IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Impatto dell'ALLHAT/JNC7 Dissemination Project sull'uso dei diuretici tiazidici

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/101645 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)

12 October 2024

SIF WEB FARMACOLOGIA

SIF – Farmaci in evidenza

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

Newsletter numero 60 del 15.06.2010

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

- **Prescrizione di terapie anti-osteoporosi dopo l'uso di inibitori di pompa protonica in medicina generale**
- **Alte dosi di inibitori di pompa protonica versus dosaggi non elevati dopo un trattamento endoscopico in pazienti con ulcera peptica sanguinante: revisione sistematica e metanalisi di RCT**
- **Inibitori di pompa protonica nella profilassi del sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore in ambiente nosocomiale: effetti di linee guida standardizzate sulla pratica prescrittiva**
- **I beta-bloccanti possono ridurre la mortalità e il rischio di esacerbazioni in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva**
- **Effetti dei fibrati su esiti cardiovascolari: revisione sistematica e metanalisi**
- **Effetti indesiderati da statine in donne e uomini in Inghilterra e Galles: uno studio di coorte che utilizza il database QResearch**
- **Impatto dell'ALLHAT/JNC7 Dissemination Project sull'uso dei diuretici tiazidici**
- **Descrizione ed interpretazione di studi randomizzati e controllati con risultati statisticamente non significativi per gli esiti primari**
- **Trattamento a lungo termine con metformina in pazienti con diabete di tipo 2 e rischio di deficit di vitamina B-12: i risultati di un RCT**

Prescrizione di terapie anti-osteoporosi dopo l'uso di inibitori di pompa protonica in medicina generale

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Recentemente alcuni studi hanno indicato che gli inibitori di pompa protonica (*Proton Pump Inhibitors*, PPI) possono ridurre l'assorbimento del calcio, con conseguente aumento del rischio di osteoporosi e successive fratture. Attualmente, poche evidenze sono però disponibili sulla possibile relazione esistente tra impiego di bifosfonati e terapia con PPI.

Per tale ragione è stato effettuato uno studio di coorte retrospettivo, il cui obiettivo primario è stato quello di determinare l'associazione tra la prescrizione di terapie anti-osteoporosi, in modo particolare bifosfonati, e l'uso di PPI in una popolazione adulta, utilizzando un ampio database farmacoepidemiologico irlandese. L'obiettivo secondario dello studio è stato quello di esaminare se questa associazione fosse dose-dipendente e correlata alla durata della terapia con PPI.

Il sistema HSE-PCRS (HSE – *Primary Care Reimbursement Services*) fornisce cure sanitarie gratuite a circa il 30% della popolazione irlandese (1.276.178 persone), che non ha reddito sufficiente per accedere ai principali servizi delle cure primarie. Tutti i farmaci vengono dispensati gratuitamente ai pazienti aderenti al servizio. Sebbene la popolazione del HSE-PCRS non sia in realtà rappresentativa dell'intera popolazione irlandese a causa della maggiore presenza di anziani e giovani socialmente svantaggiati, è stato stimato che oltre il 70% di tutti i farmaci utilizzati in medicina generale venga fornito tramite questo sistema.
Il database di prescrizione del sistema HSE-PCRS contiene i dettagli demografici dei pazienti e le informazioni sui farmaci dispensati e relativi costi, ma le singole prescrizioni non sono collegate alle diagnosi. Di conseguenza, per questo studio non è stato possibile reperire indicazioni sulle diagnosi di osteoporosi o sui livelli della densità minerale ossea.
Tuttavia, in questo dataset l'uso dei bifosfonati può essere considerato specifico per l'osteoporosi, poiché le prescrizioni di questi farmaci per altre indicazioni sono rimborsate tramite sistemi diversi.
I farmaci anti-osteoporosi inclusi nell'analisi sono stati i seguenti: bifosfonati, ranelato di stronzio, tibolone e raloxifene, supplementi di calcio e vitamina D.
Sono stati considerati nell'analisi come fattori di confondimento i farmaci con effetti protettivi sulla densità minerale ossea (beta-bloccanti, tiazidi, calcio-antagonisti, ACE-inibitori, sartani e statine) ed i farmaci che possono aumentare il rischio di osteoporosi (antiepilettici, antiparkinson, antipsicotici, antidepressivi, ansiolitici, glucocorticoidi, tiroxina e FANS). Come misura di co-morbidità, è stato usato l'aggiustamento dell'uso di multiterapie.

Lo studio di coorte retrospettivo è stato condotto in un periodo di 5 anni a partire dal gennaio 2003 fino al dicembre 2007 su soggetti di età ≥ 55 anni. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: 1) nuovi utilizzatori di PPI, se avevano iniziato la terapia dopo il 2003 e 2) non utilizzatori, considerati come controlli, se non avevano mai ricevuto prescrizioni di PPI (né antecedenti al 2003 né successive). Sono state quindi esaminate le prescrizioni di farmaci anti-osteoporosi dispensate a partire dal 2004 per entrambi i gruppi. I pazienti con prescrizioni per l'osteoporosi antecedenti all'uso dei PPI sono stati esclusi dall'analisi.

Su una coorte complessiva costituita da 442.341 pazienti di età ≥ 55 anni, gli utilizzatori di PPI erano 209.175, mentre i non utilizzatori erano 233.166. Prescrizioni successive di farmaci anti-osteoporosi sono state individuate sia tra gli utilizzatori di PPI (42.589; 20,4%) che nel gruppo dei controlli (31.779; 13,6%). Dopo aggiustamento per età e sesso, il valore di odds ratio (OR) per la co-prescrizione di qualsiasi terapia anti-osteoporosi e di un PPI era pari a 1,69 (IC 95% 1,66-1,72). Dopo aggiustamento per età, le donne hanno presentato un rischio 4,3 volte più elevato rispetto agli uomini di assumere farmaci anti-osteoporosi.

Dopo aver valutato la prescrizione di farmaci con effetti sia positivi che negativi sulla densità minerale ossea, il rischio risultava comunque statisticamente significativo, seppur minore in termini quantitativi (OR 1,26; 1,23-1,28).
Utilizzando come confronto una terapia con PPI della durata ≤ 3 mesi, la forza dell'associazione cresceva con l'aumentare del periodo di trattamento, risultando in valori di OR pari a 1,19 (1,15-1,23) per 6-12 mesi di trattamento e 2,09 (2,04-2,13) per terapie > 24 mesi. Il test di linearità per la durata della terapia risultava statisticamente significativo.
Il valore di OR aumentava inoltre con l'incremento della dose ed anche in questo caso il trend risultava lineare in maniera significativa.
Non sono state individuate differenze nei rischi associati ai 5 diversi PPI prescritti (omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo). Circa il 60% delle prescrizioni di terapie anti-osteoporosi riguardava bifosfonati.
Dopo aggiustamento per età, sesso ed uso di farmaci con effetti sulla densità minerale ossea, le prescrizioni di bifosfonati successive a trattamento con PPI erano più elevate rispetto ai controlli (OR 1,28; 1,25-1,31).

La maggiore limitazