ma non li uccide). L'effetto della tolleranza alla penicillina sugli outcome terapeutici è emerso a partire dalla fine degli anni '40, quando la terapia combinata penicillina + aminoglicoside per il trattamento dell'endocardite infettiva è diventata routine. Inoltre, negli anni, è aumentata la resistenza verso tutti gli aminoglicosidi così che l'attività sinergica e battericida della combinazione di un agente attivo sulla parete cellulare e un aminoglicoside non è più efficace contro alcuni enterococchi isolati nell'endocardite. Più preoccupante è l'aumento dell'incidenza di infezioni da *E. faecium*, dal momento che la maggioranza dell'*E. faecium* isolato nelle Unità di Terapia Intensiva è resistente alla vancomicina (>90% di VRE isolati negli USA sono *E. faecium*) e all'ampicillina (circa il 100% degli isolati sono resistenti). Inoltre, alcuni ceppi hanno sviluppato resistenza agli antibiotici più nuovi.

L'emergere di *E. faecium* con resistenza multipla si correla alla predominanza nel mondo di un solo lignaggio genetico; membri di questo lignaggio hanno acquisito determinanti che sembrano aumentare la loro diffusione in ambito ospedaliero e alcuni hanno sviluppato resistenza a praticamente tutti gli antibiotici disponibili. Gli autori a questo proposito ricordano che non è stata definita nessuna appropriata terapia per l'endocardite VRE, e nessun farmaco è stato approvato dall'FDA per quest'indicazione.

Nonostante la riduzione nella ricerca antibiotica da parte delle industrie farmaceutiche, diversi composti sono stati sviluppati o recuperati per trattare infezioni da gram-positivi. Tuttavia, i farmaci disponibili hanno importanti limiti: nessuno ha dimostrato una superiorità verso la vancomicina contro gli MRSA. **Quinupristin-dalfoprist** e **linezolid** hanno importanti effetti tossici, ed è stata osservata resistenza a ciascuno di questi (inclusi VRE resistenti al linezolid in pazienti che non hanno mai ricevuto il farmaco). La **daptomicina** ha talvolta fallito contro gli MRSA e gli enterococchi hanno sviluppato resistenza nei suoi confronti. Esigui sono i dati sulla **tegiciclina** nelle infezioni da enterococchi, i suoi bassi livelli plasmatici fanno dubitare sul suo uso nelle batteremie. Tra i farmaci nelle ultime fasi dello sviluppo clinico, è già noto che le **nuove cefalosporine** (ceftobiprole e ceftalorine) non saranno clinicamente utili contro l'*E. faecium* ampicillina-resistente. **Dalbavancina**, **telavancina** e **oritavancina** avranno importanti limitazioni per il trattamento dei patogeni vancomicina-resistenti e sebbene l'**iclaprim** potrebbe avere un ruolo nelle infezioni da MRSA, la sua utilità clinica contro gli enterococchi non è stata dimostrata.

Questa situazione è ancora più urgente quando si tratta di infezioni nosocomiali da gram-negativi; al momento nessun nuovo antibiotico contro gram-negativi che abbiano sviluppato resistenza multipla ai farmaci è in stadio avanzato di sviluppo clinico. Sebbene lo *Pseudomonas aeruginosa* e gli acinobatteri con resistenza multipla ai farmaci costituiscono la sfida terapeutica più conosciuta tra i batteri gram-negativi (ad es. specie acinobatteriche con resistenza multipla stanno causando enormi problemi in soldati di ritorno dall'Iraq e dall'Afghanistan), la resistenza ai più potenti antibiotici è stata recentemente estesa ai membri della famiglia delle enterobatteriacee, inclusi ceppi ospedalieri di *Klebsiella*, *E. coli* e enterobatteri.

Ugualmente preoccupante è il fatto che gram-negativi con resistenza multipla ai farmaci sono stati trovati anche in pazienti non ospedalizzati ad es. nel caso di infezioni del tratto urinario da *E. coli* resistente al trimetoprim-sulfametossazolo, fluorochinoloni o entrambi e che produce  $\beta$ -lattamasi ad ampio spettro (enzimi capaci di distruggere le più potenti cefalosporine) e intossicazioni alimentari da salmonella con resistenza multipla ai farmaci.

Fino ad oggi, i carbapenemi, così come l'imipenem, erano quasi uniformemente attivi contro i gram-negativi resistenti, ma alcuni ceppi hanno sviluppato resistenza verso di essi, ed es. con la produzione di  $\beta$ -lattamasi specifiche (carbapenemasi), con variazioni nelle porine della membrana esterna che bloccano l'entrata di questi antibiotici, con il pompaggio attivo degli antibiotici al di fuori della cellula usando complesse pompe di efflusso.

La situazione è ulteriormente complicata dal fatto che la permeabilità della barriera e i meccanismi di efflusso influenzano anche altre classi di antibiotici (ad es. chinoloni, aminoglicosidi, tigecicline). Inoltre, la presenza dei geni per queste  $\beta$ -lattamasi in elementi mobili trasferibili implica che questi geni possono raggiungere virtualmente qualsiasi batterio gram-negativo e diventare una maggiore minaccia in futuro. Pertanto, il riconoscimento della presenza di una carbapenemasi in un gram-negativo è di estrema importanza per evitare epidemie ospedaliere e la disseminazione di questi geni ad altre specie gram-negative.

Gli autori concludono che i medici del 21° secolo devono optare per composti sviluppati decenni fa e precedentemente abbandonati a causa della tossicità, testare qualsiasi farmaco ritenuto utile. Le polimixine (ad es. colistina con o senza rifampicina) sono spesso l'unica alternativa disponibile per alcuni gram-negativi pan-resistenti, in particolare gli acinobatteri, sebbene la tossicità (principalmente renale) sia ancora un problema e stiano emergendo report di resistenza. Oggi è più difficile che mai eradicare infezioni da "supermicrobi" antibiotico-resistenti e il problema è esacerbato dalla carenza di nuovi antimicrobici con attività battericida contro i gram-negativi e gli enterococchi. Pertanto sarebbe necessario un maggiore sforzo in tal senso da parte di ricercatori accademici e delle loro istituzioni, delle industrie e dei governi.

**Conflitto di interesse:** gli autori hanno ricevuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** antibiotico-resistenza, *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente (VRE).

#### **Riferimento bibliografico**

Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21<sup>st</sup> century—a clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009; 360: 439-43.

Questo *Perspective* si inserisce nel contesto di un interesse globale nei confronti dell'antibiotico-resistenza che ha portato ad istituire in data 18 novembre 2008 la prima giornata europea per sensibilizzare al corretto uso degli antibiotici.

Il rapporto annuale del Sistema Europeo di Sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza (EARSS) conferma l'allarmante perdita di efficacia degli antibiotici: i fluorochinoloni sono gli antibiotici che hanno perso più rapidamente efficacia. Anche i carbapenemi, considerati spesso l'ultima risorsa disponibile per il trattamento di alcune infezioni da gram-negativi, sono minacciati dalla nascita e dalla diffusione di nuovi meccanismi di resistenza, come le metallo-beta-lattamasi.

Gli unici cambiamenti positivi si sono verificati in Slovenia e Francia, dove la frequenza di *S. aureus* MRSA è diminuita. Gli agenti patogeni sotto sorveglianza EARSS sono: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* ([http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def\\_tcm61-44176.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def_tcm61-44176.pdf)).

## **Efficacia comparativa e tollerabilità di 12 antidepressivi di nuova generazione: i risultati di una multiple-treatments metanalisi**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Negli ultimi 20 anni, sono stati introdotti sul mercato diversi nuovi farmaci per il trattamento della depressione, molti dei quali strutturalmente correlati e con meccanismo d'azione simile (alcuni definiti farmaci me-too: chimicamente simili a farmaci già in commercio, di cui per alcuni è scaduto il brevetto, ma che non costituiscono una reale innovazione terapeutica).

Le metanalisi tradizionali finora condotte non hanno prodotto risultati di rilievo in merito all'efficacia degli antidepressivi di seconda generazione. È stata quindi condotta una multiple-treatments metanalisi (metodologia che integra dati provenienti da confronti diretti, quando cioè i farmaci sono confrontati nell'ambito di uno stesso studio, che indiretti, quando i trattamenti vengono confrontati in base all'associazione dei risultati di vari RCT) per stabilire gli effetti sulla depressione maggiore di 12 antidepressivi di nuova generazione e fornire delle indicazioni utili ai fini della scelta terapeutica.

Per effettuare questa analisi, sono stati inseriti solo gli RCT che mettevano a confronto uno dei 12 antidepressivi di nuova generazione (bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina) in monoterapia nel trattamento in acuto di soggetti adulti con depressione maggiore unipolare. Sono stati esclusi, laddove presenti, i gruppi randomizzati a placebo e gli RCT relativi a donne con depressione post-partum. Per identificare gli studi rilevanti, sono stati esaminati i registri della Cochrane Collaboration (considerando i trial registrati fino al 30 novembre 2007). Sono state inoltre interpellate ditte farmaceutiche, agenzie regolatorie e ricercatori per reperire tutte le informazioni disponibili.

Il trattamento in acuto è stato definito come un trattamento di 8 settimane per l'analisi di efficacia e di tollerabilità. Laddove non erano disponibili dati ad 8 settimane, sono stati utilizzati dati a 6 e 12 settimane.

Outcome primari sono state le percentuali di risposta e di interruzione, che rappresentano le stime solitamente riportate per indicare efficacia e tollerabilità di un trattamento in acuto. La risposta al trattamento è stata definita come la percentuale di pazienti con una riduzione di almeno il 50% rispetto allo score basale calcolato con Hamilton depression rating scale (HDRS) o Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS) o in base al miglioramento della Clinical global impression (CGI) ad 8 settimane. Nel caso in cui i trial considerati avessero utilizzato tutte le scale sopra indicate, sono stati considerati i risultati della HDRS.

L'interruzione del trattamento (tollerabilità) è stata definita come il numero di pazienti che hanno abbandonato precocemente lo studio (per qualsiasi motivazione), nelle prime 8 settimane di trattamento (drop-out).

In aggiunta alla validità interna ed esterna, è stato anche effettuato un confronto tra le dosi. Non essendo stata reperita in letteratura una definizione chiara di equivalenza di dosaggi tra gli antidepressivi di nuova generazione, è stata impiegata una versione modificata di una classificazione pubblicata in passato (Gartlehner et al. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm)). L'impiego di queste informazioni era finalizzato a rilevare eventuali disuguaglianze tra i dosaggi che potessero aver influenzato il confronto di efficacia.

A fronte di 345 studi potenzialmente rilevanti, nella metanalisi sono stati inseriti 117 RCT (25.928 pazienti, 64% donne) condotti dal 1991 al 30 novembre 2007, in larga parte (63%) in Nord America ed Europa. Solo 14 studi (che mettevano a confronto tutti gli antidepressivi oggetto dell'analisi, ad eccezione di fluvoxamina e milnacipran) hanno avuto un follow-up >12 settimane.

Sotto il profilo clinico, 53 studi (9321 pazienti) hanno arruolato soggetti di età  $\leq 65$  anni (mentre 8 studi hanno arruolato solo soggetti  $>65$  anni,  $n=1583$ ) ed 87 hanno interessato pazienti ambulatoriali.

Lo score medio al basale (al momento di entrare nello studio) era 23,47 (DS 4,27) per HDRS-17, 25,72 (4,62) per HDRS-21 e 30,09 (4,64) per MADRS.

Il confronto diretto, in termini di efficacia, in base a 42 analisi indipendenti non aggiustate per test multipli, è risultato a favore di escitalopram su citalopram; citalopram su reboxetina e paroxetina; mirtazapina su fluoxetina e venlafaxina; sertralina su fluoxetina; venlafaxina su fluoxetina e fluvoxamina.

Per quanto riguarda il drop-out, la fluoxetina è stata più tollerata di reboxetina, citalopram e sertralina.

Nel complesso, la variabilità è stata moderata, sebbene nella maggior parte dei confronti, il CI 95% includeva valori con variabilità molto elevata o nulla, rispecchiando il piccolo numero di studi inseriti in ogni confronto.

Escitalopram, mirtazapina, sertralina e venlafaxina sono risultati significativamente più efficaci di duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e reboxetina (anche se il beneficio era meno evidente per sertralina rispetto ad escitalopram, venlafaxina e mirtazapina quando confrontati con duloxetina e fluvoxamina, con un intervallo OR leggermente  $>1$ ). Reboxetina è stata significativamente meno efficace degli altri 11 antidepressivi, sulla scorta di 66 confronti.

In termini di tollerabilità, duloxetina e paroxetina sono state meno tollerate rispetto ad escitalopram e sertralina, fluvoxamina meno tollerata di citalopram, escitalopram e sertralina, venlafaxina meno tollerata di escitalopram, reboxetina meno tollerata di diversi antidepressivi (bupropione, citalopram, escitalopram, fluoxetina e sertralina) mentre escitalopram e sertralina sono stati meglio tollerati di duloxetina, fluvoxamina, paroxetina e reboxetina.

Mirtazapina, escitalopram, venlafaxina e sertralina sono stati più efficaci di fluoxetina, che a sua volta è risultata più efficace e più tollerata di reboxetina.

Mirtazapina, escitalopram, venlafaxina e sertralina sono risultati tra i trattamenti più efficaci, mentre escitalopram, sertralina, bupropione e citalopram sono i meglio tollerati rispetto agli altri antidepressivi.

Reboxetina è risultata significativamente meno efficace di tutti gli altri antidepressivi testati, mentre escitalopram e sertralina hanno mostrato il miglior profilo di tollerabilità, portando così ad un minor numero di interruzioni rispetto a duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina e venlafaxina.

La probabilità cumulativa di ricadere tra i 4 trattamenti più efficaci è stata: mirtazapina (24,4%), escitalopram (23,7%), venlafaxina (22,3%), sertralina (20,3%), citalopram (3,4%), milnacipran (2,7%), bupropione (2,0%), duloxetina (0,9%), fluvoxamina (0,7%), paroxetina (0,1%), fluoxetina (0,0%) e reboxetina (0,0%). La probabilità cumulativa di ricadere tra i 4 trattamenti più tollerati è stata: escitalopram (27,6%), sertralina (21,3%), bupropione (19,3%), citalopram (18,7%), milnacipran (7,1%), mirtazapina (4,4%), fluoxetina (3,4%), venlafaxina (0,9%), duloxetina (0,7%), fluvoxamina (0,4%), paroxetina (0,2%) e reboxetina (0,1%).

L'analisi di meta-regressione, per stabilire eventuali bias legati alla sponsorizzazione, ha evidenziato come gli OR e la classifica finale non venivano sostanzialmente modificati.

In questa metanalisi, non sono stati valutati outcome importanti, come effetti collaterali o tossici, sintomi da sospensione e funzionamento sociale, tuttavia, la più importante implicazione clinica di questi risultati è che escitalopram e sertralina potrebbero essere la scelta migliore per iniziare il trattamento di una depressione maggiore moderata-grave perché sono le molecole con il miglior rapporto tra efficacia e tollerabilità.

Reboxetina, fluvoxamina, paroxetina e duloxetina sono risultati i farmaci meno efficaci e tollerati,

rappresentando delle opzioni terapeutiche meno favorevoli nella scelta di un trattamento in acuto della depressione maggiore.

Inoltre, la reboxetina, tra i 12 antidepressivi valutati, è risultata la meno tollerata e quella significativamente meno efficace, quindi non dovrebbe essere usata routinariamente come prima scelta nel trattamento acuto della depressione maggiore.

Non è stata effettuata una formale analisi di costo-efficacia, ma dato che i brevetti dei nuovi antidepressivi (fatta eccezione per escitalopram e duloxetina) sono scaduti ed è dunque disponibile l'equivalente, il loro costo risulta ridotto.

La sertralina viene venduta in molti Paesi ad un prezzo più basso rispetto ad escitalopram, anche se bisogna considerare che all'uso di antidepressivi si associano altri capitoli di spesa.

I risultati di questa analisi possono essere applicati solo al trattamento in acuto (8 settimane) della depressione: la valutazione di efficacia dopo 6 settimane di trattamento o dopo 16-24 settimane ed oltre potrebbe rilevare differenze più ampie negli outcome. In molte revisioni sistematiche, la capacità di fornire stime valide degli effetti di un trattamento è limitata dall'associazione di trial con follow-up di differente durata. Molti trial compresi in questa analisi non hanno riportato informazioni adeguate su randomizzazione e cecità e questo potrebbe aver minato la validità dei risultati ottenuti, anche se tutti gli studi inseriti nella metanalisi erano molto simili tra di loro sotto diversi aspetti.

Questa analisi suggerisce che la sertralina potrebbe essere la scelta migliore, rispetto agli altri antidepressivi di nuova generazione, per iniziare il trattamento di una depressione maggiore moderata-grave in soggetti adulti perché possiede il miglior rapporto tra beneficio, tollerabilità e costi e potrebbe anche essere utilizzata come comparator negli studi di fase III e nei trial di effectiveness.

In merito a quest'ultima possibilità, è vero che sarebbero necessari campioni più ampi, ma aumenterebbe nel contempo l'applicabilità dei risultati al mondo reale. La necessità per i nuovi trattamenti di dimostrare una maggiore efficacia e/o tollerabilità nei confronti delle terapie esistenti, potrebbe servire a scoraggiare lo sviluppo di farmaci me-too, il cui costo elevato non è giustificato dal beneficio offerto.

**Conflitto di interesse:** nessuno riportato

**Parole chiave:** antidepressivi, depressione maggiore, metanalisi.

#### **Riferimenti bibliografici**

Cipriani A al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet, published online January 29, 2009 DOI:10.1016/S0140-6736(09)60046-5.

### **Escitalopram nei pazienti anziani con disordine di ansia generalizzata: un RCT**

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Il disordine di ansia generalizzata (GAD) è il più comune disturbo d'ansia osservato in medicina generale e viene definito come uno stato cronico di inquietudine e ansia difficile da controllare. I sintomi somatici e psichiatrici comprendono tensione muscolare, disturbi del sonno e senso di affaticamento. La prevalenza di GAD è del 7,3% negli anziani residenti in comunità e superiore in medicina generale. Oltre alla scarsa qualità di vita degli anziani con GAD, in questi pazienti è presente un aumento del rischio e della severità di patologie quali le malattie cardiovascolari, l'asma e il cancro.

Le opzioni terapeutiche efficaci comprendono gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), le benzodiazepine, il buspirone, la venlafaxina, la duloxetina e la psicoterapia.

Gli anziani di solito sono esclusi delle ricerche sul trattamento del GAD. Tuttavia, in questa fascia d'età soltanto le benzodiazepine sono state ampiamente studiate in un trial controllato prospettico su larga scala (Koepke HH et al. *Psychosomatics* 1982; 23: 641-5). Tale classe di farmaci, tuttavia, è associata ad effetti avversi quali cadute, alterazioni cognitive e incidenti stradali. Per tale motivo, il loro utilizzo a lungo termine è sconsigliato.

Una valida alternativa è rappresentata dagli SSRI ma, i relativi dati di efficacia, tollerabilità e sicurezza negli anziani sono limitati.

Per valutare il profilo dell'escitalopram in questo contesto, è stato condotto un RCT vs placebo che ha coinvolto pazienti  $\geq 60$  anni la cui diagnosi principale era il GAD, secondo i criteri del DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), con sintomi di ansia clinicamente significativi definiti con uno score  $\geq 17$  in base alla scala di Hamilton Anxiety Rating. Sono stati esclusi pazienti con psicosi o disturbi bipolari, demenza, aumentato rischio di suicidio, instabilità in base all'analisi dei dati della cartella clinica, psicoterapia in atto, uso corrente di antidepressivi o ansiolitici, con l'eccezione di benzodiazepine fino a 2 mg/die equivalenti di lorazepam. Questa eccezione è stata concessa in quanto molti anziani con ansia assumono benzodiazepine e non farebbe parte della pratica comune sospenderli gradualmente prima di iniziare una terapia con un SSRI.

I soggetti sono stati reclutati nel periodo compreso tra gennaio 2005 e ottobre 2007; gli ultimi pazienti hanno completato lo studio a gennaio 2008 (dopo 12 settimane). La valutazione è stata settimanale per le prime 4 settimane e poi a settimane alterne.

L'outcome principale era la valutazione del grado di miglioramento tramite la scala Clinical Global Impressions-Improvement. Le altre misure di esito erano rappresentate dalla scala di Hamilton Anxiety Rating, dagli effetti avversi valutati dalle risposte dei pazienti ad un quesito non specifico, dalla misurazione della frequenza cardiaca e della pressione e dal peso corporeo.

Su 179 soggetti randomizzati al trattamento, 2 hanno ritirato il consenso prima di ricevere il farmaco e sono stati esclusi da tutte le analisi. Inoltre, 7 hanno interrotto lo studio dopo aver ricevuto il farmaco in studio ma senza fornire dati sul follow-up.

Dei 177 pazienti randomizzati, 85 sono stati trattati con escitalopram e 92 con placebo. Prima della dodicesima settimana, nel gruppo randomizzato ad escitalopram, 16 pazienti (18,5%) hanno abbandonato lo studio (3 drop-out [3%] per eventi avversi e 1 [1%] per ospedalizzazione) vs 17 (18,4%) (4 [4%] per effetti avversi e 1 [1%] per il peggioramento di GAD) nel gruppo placebo. Tutti gli altri drop-out sono stati determinati dal rifiuto a continuare lo studio.

Rispetto al placebo, è stata osservata una risposta maggiore nel gruppo trattato con escitalopram (incidenza media di risposta 69% [95% CI 58-80%] vs 51% [40-62%],  $p=0,03$ ). Nell'analisi intention-to-treat (ITT), la risposta non è stata differente tra i due gruppi (57%; per escitalopram [46-67%] vs 45% con placebo [35-55%],  $p=0,11$ ). Tuttavia, in un'analisi ITT modificata, la risposta era superiore nel gruppo escitalopram vs placebo (60% [50-71%] vs 45% [36%-56%],  $p=0,048$ ).

Per quanto attiene alla risposta in funzione del tempo, invece, non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nella risposta tra i due gruppi (in media 6 settimane con escitalopram vs 10 con placebo,  $p=0,19$ ).

La maggior parte dei soggetti ha riportato almeno 1 effetto avverso durante lo studio. Le reazioni più spesso associate a escitalopram erano rappresentate dal senso di affaticamento e dalla sonnolenza. L'unico momento in cui una percentuale statisticamente superiore rispetto a placebo di pazienti trattati con escitalopram ha manifestato effetti avversi ( $p=0,007$ ) è stata a 6 settimane, cioè subito dopo che il dosaggio era stato aumentato da 10 a 20 mg/die. Non si è verificato nessun

evento avverso grave o inatteso. Solo 1 paziente che ha ricevuto escitalopram è stato ricoverato per endocardite batterica, per cui ha dovuto interrompere lo studio dopo la terza settimana.

Per quanto riguarda le modifiche dei segni vitali, è stata osservata una riduzione statisticamente superiore della frequenza cardiaca e della pressione, nel gruppo trattato con escitalopram vs placebo. Tuttavia, la prevalenza di bradicardia (battiti <60/min) non si modificava nel tempo nè nel gruppo trattato con escitalopram nè in quello randomizzato a placebo. Nel tempo non sono state osservate modifiche statisticamente significative del peso corporeo.

Questo RCT ha evidenziato esiti migliori con escitalopram rispetto placebo in termini di risposta cumulativa, di miglioramento dei sintomi di ansia e nella funzionalità riportata dai pazienti stessi. Il senso di affaticamento e la sonnolenza sono stati gli effetti avversi più comuni con l'escitalopram e sono degni di nota perché non rilevati in altri studi su giovani adulti affetti da GAD o negli anziani con disordini depressivi.

Lo studio presenta diversi limiti; il principale è la breve durata. Il disordine di ansia generalizzata è un disturbo cronico, per cui sono necessarie valutazioni a lungo termine per stabilire i benefici e i rischi del trattamento, soprattutto per capire se la risposta ottenuta in acuto rimane anche nel lungo termine.

Un altro limite è legato all'impossibilità di stabilire con esattezza la tollerabilità dell'escitalopram. Infatti, è stata valutata la sua sicurezza per 12 settimane, una durata relativamente breve, utilizzando auto-segnalazioni e misurazioni dei segni vitali, ma non i risultati di esami di laboratorio. Gli SSRI possono determinare l'insorgenza di iponatremia e studi farmacoepidemiologici hanno associato il loro utilizzo negli anziani ad aumento del rischio di fratture, di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore e di suicidio nel primo mese di trattamento.

Questo RCT è uno dei pochi studi vs placebo sull'impiego di un SSRI negli anziani. Poiché le variazioni nella farmacocinetica e farmacodinamica legate all'età possono alterare i rischi e i benefici degli psicofarmaci, i trial effettuati in giovani sani non possono essere necessariamente estesi agli anziani. Il campione preso in considerazione in questo RCT può essere rappresentativo degli anziani tipici con GAD, in termini di patologie concomitanti e origini dell'arruolamento.

In conclusione, in pazienti anziani con GAD, il trattamento di 12 settimane con escitalopram ha determinato una migliore incidenza di risposta cumulativa rispetto al placebo. Questo risultato non è stato confermato nell'analisi intention-to-treat, suggerendo che la modesta efficacia del farmaco è ulteriormente limitata dalla non aderenza al trattamento. Sono necessari ulteriori studi per stabilire l'efficacia e la sicurezza del farmaco nel lungo termine.

**Conflitto di interesse:** gli autori hanno dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** escitalopram, disordine di ansia generalizzata (GAD), RCT.

#### **Riferimento bibliografico**

Lenze EJ et al. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder. JAMA 2009; 301: 295-303.

### **Trattamento della fibromialgia con antidepressivi: una metanalisi**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La sindrome fibromialgica (FMS), caratterizzata da dolore cronico diffuso e fragilità in almeno 11 di 18 specifiche aree algogene definite come *tender points*, associati ad altri sintomi come affaticamento e disturbi del sonno, oltre a quelli somatici e psicologici, ha una prevalenza stimata tra 0,5-5,8% nel Nord America e in Europa (*Gran JT. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003; 17: 547-*

61). I pazienti con FMS vanno incontro a disabilità e ad una ridotta qualità della vita (HRQOL), oltre a spese elevate.

Le teorie controverse sull'origine di tale sindrome, disturbo distinto o manifestazione di una sottostante patologia, dall'artrite infiammatoria alla depressione, hanno posto l'attenzione su una particolare classe di farmaci, gli antidepressivi, che, a tal fine, sono stati spesso, negli ultimi anni, oggetto di studi.

Recentemente, un gruppo di ricerca della clinica Saarbrücken (Germania) ha condotto questa metanalisi con l'obiettivo di valutare gli effetti del trattamento con antidepressivi sui sintomi correlati alla FMS, esaminare le possibili differenze di efficacia terapeutica tra i vari agenti antidepressivi e analizzare l'attendibilità (validità interna) e la rilevanza clinica (validità esterna o generalizzabilità) dei precendi studi controllati e randomizzati sulla terapia antidepressiva nella FMS.

Tramite una ricerca sulle banche dati MEDLINE, PsycINFO, Scopus e Cochrane Library, fino ad agosto 2008, sono stati inclusi nella metanalisi solo gli studi che presentavano i seguenti criteri di eleggibilità: uso di criteri validati per definire la FMS, trial clinici randomizzati il cui gruppo di controllo era il placebo e studi sulla terapia antidepressiva (antidepressivi triciclici e tetraciclici [TCA], inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina [SSRI], inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina [SNRI] o inibitori delle mono ammino-ossidasi [I-MAO]).

Sono stati esclusi studi sull'uso di ciclobenzaprina, S-adenosilmetionina o combinazioni di antidepressivi e studi incompleti per i quali non è stato possibile ottenere i dati, nemmeno contattando gli autori.

Dolore, affaticamento, sonno e depressione, quali espressioni della fibromialgia, sono stati misurati come outcome della metanalisi. La qualità della vita rispetto allo stato di salute è stata valutata come outcome aggiuntivo.

Su 337 studi inizialmente identificati, soltanto 18 hanno presentato i criteri di selezione stabiliti. La durata media di questi studi era di 8 settimane (range 4-28); gli outcome sono stati valutati alla fine del trattamento e in nessuno studio era previsto un periodo di monitoraggio. Su un totale di 1427 partecipanti inclusi nella metanalisi, 916 hanno ricevuto il trattamento con antidepressivi (il 71% di questi pazienti ha portato a termine gli studi). L'età media dei partecipanti era di 47 anni, con una netta prevalenza del sesso femminile (98%; ben 7 studi avevano arruolato solo donne).

Complessivamente, l'uso di antidepressivi in pazienti affetti da FMS ha mostrato una forte riduzione del dolore (SMD -0,43; 95% CI da -0,55 a -0,30), dell'affaticamento (SMD -0,13; da -0,26 a -0,01), della depressione (SMD -0,26; da -0,39 a -0,12), un miglioramento del sonno (SMD -0,32; da -0,46 a -0,18) e dell'HRQOL (SMD -0,31; da -0,42 a -0,20).

È stata, quindi, confrontata l'efficacia terapeutica tra le varie classi di antidepressivi.

- TCA: per **amitriptilina** è emersa una marcata evidenza della sua efficacia nel ridurre il dolore (SMD -1,64; da -2,57 a -0,71;  $p < 0,001$ ), l'affaticamento (SMD -1,12; da -1,87 a -0,38;  $p = 0,003$ ) e i disturbi del sonno (WMD -1,84; da -2,62 a -1,06;  $p < 0,001$ ).

L'entità di questi effetti terapeutici è stata ampia, mentre è risultata piccola relativamente alla qualità della vita (HRQOL: WMD -0,31; 95% CI da -0,60 a -0,01;  $p = 0,04$ ) e non significativa sull'umore (WMD -0,60; 95% CI da -4,53 a 3,33;  $p = 0,76$ ).

- SSRI: per **fluoxetina e paroxetina**, i risultati hanno mostrato una spiccata efficacia nel ridurre il dolore (SMD -0,39; da -0,77 a -0,01;  $p = 0,04$ ). Tuttavia, è emersa una modesta efficacia sull'umore (WMD -0,37; da -0,66 a -0,07;  $p = 0,02$ ) e sull'HRQOL (WMD -0,41; da -0,78 a -0,05;  $p = 0,03$ ) e nessun effetto sull'affaticamento (WMD -0,17; da -0,47 a 0,12;  $p = 0,25$ ) e sul sonno (SMD -0,23; da -0,56 a 0,10;  $p = 0,18$ ).
- SNRI: **duloxetina** (l'unico farmaco approvato per la FMS) e **milnacipran** hanno ampiamente mostrato l'efficacia nel ridurre il dolore (SMD -0,36; da -0,46 a -0,25;

p<0,001) e sui disturbi del sonno (SMD -0,31; da -0,47 a -0,14; p<0,001). Duloxetina ha mostrato, inoltre, un miglioramento dell'umore (SMD -0,26; da -0,42 a -0,10; p=0,001) e della qualità della vita (HRQOL: SMD -0,31; da -0,44 a -0,17; p<0,001), ma nessun effetto sull'affaticamento (WMD -0,08; da -0,20 a 0,05; p=0,23).

- I-MAO: é emersa una marcata evidenza dell'efficacia di **moclobemide** e **pirindolo** nel ridurre il dolore (SMD -0,54; da -1,02 a -0,07; p=0,03). Non sono state rilevate prove di efficacia di meclobemide sull'affaticamento (WMD 0,30; da -1,04 a 1,64; p=0,66) né sui disturbi del sonno (WMD 1,00; da -0,49 a 2,49; p=0,19); nessun efficacia del pirlindolo sulla depressione (WMD 0,18; da -2,16 a 2,52; p=0,88).

Infine, tra il gruppo trattato e il placebo, non sono emerse differenze sulla percentuale di comparsa di eventi avversi e della sospensione della terapia per queste cause.

Considerando l'obiettivo principale della metanalisi, gli autori hanno individuato una marcata evidenza della terapia antidepressiva nel ridurre sintomi come dolore, disturbi del sonno, depressione e nel migliorare la qualità della vita, anche se l'entità tali effetti era piccola. Per contro, sono emerse forti evidenze che non supportano l'efficacia della terapia sull'affaticamento.

Per quanto riguarda l'analisi della validità degli studi selezionati, sono risultate limitate sia l'attendibilità che la rilevanza clinica.

In conclusione, nella sindrome fibromialgica, l'uso a breve termine di amitriptilina e di duloxetina può essere considerato nel trattamento del dolore e dei disturbi del sonno. Comunque, prima di iniziare una terapia é necessario valutare i potenziali eventi avversi e definire gli obiettivi della terapia stessa, tenendo in considerazione la possibilità di ridurre la sintomatologia, ma non di ottenere una guarigione completa.

I maggiori limiti della metanalisi sono legati principalmente alla mancanza delle caratteristiche demografiche e di comorbidità della popolazione arruolata negli studi selezionati, oltre all'assenza di dati sulle terapie concomitanti.

La mancanza di dati sull'uso a lungo termine di questi farmaci nella FMS rende necessario realizzare ulteriori studi ad hoc per valutarne il loro profilo rischio/beneficio ad intervalli regolari di tempo. Inoltre, una migliore caratterizzazione dei pazienti, dei relativi disturbi somatici e stati di comorbidità mentale, potrebbe essere importante per migliorare il target della terapia antidepressiva nella FMS.

**Conflitto di interesse:** gli autori hanno dichiarato di avere ricevuto onorari per comunicazioni orali e consulenze da diverse ditte farmaceutiche.

Lo studio é stato sponsorizzato da: German Rheumatology League e German Fibromyalgia Association, German Ministry of Education and Research, German Research Network on Neuropathic Pain e dall'University of Würzburg (Germania).

**Parole chiave:** fibromialgia, antidepressivi, metanalisi.

#### **Riferimento bibliografico**

Häuser W et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants. A meta-analysis. JAMA 2009; 301: 198-209.

**Prednisolone per via orale in bambini di età pre-scolare con asma indotto da infezioni virali**  
A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Gli attacchi d'asma indotti da infezioni virali delle alte vie respiratorie sono frequenti nei bambini di età pre-scolare (età 10 mesi-6 anni).

Le linee guida britanniche, che si basano sulla comprovata efficacia dei corticosteroidi sistemici nella riduzione della durata della degenza ospedaliera in bambini in età scolare e negli adulti affetti da asma atopico, raccomandano l'impiego di corticosteroidi orali anche nei bambini in età pre-scolare che si presentano in ospedale per asma di origine virale.

I risultati dei trial clinici disegnati ad hoc per la valutazione dell'utilità del trattamento con steroidi sistemici nei bambini piccoli affetti da asma acuto sono contraddittori. Il ruolo dei corticosteroidi orali nell'asma di origine virale resta ancora controverso.

Nel presente studio è stata valutata l'efficacia di un breve ciclo di terapia con prednisolone per via orale in bambini che accedevano in ospedale a causa di asma indotto da infezioni virali. È stata accertata l'avvenuta somministrazione di almeno una dose di prednisolone orale ed è stata effettuata una validazione accurata della severità dei sintomi.

Lo studio randomizzato e controllato in doppio cieco è stato condotto nel periodo marzo 2005–agosto 2007 ed ha confrontato l'uso di un ciclo di 5 giorni di prednisolone orale vs placebo su 700 bambini di età compresa tra 10 e 60 mesi. Il prednisolone è stato somministrato alle dosi di 10 mg/die nei pazienti di età compresa tra 10 e 24 mesi e di 20 mg/die in quelli di età superiore.

Sono stati reclutati i bambini che si sono presentati in 3 ospedali del Regno Unito con un attacco di asma associato a pregressi sintomi e segni di infezione virale del tratto respiratorio superiore e che fossero stati indirizzati dal medico al controllo ospedaliero o condotti al pronto soccorso da un familiare. Sono stati esclusi i bambini con evidenza clinica di sepsi batterica, shock, patologie polmonari e cardiache, infezione da varicella attiva o recente esposizione al virus, immunodeficienza o terapia con immunosoppressori.

Al momento del reclutamento, i pazienti eleggibili allo studio sono stati trattati con salbutamolo somministrato mediante inalatore a dosi pre-calibrate con spacer munito di valvole (10 puff) oppure tramite nebulizzatore (2,5 mg per bambini di età <3 anni e 5 mg in quelli ≥3 anni).

L'outcome primario dello studio era la durata del ricovero ospedaliero, che è stata ulteriormente suddivisa in due periodi: il tempo compreso tra l'arruolamento e l'effettiva dimissione ospedaliera ed il periodo intercorrente tra l'arruolamento ed il momento in cui il paziente poteva essere considerato "idoneo alla dimissione" (l'effettiva dimissione poteva infatti avvenire successivamente per fattori non clinici).

Gli outcome secondari erano rappresentati da: valori del *Preschool Respiratory Assessment Measure* misurato a 4, 12 e 24 ore dalla somministrazione del salbutamolo per via inalatoria e confrontati allo score basale calcolato 5 minuti dopo; dosaggio totale di salbutamolo durante l'ospedalizzazione; score medio dei sintomi in una settimana, come descritto dai familiari; numero medio di somministrazioni domestiche di salbutamolo in un periodo di 7 giorni; tempo di guarigione del bambino; riammissione ospedaliera per asma entro un mese dalla prima dimissione ospedaliera. Sono stati monitorati gli eventi avversi durante l'ospedalizzazione e nel periodo di follow-up mediante intervista telefonica.

Nell'analisi *intention-to-treat* sono stati inclusi 687 pazienti dei 700 reclutati inizialmente, di cui 343 sono stati assegnati alla terapia con prednisolone e 344 a placebo.

La durata del ricovero ospedaliero è risultata relativamente breve sia per il gruppo placebo che per quello trattato con prednisolone (13,9 vs 11 ore).

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi nel periodo compreso tra l'arruolamento e l'effettiva dimissione ospedaliera (rapporto delle medie geometriche: 0,90; 95% CI 0,77-1,05, p=0,18) oppure nell'intervallo tra il ricovero e la firma per le dimissioni da parte del medico (0,89; 0,76-1,05, p=0,16).

Non sono state rilevate, inoltre, differenze statisticamente significative tra i due gruppi in studio relativamente agli outcome secondari o al numero di eventi avversi. Un totale di 124 bambini (58 con placebo e 66 con prednisolone) è stato definito ad alto rischio per asma nell'età scolare. In

questo sottogruppo non sono state osservate variazioni nella durata dell'ospedalizzazione o effetti differenziali della terapia rispetto ai bambini a rischio inferiore (test per interazione,  $p=0,31$ ).

Lo studio presenta alcuni limiti che dovrebbero essere presi in considerazione al fine di interpretarne correttamente i risultati.

La maggior parte dei bambini reclutati non possedeva il fenotipo classico dell'asma atopico che è responsivo alla terapia a breve termine con corticosteroidi orali. Ciò è supportato da robusti dati epidemiologici che dimostrano come l'asma acuto in età pre-scolare nella maggior parte dei casi non sia associato ad atopica e si risolva completamente in età scolare.

Non sono state impiegate le metodiche adeguate (PCR, immunofluorescenza, colture virali, ecc.) per l'identificazione dei virus associati alle infezioni del tratto respiratorio superiore. Questo aspetto non è trascurabile alla luce dell'ipotesi di una risposta differenziale dei pazienti ai corticosteroidi in funzione del virus responsabile dell'infezione.

In conclusione, nei bambini in età pre-scolare che si sono presentati in ospedale con asma associato ad infezione virale del tratto respiratorio superiore, il ciclo di 5 giorni di prednisolone orale non è risultato superiore al placebo nel ridurre la durata dell'ospedalizzazione o la severità dei sintomi.

L'impiego del prednisolone orale non dovrebbe, quindi, essere utilizzato routinariamente nei bambini con asma acuto, lieve-moderato indotto da virus.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da svariate ditte farmaceutiche per partecipazione a congressi ed attività di ricerca.

**Parole chiave:** prednisolone, asma, RCT pediatrico.

#### Riferimento bibliografico

Panickar J et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. N Engl J Med 2009; 360: 329-38.

### Uso preventivo di fluticasone ad alte dosi nell'asma indotto da infezioni virali nei bambini di età pre-scolare

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Alcuni trial clinici randomizzati, controllati verso placebo, hanno valutato l'efficacia delle principali strategie farmacologiche per la prevenzione secondaria di attacchi asmatici ricorrenti indotti da virus. Si è osservato che l'impiego di corticosteroidi orali al momento della comparsa di infezione respiratoria non è risultato più efficace del placebo, suscitando tra l'altro alcune perplessità circa il loro profilo di sicurezza. L'uso preventivo di antagonisti del recettore dei leucotrieni ha ridotto i sintomi ed il numero di accessi al pronto soccorso e la terapia di mantenimento ha diminuito la frequenza delle esacerbazioni; in ogni caso né l'uso preventivo né quello di mantenimento hanno limitato il ricorso alla terapia d'emergenza con corticosteroidi orali nei bambini di età scolare o affetti da asma persistente. Una revisione Cochrane (McKean M, Ducharme F. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001107) ha inoltre esaminato l'efficacia dei corticosteroidi inalatori; la terapia di mantenimento non è risultata superiore al placebo, ma l'impiego preventivo ad alte dosi è apparso promettente, con una riduzione clinicamente importante (dal 20% al 50%) del ricorso alla somministrazione di steroidi sistemici.

Il presente studio randomizzato, controllato verso placebo in triplo cieco (familiari, medici ed infermieri, e biostatistici) è stato condotto in 5 istituzioni del Quebec nel periodo novembre 1999–aprile 2005, con l'obiettivo di valutare se la somministrazione di fluticasone propionato per via

inalatoria ad alte dosi al momento della comparsa di infezioni del tratto respiratorio superiore potesse ridurre la severità degli attacchi asmatici indotti da virus nei bambini di età pre-scolare.

Sono stati inclusi nello studio i bambini (età 1-6 anni) che presentavano i seguenti requisiti: precedente comparsa di almeno tre episodi asmatici indotti da infezioni virali delle alte vie respiratorie; assenza di sintomi intercorrenti; trattamento d'emergenza con corticosteroidi sistemici nei sei mesi precedenti (o due nei 12 mesi precedenti). L'ospedalizzazione a causa di esacerbazione dell'asma non era un prerequisito essenziale per il reclutamento.

Sono stati esclusi i pazienti che esibivano una delle seguenti condizioni: precedente intubazione per malattie respiratorie; disturbi respiratori in età neonatale; altre malattie croniche; sospetta rinite allergica; allergie da aeroallergeni documentate da test cutaneo positivo o da livelli elevati di IgE specifiche.

Dopo la randomizzazione sono state programmate visite quadrimestrali per monitorare efficacia e sicurezza del trattamento. La terapia farmacologica veniva sospesa in caso di ricovero del paziente in unità di terapia intensiva, scarso controllo delle esacerbazioni, uso del farmaco per più di 15 giorni al mese per 3 mesi consecutivi o mancata efficacia.

In base al protocollo, al primo segno di infezione respiratoria delle alte vie aeree (es. rinorrea, congestione nasale, mal di gola, otalgia), i familiari dovevano effettuare tre somministrazioni di fluticasone propionato 250 µg o placebo due volte al giorno. Se dopo 48 ore persistevano ancora tosse, asma o dispnea, venivano somministrate da due a quattro inalazioni di salbutamolo HFA 100 µg ogni 4 ore. Al perdurare dei sintomi oltre i 10 giorni, veniva effettuata una visita medica. L'unica terapia antiasmatica aggiuntiva era rappresentata da corticosteroidi sistemici di emergenza.

L'outcome primario era la frequenza d'uso di brevi cicli di corticosteroidi per via orale. Gli outcome secondari relativi all'efficacia del trattamento erano le infezioni delle vie aeree superiori caratterizzate da tosse, asma o dispnea; le visite mediche in acuto oppure l'ospedalizzazione a causa di attacchi asmatici; l'interruzione del farmaco in studio; la durata e l'intensità dei sintomi; l'impiego di terapia d'emergenza con beta2-agonisti.

Gli outcome di sicurezza comprendevano le alterazioni della crescita e della densità minerale ossea, i livelli di cortisolo basale e tutti gli eventi avversi.

I pazienti reclutati nello studio sono stati 129, di cui 62 sono stati randomizzati a fluticasone propionato 750 µg 2 volte/die e 67 a placebo 2 volte/die. Il trattamento è stato somministrato al momento della comparsa di infezioni del tratto respiratorio superiore per un massimo di 10 giorni, nell'arco di 6-12 mesi. La terapia farmacologica è stata interrotta prematuramente in 35 bambini e 9 pazienti sono stati persi al follow-up. Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi relativamente alla frequenza globale di interruzione del trattamento ( $p=0.54$ ).

In un periodo mediano di 40 settimane, l'8% delle infezioni delle alte vie aeree nel gruppo trattato con fluticasone ha portato alla terapia d'emergenza con corticosteroidi sistemici rispetto al 18% nel gruppo placebo (OR 0,49; 95% CI 0,30-0,83). È stata osservata una percentuale significativamente ridotta di utilizzo complessivo di corticosteroidi sistemici nei pazienti in terapia con fluticasone rispetto a quelli trattati con placebo (OR 0,54; 0,32-0,91).

Il tasso di infezioni del tratto respiratorio superiore associate a tosse, asma o dispnea, le visite mediche in acuto ed i ricoveri ospedalieri per questi sintomi non differiva significativamente tra i gruppi. I pazienti che avevano assunto fluticasone presentavano una minore durata dei sintomi (RR 0,85; 0,73-0,99) ed un uso ridotto di beta2-agonisti nel corso delle infezioni (RR 0,85; 0,72-1,00), rispetto ai bambini trattati con placebo.

Alla fine del trial, i medici hanno raccomandato l'impiego del salbutamolo come unico trattamento d'emergenza durante gli episodi asmatici ricorrenti nel 75% dei pazienti che avevano assunto fluticasone e nel 60% di quelli appartenenti al gruppo placebo.

Il gruppo trattato con fluticasone presentava un minore aumento medio dell'altezza rispetto al basale in confronto al gruppo placebo (6,23 vs 6,56 cm; differenza tra i gruppi nello z score dal basale all'end point -0,24; da -0,40 a -0,08) e del peso (1,53 kg vs 2,17 kg; differenza tra i gruppi nello z score dal basale all'end point -0,26; da -0,41 a -0,09). Questi risultati non subivano variazioni anche dopo aggiustamento per covariate (presenza o assenza di storia familiare di asma, esposizione passiva al fumo). Tra i gruppi non sono state osservate differenze statisticamente significative per i livelli di cortisolo basale, per la densità minerale ossea o per gli eventi avversi.

I risultati di questo RCT dovrebbero essere interpretati alla luce dei seguenti limiti. Nonostante i tentativi di includere esclusivamente bambini affetti da asma di origine virale, durante il trial il 7% dei pazienti ha sviluppato sintomi sovrapponibili ad asma atopico o asma persistente.

Non sono state, inoltre, individuate le eventuali caratteristiche dei pazienti capaci di influenzare il profilo rischio/beneficio del trattamento preventivo dell'asma.

L'intervento farmacologico effettuato dai familiari si è basato sulla loro percezione della presenza di un'infezione del tratto respiratorio superiore, piuttosto che su una valutazione oggettiva.

La soggettività della prescrizione di corticosteroidi sistemici da parte del medico potrebbe aver comportato una sottostima della reale associazione con gli eventi. Infine, il dosaggio di fluticasone impiegato nel trial è stato empirico; resta da chiarire quali siano la dose minima del farmaco e la durata del trattamento richiesti per ottenere l'azione preventiva ottimale.

In conclusione, il trattamento preventivo con fluticasone ad alte dosi è risultato più efficace del placebo nel ridurre il numero di attacchi asmatici trattati con corticosteroidi sistemici nei bambini in età pre-scolare con asma moderato-severo indotto da infezioni virali. È stato però associato ad un minore aumento dell'altezza e del peso.

Considerato che il profilo di tossicità del farmaco non è stato ancora ben definito e vista la possibilità di sovradosaggio, tale approccio preventivo non deve essere adottato nella pratica clinica fino a quando non saranno stabiliti gli effetti avversi a lungo termine.

**Conflitto di interesse:** gli autori hanno ricevuto un finanziamento dalla GlaxoSmithKline e da altre aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** fluticasone, asma, RCT pediatrico.

#### **Riferimento bibliografico**

Ducharme FM et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. N Engl J Med 2009; 360: 339-53.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che i risultati dei due RCT modificano radicalmente il modello di trattamento dell'asma di origine virale nei bambini di età pre-scolare. L'approccio terapeutico finora adottato, estrapolato da dati provenienti dagli adulti, si è rilevato infatti inadeguato.

La somministrazione dei corticosteroidi per via orale a bambini di età pre-scolare affetti da asma episodico (virale) non è giustificata, salvo che in situazioni di particolare severità che comportino il ricovero del paziente in unità di terapia intensiva. Sebbene non sia stato osservato alcun beneficio nella popolazione in studio, il prednisolone potrebbe comunque avere un ruolo importante nel controllo delle esacerbazioni acute dei bambini più piccoli affetti da asma atopico, soprattutto di origine multifattoriale.

Paradossalmente, la terapia con corticosteroidi inalatori presenta una maggiore efficacia nei bambini che non hanno ottenuto benefici da quella orale. Prima di adottare questo approccio preventivo nella pratica clinica, è però indispensabile acquisire rigorose informazioni di safety e definire la dose minima efficace.

Sulla base di questi nuovi dati, sembrerebbe appropriato il trattamento con beta2-agonisti per via inalatoria dotati di spacer adeguato. Anche l'uso profilattico o intermittente degli antagonisti del recettore dei leucotrieni potrebbe essere vantaggioso, ma sarebbero necessari dati di confronto con corticosteroidi inalatori ad uso intermittente. Queste terapie non risultano però efficaci per ridurre la severità degli attacchi asmatici.

Infine, potrebbe essere di grande utilità il follow-up di tutti i bambini di età pre-scolare arruolati nei trial clinici per stimare la percentuale di pazienti che va incontro nel tempo ad asma atopico, persistente, multifattoriale.

#### **Riferimento bibliografico**

Bush A. Practice imperfect--treatment for wheezing in preschoolers. *N Engl J Med.* 2009; 360: 409-10.

### **Un intervento per migliorare l'attività di segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaci da parte dei medici ospedalieri**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Uno dei limiti principali della segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaci (ADR) è correlato alla sotto-segnalazione, un fenomeno che riduce la sensibilità, può ritardare l'individuazione di nuovi segnali e rendere il sistema sensibile alla segnalazione selettiva.

L'ospedale Vall d'Hebron di Barcellona, all'interno del programma di sviluppo e gestione della farmacovigilanza (Spanish Pharmacovigilance Programme, PhVP), attivo da più di 20 anni, dal 2003 ha sviluppato una serie di attività volte a stimolare i medici ospedalieri alla segnalazione delle ADR.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto dei vari interventi, in base agli accordi gestionali dell'assistenza sanitaria ospedaliera, progettati per stimolare la segnalazione di ADR da parte dei medici.

Dal 1998 al 2005 è stato condotto uno studio ecologico (analitico osservazionale basato su dati non aggregati) di serie temporale. I dati selezionati e inseriti nello studio sono stati raccolti dalla banca dati delle segnalazioni spontanee di ADR, PhVP. Le variabili analizzate includevano: il numero di segnalazioni spontanee di ADR, la data di segnalazione, la gravità, la precedente conoscenza dell'ADR, così come il periodo di tempo intercorso dall'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco sospetto. Il metodo del "causality assessment" è stato utilizzato per valutare le segnalazioni individuali delle ADR, mentre la gravità dei casi (gravi e non gravi) è stata classificata, sulla base dei criteri di classificazione europei (*Commission Directive 2000/38/EC of 5 June 2000 amending Chapter Va-Pharmacovigilance of Council Directive 75/ 319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. Official Journal of the European Communities 10.6.2000: L139/28-L139/30*).

Dal 2003 è stata promossa una serie di interventi per aumentare il numero di segnalazioni spontanee di ADR. Sono stati previsti degli incentivi economici, variabili a seconda degli obiettivi raggiunti, paria a circa il 5-7% dello stipendio del medico. Tali incentivi sono stati, in media, inferiori all'1% dello stipendio.

In ogni servizio clinico, è stato svolto un primo incontro tra i medici e il gruppo ospedaliero di farmacovigilanza. Durante l'incontro sono stati esposti: lo scopo della segnalazione spontanea, una sintesi delle attività ospedaliere di farmacovigilanza, le modalità di segnalazione e i cambiamenti delle norme sulla farmacovigilanza recentemente emanate nell'Unione Europea e in Spagna.

Per rafforzare l'intervento, per due volte all'anno sono state organizzate delle riunioni formative in ogni servizio, in cui sono state riportate informazioni sulla farmacovigilanza, sottolineando come priorità per la segnalazione spontanea la scelta delle ADR gravi, inattese e quelle associate ai nuovi farmaci.

Questi incontri hanno avuto una durata di 45-60 minuti, l'ordine del giorno prevedeva una breve spiegazione dei risultati dal Spanish Pharmacovigilance Programme (numero di ADR rilevate in tutto l'ospedale e nello specifico dai servizi clinici, oltre alla discussione delle loro caratteristiche principali). Sono stati anche discussi i segnali individuati dalla PhVP e le notizie sulle ADR rilasciate dalle Agenzie regolatorie o individuate negli studi pubblicati. Inoltre, sono stati distribuiti ai reparti ospedalieri un promemoria contenente il numero telefonico del servizio di farmacovigilanza e un elenco delle più importanti ADR da segnalare (gravi, inattese e quelle correlabili ai nuovi farmaci).

È stata analizzata la variazione del numero di ADR segnalate tra i due periodi: il primo antecedente all'intervento (dal 1998 al 2002) e il secondo durante l'intervento (dal 2003 al 2005). L'intervento è stato svolto nel mese di dicembre del 2002. In aggiunta sono state analizzate le variazioni del numero di segnalazioni di ADR gravi, inattese e associate ai farmaci nuovi.

Per quantificare l'impatto degli interventi è stato adottato un approccio a serie temporali ARIMA (Auto-regressive Integrated Moving Average). È stato analizzato il numero delle segnalazioni per ogni mese a partire dal gennaio 1998 fino al dicembre 2005, per un totale di 96 osservazioni.

Al fine di creare un modello seriale, sono stati studiati la stagionalità, l'omogeneità delle osservazioni, le differenze e le tendenze per entrambi i periodi.

#### *Numero di segnalazioni spontanee*

Sulla base del numero totale dei casi individuati dalla PhVP, la percentuale di segnalazioni spontanee di ADR è aumentata dal 29,5% (n=200) durante il primo periodo al 71,5% (n=631) durante il secondo. L'incremento è stato espresso come numero medio di segnalazioni spontanee all'anno, l'aumento è stato da 40 (range 23-55) a 224 (range 98-248). L'analisi ha dimostrato l'assenza di stagionalità. Nel primo periodo vi è stata una media mensile costante di 3,47 segnalazioni (95% CI 1,90-5,03) mentre nel secondo il trend è stato crescente, con un aumento mensile di 0,74 segnalazioni (95% CI 0,62-0,86).

#### *Gravità*

Nel secondo periodo, la percentuale di gravi casi segnalati è aumentata di quasi 2 volte (63,1% vs 32,5% nel primo periodo;  $p < 0,001$ ). Da rilevare che il numero medio di anni per i casi gravi è aumentato più di 10 volte (153 vs 11 nel primo periodo).

#### *Nuovi farmaci sospettati di causare ADR*

Nel complesso, sono state incluse 285 e 877 sospette esposizioni a farmaci nei report ricevuti nel primo e nel secondo periodo, rispettivamente.

Circa il 10% di tali esposizioni sono state correlate a nuovi farmaci (9,8% nel primo periodo e 11,1% nel secondo;  $p=0,559$ ). Nonostante ciò, nel secondo periodo è aumentato sia il numero mediano di sospette esposizioni a nuovi farmaci per anno sia il numero medio di differenti nuovi farmaci per anno (33 vs 6 vs 5 e 24, rispettivamente).

#### *ADR già note*

La maggior parte delle segnalazioni hanno descritto associazioni farmaco-reazione precedentemente note (93,5% nel primo periodo e 91,4% nel secondo;  $p=0,376$ ).

Tuttavia, il numero medio di associazioni per anno non note in precedenza o poco note è aumentato di 6 volte nel secondo periodo (20 vs 3 nel primo periodo) di cui la maggior parte si riferivano a casi gravi (5 di 13 nel primo periodo 40 e di 54 nel secondo).

I risultati indicano che vari interventi basati sull'accordo tra medici e direzione ospedaliera migliora la segnalazione spontanea di ADR. Durante l'intervento l'effetto è stato continuo e progressivo, con il conseguente aumento della quantità (il numero totale di segnalazioni di ADR), ma anche della qualità delle segnalazioni (il numero di segnalazioni di ADR gravi, inattese e associate a nuovi farmaci).

Lo studio tuttavia presenta dei limiti. In primo luogo la generalizzazione dei risultati: l'intervento è stato effettuato in un solo ospedale e con particolari caratteristiche, pertanto potrebbe non essere efficace in altri ospedali. In secondo luogo, l'aumento del numero di segnalazioni spontanee non implica necessariamente un sistema di identificazione del segnale più efficiente.

In terzo luogo, l'utilizzo preferenziale di ARIMA rispetto ad altri strumenti per analizzare le variabili di risposta. Infine, la mancanza di un gruppo di controllo e la mancata rilevazione di informazioni su altri fattori potenzialmente rilevanti, quali gli anni dalla laurea, la specialità medica, i titoli post-laurea o la precedente formazione dei medici, ognuno dei quali può essere correlato agli effetti osservati.

Questo modello di intervento ha determinato un miglioramento quantitativo e qualitativo della segnalazione spontanea di ADR da parte dei medici ospedalieri. L'intervento ha previsto incentivi economici e una serie di attività educative.

Considerando i risultati riportati, i futuri studi dovrebbero analizzare se le attività di formazione o altre attività di altro tipo mirate alla farmacovigilanza, possano aumentare il numero di segnali individuati e abbreviare il tempo di riconoscimento e indicare come queste attività possano essere utilizzate a livello locale per determinare un uso più sicuro dei farmaci.

**Parole chiave:** segnalazione spontanea, ADR, farmacovigilanza.

#### **Riferimento bibliografico**

Pedrós C et al. An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians. *A Time Series Analysis in Spain. Drug Safety* 2009; 32: 77-83.

#### **Uso dei diuretici dell'ansa e fratture in donne in postmenopausa: evidenze dal *Women's Health Initiative***

A cura del Dott. Gianluca Miglio

I diuretici dell'ansa aumentano l'escrezione del calcio e, in alcuni studi, l'ipercalciuria è stata associata a ridotta densità minerale ossea (DMO), un fattore di rischio di fratture. Questi farmaci, inoltre, potrebbero causare ipotensione ortostatica associata, in alcuni studi, a cadute. Ciò nonostante, i dati relativi all'associazione tra l'uso dei diuretici dell'ansa e la DMO, le cadute e le fratture sono conflittuali.

Il presente studio prospettico ha esaminato l'associazione tra l'uso dei diuretici d'ansa e i cambiamenti del DMO (follow-up medio 3 anni), le cadute (follow-up medio 7,7 anni) e le fratture (follow-up medio 7,7 anni) in pazienti (età 50-79 anni) arruolate tra il 29 ottobre 1993 e il 31 dicembre 1998 nel *Women's Health Initiative* (WHI).

Per le fratture e le cadute sono state valutate 3.411 utilizzatrici (l'88,9% usava furosemide, il 7,8% bumetanide, il 2,9% torsemide e lo 0,4% acido etacrinico) e 130.444 non-utilizzatrici.

La DMO è stata valutata in un sottogruppo costituito da 300 utilizzatrici e 9.124 non-utilizzatrici. 3.820 pazienti avevano un'insufficienza cardiaca congestizia, di queste 842 erano utilizzatrici e 2.978 non-utilizzatrici. L'uso dei farmaci è stato accertato al momento dell'arruolamento e alla visita al terzo anno. Sono stati registrati i dati relativi alla durata dei trattamenti, ma non quelli relativi alle dosi. L'assunzione di calcio, di vitamina D e di alcool è stata misurata con un *semiquantitative food frequency questionnaire*. L'assunzione di vitamina D è stata determinata sommando la quantità di vitamina D assunta dagli integratori e dalla dieta; l'assunzione di calcio è stata determinata considerando l'assunzione dello ione dai medicinali, dagli integratori e dalla dieta. Informazioni quali l'età, l'etnia, il fumo, la storia familiare di fratture al bacino, la prevalenza di fratture prima e dopo i 55 anni, l'età alla menopausa, lo stato di salute, la storia d'insufficienza

cardiaca congestizia e quella di malattia coronarica, sono state raccolte attraverso la compilazione di questionari. La presenza di condizioni croniche, comprese il diabete mellito trattato, lo stroke, il cancro, le malattie cardiovascolari, l'artrite, l'ipertensione, 2 o più cadute, l'enfisema e le fratture del bacino dopo i 55 anni sono state stabilite al momento dell'arruolamenti nel WHI e descritte da un punteggio (numero di condizioni croniche 0-4). Il dispendio energetico per le attività fisiche ricreative è stato utilizzato per determinare il livello di attività fisica. Il *Rand 36-Item Short Form Health Survey* è stato utilizzato per valutare la funzione fisica, un punteggio più alto indicava una migliore funzione fisica. Al momento dell'arruolamento sono state misurate statura e peso per il calcolo del BMI.

La DMO totale del bacino, del rachide lombare antero-posteriore e total body è stata misurata all'arruolamento e a 3 anni.

Nello studio le fratture totali sono state definite come tutte le fratture eccetto quelle delle coste, dello sterno, del cranio o della faccia, delle dita della mano, del piede e delle vertebre cervicali. Tutte le partecipanti sono state considerate con una storia di cadute se avevano avuto  $\geq 2$  cadute nell'anno precedente l'arruolamento.

Utilizzando un modello di analisi aggiustato per età, etnia e BMI, è stata rilevata un'associazione significativa tra l'uso dei diuretici dell'ansa e le fratture totali (HR, 1,31; CI 95% 1,20-1,42), quelle al bacino (HR, 1,75; CI 95%, 1,34-2,28), quelle vertebrali (HR, 1,68; CI 95% 1,35-2,10), altre fratture (HR, 1,27; CI 95%, 1,15-1,41) e  $\geq 2$  cadute (HR, 1,37; CI 95%, 1,30-1,45).

L'associazione tra l'uso di diuretici dell'ansa e le fratture totali (HR, 1,09; CI 95%, 1,00-1,19;  $p=0,052$ ), le fratture del bacino (HR, 1,21; CI 95%, 0,91-1,60), le fratture vertebrali (HR, 1,17; CI 95%, 0,92-1,48;  $p=0,20$ ) e le cadute (HR, 1,01; CI 95%, 0,96-1,08;  $p=0,62$ ) non è risultata ulteriormente significativa.

Nelle donne che avevano usato diuretici per  $>3$  anni è stato osservato un modesto aumento del rischio per le fratture totali (HR, 1,16; CI 95%, 1,03-1,31) e altre fratture (1,16; 1,01-1,33).

L'uso di modelli aggiustati in misura minima applicati ai dati ottenuti dalle 2.827 donne con insufficienza cardiaca congestizia, hanno mostrato che l'uso dei diuretici è stato significativamente ed inversamente associato alle fratture vertebrali ma non con al bacino (HR, 0,69; CI 95%, 0,35-1,37). Anche utilizzando un modello aggiustato in toto, l'uso dei diuretici è stato significativamente e inversamente associato sia con le fratture al bacino (HR, 0,44; CI 95%, 0,21-0,94) che con quelle vertebrali (HR, 0,46; CI 95%, 0,21-0,97), sebbene siano stati registrati soli 16 casi di fratture al bacino (3 nel gruppo utilizzatrici e 13 in quello non-utilizzatrici) e 23 fratture vertebrali (3 nel gruppo utilizzatrici e 20 in quello non utilizzatrici).

I cambiamenti della DMO sono stati valutati in un sottogruppo di 300 utilizzatrici di diuretici e 9124 non-utilizzatrici. Utilizzando un modello aggiustato in toto, non è stata determinata nessuna differenza statisticamente significativa tra le utilizzatrici e le non-utilizzatrici nei valori di DMO al momento dell'arruolamento, a 3 anni e nei cambiamenti dei valori di DMO tra le due visite.

Dopo aggiustamento per le variabili di confondimento, non è stata rilevata nessuna associazione statisticamente significativa tra l'uso dei diuretici dell'ansa e i cambiamenti della DMO, le cadute e le fratture. Comunque, l'uso prolungato di questi farmaci è stato associato ad un rischio maggiore di fratture in donne in postmenopausa.

Lo studio presenta diversi limiti: 1) lo stato di salute delle pazienti è stato valutato solo al momento dell'arruolamento; 2) bassi livelli di 25-idrossivitamina D potrebbero essere associati ai valori della DMO, alle cadute e alle fratture; i dati non sono stati però aggiustati per questa variabile; 3) non sono stati considerati dati relativi alle dosi dei farmaci diuretici utilizzati; 4) non è stato possibile determinare se c'è stato un rischio residuo sui cambiamenti della salute ossea dopo la sospensione

dei diuretici, dato che non erano disponibili le date di sospensione del trattamento; 5) i dati sulla storia di cadute possono essere stati non accurati poiché riportati dalle pazienti; 6) ci sono stati pochi casi di fratture al bacino e vertebrali nelle pazienti con insufficienza cardiaca congestizia; 7) l'assunzione di calcio è stata 1083 mg/die nella popolazione di utilizzatori di diuretici (1139 mg/die in quelli con insufficienza cardiaca congestizia), ne consegue che questi dati non possono essere applicati alle popolazioni con assunzione inferiore di calcio; 8) questo studio non è applicabile ai diuretici di tipo tiazidico che sono stati associati ad aumento della DMO e ad un più basso rischio di fratture del bacino e dell'avambraccio.

**Parole chiave:** diuretici dell'ansa; fratture; studio prospettico.

#### **Riferimento bibliografico**

Carbone LD et al. Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2009; 169: 132-40.

### **Uso di aspirina, altri antinfiammatori non-steroidi, paracetamolo e rischio di cancro al seno in donne in premenopausa nel Nurses' Health Study II**

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

L'aspirina e altri antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofene, sono usati frequentemente nel trattamento di disturbi molto comuni quali dolori muscolari, infiammazioni, mal di testa. Alcuni dati hanno messo in luce una riduzione del rischio di patologie cardiovascolari e di cancro al colon (*Dubè C et al. Ann Intern Med* 2007; 146: 365-75) pertanto, recentemente l'uso di questi farmaci come agenti chemoprotettivi è aumentato. Esiste la speranza che questi farmaci possano prevenire anche altri tipi di tumori, tra cui il cancro al seno.

Nonostante le forti evidenze di un'associazione inversa tra l'assunzione di aspirina e di altri FANS e il rischio di cancro al seno, finora i dati epidemiologici hanno prodotto risultati contrastanti. L'uso di aspirina è stato inversamente associato con il rischio di cancro al seno in 6 studi prospettici, mentre nessuna associazione è stata osservata in altri 6 studi. Analogamente, sono state osservate associazioni inverse, positive e nulle con FANS e FANS non salicilati. La maggior parte degli studi prospettici ha incluso esclusivamente o prevalentemente donne in postmenopausa.

Poiché non esistono studi che mettano in relazione l'uso di questi farmaci con il rischio di cancro al seno in donne in premenopausa, l'obiettivo di questa analisi, condotta all'interno dello studio di coorte prospettico Nurses' Health Study II, è stato valutare l'associazione tra l'uso di aspirina, FANS non salicilati, paracetamolo e rischio di cancro al seno in queste donne.

Lo studio Nurses' Health Study II, della durata di 14 anni (1989-2003), ha coinvolto 112.292 donne di età compresa tra i 25 e i 42 anni, che all'inizio non presentavano diagnosi di cancro (ad eccezione del tumore cutaneo non melanoma) e al basale non si trovavano già in post menopausa e che avevano compilato un questionario che riportava informazioni relative allo stile di vita, inclusi i fattori di rischio per il cancro al seno e alla diagnosi di nuove patologie.

Nel questionario base proposto nel 1989 è stato chiesto alle partecipanti, in 3 quesiti differenti, se utilizzavano regolarmente ( $\geq 2$  volte settimana) paracetamolo, aspirina o altri FANS; questi dati sono stati aggiornati ogni due anni a partire dal 1993.

Le donne che hanno riportato un uso regolare sono state definite "consumatrici abituali" per il successivo periodo di 2 anni di follow-up (tra il 1989 e il 1993 il periodo di follow-up è stato di 4 anni). Le donne che hanno continuato a segnalare l'uso di antinfiammatori nel questionario successivo rimanevano classificate come consumatrici abituali, mentre quelle che hanno cessato di segnalarne l'impiego sono diventate "ex-consumatrici", sebbene queste donne potessero risultare "consumatrici abituali" ad un successivo questionario.

A partire dal 1993 (per l'aspirina) e dal 1995 (per il paracetamolo o per altri FANS) è stato posto il quesito relativo alla frequenza d'uso dei farmaci (definita o come giorni per settimana o come giorni per mese) ed è stata aggiornata ogni 2 anni. A partire dal 1999, con aggiornamento biennale, è stata richiesta la quantità di farmaco usata (compresse per settimana) per ciascuna categoria. La durata d'uso regolare è stata calcolata dal basale nel 1989 fino alla fine del follow-up. Per le donne che hanno mancato di compilare un questionario, le informazioni relative all'uso di farmaco sono state considerate a partire dal ciclo precedente.

Durante i 14 anni di follow-up, tra le donne in premenopausa, sono stati documentati 1345 casi di cancro invasivo al seno.

Se confrontate con le non utilizzatrici, le utilizzatrici attuali di aspirina non mostravano una diminuzione del rischio di cancro al seno (RR, 1.07; 95% CI 0.89-1.29). Il rischio tra le ex-utilizzatrici era leggermente più elevato (RR 1.21; 95% CI, 1.03-1.41).

La durata d'uso non era associata con il rischio di cancro al seno tra le utilizzatrici attuali (<5 anni: RR 1.03; 95% CI, 0.84-1.26; ≥5 anni: 1.26; 0.88-1.80; p per il trend=0.55). Analogamente, la frequenza d'uso (giorni per settimana) non era associata al rischio di cancro (p=0.39).

L'uso attuale di FANS non salicilati è stato associato ad un modesto incremento del rischio di cancro al seno rispetto al non uso (RR, 1.16; 95% CI, 1.01-1.34), nonostante non ci fossero evidenze dell'esistenza di un trend nel rischio associato alla durata d'uso (<5 anni: RR, 1.18; 95% CI, 1.02-1.37; ≥5 anni: 1.11; 0.88-1.39). L'uso pregresso, invece, non è stato correlato ad incremento del rischio di cancro al seno (RR, 1.06; 95% CI, 0.91-1.24).

Relativamente alla frequenza d'uso, è stato registrato un trend inverso (p=0.6) indicativo, che potrebbe essere stato causato da un notevole incremento del rischio osservato per un uso di FANS non salicilati per 2 o 3 giorni a settimana (RR 1.35; 95% CI, 1.09-1.67).

Nelle utilizzatrici attuali, il paracetamolo non era associato al rischio di cancro al seno (RR 0.99; 95% CI, 0.84-1.16) e neanche la durata d'uso (p=0.91) e la frequenza (p=0.60) risultavano associate ad un incremento del rischio.

Inoltre, l'associazione tra ciascuna categoria di farmaco e il rischio di cancro al seno non variava in funzione dello stato dei recettori degli estrogeni e del progesterone del tumore.

Uno dei principali punti di forza di questo studio è stato quello di focalizzarsi sulle donne in premenopausa. I dati sono stati raccolti prospetticamente, le informazioni riguardanti esposizione e covariate sono state aggiornate ogni 2 anni per tutto il corso del follow-up.

La raccolta dati relativa ad aspirina ed altri FANS non salicilati è stata effettuata separatamente allo scopo di valutare queste due classi di farmaci sia indipendentemente che in associazione. L'uso di paracetamolo è stato considerato come confronto per determinare se il comportamento nell'assunzione di farmaci per il dolore possa influenzare il rischio. Lo studio ha inoltre esaminato l'associazione tra lo stato dei recettori per estrogeni e progesterone e il tumore.

Lo studio ha mostrato alcuni limiti quali: assenza di informazioni relative alla dose, mancata disponibilità dei dati di frequenza per i primi anni di follow-up, carenza di informazioni relative a durata e frequenza d'uso prima del 1989.

In generale, in questo ampio studio prospettico di coorte condotto su donne in premenopausa, con a disposizione 14 anni di informazioni relative all'esposizione e al follow-up, non è stata osservata nessuna associazione forte tra l'uso di aspirina, FANS, paracetamolo e cancro al seno.

Nonostante i dati sugli animali e gli studi in vitro suggeriscano che i FANS possono inibire la crescita tumorale, i dati epidemiologici non mostrano evidenze di questo tipo. Quindi, l'uso chemoprotettivo di aspirina e di altri FANS per il cancro al seno tra le donne in premenopausa non è consigliato.

Un commento allo studio ha messo in evidenza che alcuni aspetti del disegno dello studio stesso possono aver contribuito ai risultati negativi: 1) il rischio relativo di cancro invasivo al seno in premenopausa è inferiore rispetto alla postmenopausa; 2) una percentuale significativa di casi di cancro al seno nelle donne in premenopausa presenta i recettori per l'estrogeno, questo tipo di tumore non può essere prevenuto agendo su prostaglandine e aromatasi; 3) la carcinogenesi è un processo che può durare decenni e per intervenire in questo processo potrebbe essere richiesto un uso cronico di agenti che riducono il rischio di cancro.

Inoltre, gli autori dello studio hanno definito "uso regolare" di aspirina e altri FANS due o più assunzioni a settimana; tale definizione è accettabile per l'aspirina a causa del suo legame irreversibile con la COX mentre non lo è per gli altri FANS, i quali, a causa della reversibilità del legame, della loro farmacocinetica e dell'efficacia relativa, sulla base di questa frequenza d'uso esercitano un'azione saltuaria sulla COX e sull'aromatasi.

Infine, le utilizzatrici di FANS erano leggermente più anziane e facevano un maggior uso di alcool rispetto alle non utilizzatrici; queste caratteristiche potrebbero rappresentare fattori di rischio per il cancro al seno e potenziali fattori confondenti nella valutazione dell'efficacia dei FANS nella riduzione del rischio di cancro.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** FANS, premenopausa, cancro al seno.

#### **Riferimenti bibliografici**

Eliassen AH et al. Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen and risk of breast cancer among premenopausal women in the Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2009; 169: 115-21.

Kakarala M and Brenner DE. Invited commentary. *Arch Intern Med* 2009; 169: 121.

### **Dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): follow-up a lungo termine di un trial randomizzato e controllato versus placebo**

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

La prevalenza a livello mondiale della demenza è stimata attorno a 25 milioni di persone circa, nella maggior parte dei casi affette dalla Malattia di Alzheimer. Questa patologia devastante implica un progressivo declino delle funzioni cognitive associato a sintomi neuropsichiatrici, frequentemente trattati con farmaci antipsicotici. I risultati di 24 trial indicano un significativo, seppur modesto, miglioramento dei comportamenti aggressivi nei gruppi trattati con antipsicotici (sia tipici che atipici) per 6-12 settimane, rispetto al placebo e le evidenze più rilevanti sono per il risperidone.

I risultati degli studi della durata  $\geq 6$  mesi suggeriscono solo modesti o nulli benefici per terapie più prolungate. Inoltre, esistono chiare evidenze di un aumento significativo degli effetti avversi, come parkinsonismo, sedazione, edema, infezioni polmonari, declino cognitivo accelerato ed eventi cardiovascolari (odds ratio 2.5-3.0) in pazienti affetti da malattia di Alzheimer trattati con antipsicotici. Una recente metanalisi di trial controllati versus placebo della durata di 6-12 settimane ha suggerito un aumento significativo del rischio di mortalità (1.5-1.7 volte) (*Schneider LS et al. JAMA* 2005; 294: 1934-43).

L'FDA, sulla base di queste informazioni ha pubblicato degli alert sull'aumento del rischio di mortalità correlato alla terapia con antipsicotici atipici in pazienti con malattia di Alzheimer.

Nella maggior parte delle case di cura dell'Europa e del Nord America fino al 30-60 % dei degenti con demenza sono trattati con antipsicotici, di solito per periodi  $>1$  anno.

Alla luce delle nuove evidenze provenienti da metanalisi che hanno rilevato un aumento della mortalità, in questo studio randomizzato e in doppio cieco, è stata confrontata la mortalità di pazienti con Alzheimer in terapia con antipsicotici per >1 anno rispetto a placebo e sono stati raccolti dati ulteriori sulla mortalità a lungo termine per un follow-up di 54 mesi.

Sono stati arruolati pazienti affetti da demenza da Malattia di Alzheimer residenti in strutture di assistenza di quattro zone del Regno Unito (Oxfordshire, Newcastle e Gateshead, Londra e Edimburgo) a cui erano stati prescritti gli antipsicotici tioridazina, clorpromazina, aloperidolo, trifluoperazina o risperidone per disturbi comportamentali o psichiatrici per almeno 3 mesi (sono stati presi in considerazione questi farmaci antipsicotici in quanto i più prescritti nel Regno Unito).

I criteri di inclusione erano i seguenti: residenza in una casa di cura o casa di riposo; soddisfazione dei criteri NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association); un punteggio al "minimal state examination" (MMSE)  $\geq 6$  punti o >30 punti alla "severe impairment battery" (SIB); l'assunzione di almeno 10 mg di clorpromazina o un dosaggio equivalente di un altro antipsicotico o 0,5 mg/die di risperidone.

I criteri di esclusione comprendevano: incapacità di completare le misurazioni per la valutazione iniziale; qualsiasi condizione fisica (tra cui marcati disturbi extrapiramidali) che potesse rendere difficoltosa la partecipazione al trial o potesse aumentare la sofferenza del paziente, il prolungamento dell'intervallo QT all'ECG in seguito ad assunzione di tioridazina; l'incapacità di assumere capsule per os.

La randomizzazione iniziale è stata effettuata mediante un algoritmo per garantire una ripartizione equilibrata tra i gruppi in considerazione dei fattori prognostici quali: presenza o assenza di segni extrapiramidali, allucinazioni visive e deliri, utilizzo di inibitori delle colinesterasi, punteggio al MMSE, terapia in corso con antipsicotici tipici o atipici.

I pazienti randomizzati nel gruppo di trattamento attivo hanno ricevuto una dose di antipsicotico la più vicina possibile alla terapia già in corso, mantenuta tale per tutto il periodo dello studio.

L'outcome primario era la mortalità a 12 mesi. Sono poi stati effettuati follow-up supplementari per almeno 2 anni dall'arruolamento iniziale (24-54 mesi) per determinare l'effetto sulla mortalità a lungo termine. Sono state condotte valutazioni per mezzo del telefono per stabilire se ogni partecipante era ancora in vita 24 mesi dopo l'arruolamento dell'ultimo partecipante (intervallo di follow-up 24-54 mesi).

La prima valutazione sulla mortalità si è basata sui dati dell'intervista telefonica, ma per ogni decesso gli autori hanno ricercato il certificato di morte al fine di ottenere ulteriori informazioni sulla causa della morte.

Le analisi principali sono state effettuate su tutti i soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di trattamento (popolazione mITT, modified intention-to-treat), in linea con il disegno dello studio principale (*Ballard C et al. PLoS Med 2008; 5: e76*); inoltre sono state realizzate ulteriori analisi su tutti i soggetti randomizzati (popolazione ITT), cioè sia i pazienti che non hanno mai iniziato il trattamento sia quelli che avevano ricevuto almeno una dose ma non quelli che hanno interrotto la terapia prima di 12 mesi.

Sono stati randomizzati 165 pazienti; al 12% dei pazienti del gruppo in trattamento sono state prescritte alte dosi. I farmaci più comunemente utilizzati prima della randomizzazione (93% delle prescrizioni totali) erano risperidone e aloperidolo.

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti erano sostanzialmente simili tra i due gruppi. Sette pazienti sono deceduti e i drop-out prima della valutazione a 12 mesi sono stati 6. All'interno del gruppo in trattamento con antipsicotici la durata media della prescrizione è stata di 25,1 mesi (95% CI 15,7-53,3 mesi).

A 12 mesi, il confronto tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con antipsicotici o con placebo ha evidenziato una sopravvivenza totale dell'89,7% (95% CI 71,3-96,5%) versus il 97,1% (80,9-99,6%), rispettivamente; per la popolazione mITT le percentuali erano 70,3% (57,5-79,9%) versus 76,6% (64,2-85,2%) mentre per quella ITT i corrispondenti tassi erano 74,7% (63,9-82,7%) versus 79,3% (68,8-86,6%).

Le stime della curva di Kaplan-Meier hanno mostrato che, durante l'estensione del periodo di follow-up, per i pazienti che hanno continuato il trattamento antipsicotico la mortalità era significativamente più elevata rispetto al gruppo placebo (popolazione mITT  $p=0,03$ , HR 0,58 [0,35-0,95]; popolazione ITT  $p=0,02$ , HR 0,58 [0,36-0,92]).

La differenza in termini di mortalità è risultata più evidente dopo il primo anno. Le differenze in termini di sopravvivenza erano simili per l'analisi sulla popolazione mITT, ITT o per i pazienti che hanno continuato il trattamento assegnato per i primi 12 mesi dello studio (o fino al decesso, nel caso in cui si fosse verificato precedentemente).

Le uniche differenze tra le analisi sono state rilevate oltre il periodo di randomizzazione di 12 mesi. Sulla base dei risultati nella popolazione mITT, la sopravvivenza cumulativa era 46% versus 71%, rispettivamente tra il gruppo di trattamento e il placebo a 24 mesi, 30% versus 59% a 36 mesi e 26% versus 53% a 42 mesi. Le differenze in termini assoluti a 24, 36 e 42 mesi erano simili nella popolazione ITT e nei pazienti che hanno continuato la terapia per i primi 12 mesi.

Dei 76 pazienti che sono deceduti, è stato reperito il certificato di morte per 59 soggetti (78%). I decessi per probabili cause vascolari si sono verificati in misura maggiore (anche se non significativa) nel gruppo placebo; non vi erano evidenze di un aumento dei decessi cerebrovascolari nei pazienti che hanno continuato ad assumere antipsicotici.

In conclusione, quindi, l'aumento della mortalità riportata durante la fase di randomizzazione di 12 mesi, si è verificato nel braccio che ha continuato il trattamento antipsicotico (5-8% maggiore rispetto al placebo, in base all'analisi effettuata).

Nell'intero periodo di follow-up di 54 mesi, il tasso di mortalità era più alto nei pazienti che sono stati randomizzati a continuare la terapia con antipsicotici rispetto al gruppo placebo, in particolare a 24, 36 e 48 mesi.

I tassi di sopravvivenza erano simili nelle ulteriori analisi sui pazienti che hanno continuato il trattamento per almeno 12 mesi. Questi risultati suggeriscono un aumento del rischio di mortalità che persiste nel lungo termine correlato all'uso di antipsicotici nella malattia di Alzheimer.

Le ragioni per le quali le differenze più evidenti sulla mortalità si riscontravano dopo la fase dei 12 mesi di randomizzazione non sono chiare, anche se il rischio totale durante i primi 12 mesi era simile a quello riportato negli studi precedenti e ai dati estrapolati da una precedente metanalisi di trial di 12 settimane. Inoltre, le analisi sui pazienti che hanno continuato il loro trattamento per un periodo di almeno 12 mesi o fino alla morte, hanno mostrato una netta separazione delle curve di sopravvivenza tra 6 e 12 mesi di follow-up. Una possibile spiegazione può essere che la maggior parte dei partecipanti con demenza grave ha di base un rischio di mortalità più elevato indipendentemente dal trattamento assunto o che lo stretto monitoraggio nel corso dello studio sia stato in grado di attenuare gli effetti di importanti esiti avversi.

Gli autori concludono che questi dati vanno interpretati con molta cautela, anche in considerazione del fatto che i pazienti analizzati all'ultimo step, cioè quelli che avevano mostrato le differenze maggiori in termini di sopravvivenza, erano in numero esiguo. Inoltre, prima della randomizzazione la maggior parte dei pazienti era in terapia con risperidone e aloperidolo e per questo motivo i risultati non possono essere generalizzati per tutta la classe degli antipsicotici.

**Conflitto di interesse:** il primo autore ha ricevuto onorari e finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** antipsicotici, malattia di Alzheimer, RCT.

**Riferimento bibliografico**

Ballard C et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurology 2009; DOI:10.1016/S1474-4422(08)70295-3.

---

---

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO  
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

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

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) 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 Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (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](mailto: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](mailto:sif@unito.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

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

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

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

---

## **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

---

## **Sostieni la Società Italiana di Farmacologia!**

La SIF è un'associazione senza scopo di lucro, sostienila con il tuo 5 per mille dell'IRPEF per destinare tali fondi a Borse di studio e di ricerca per giovani ricercatori.

---

---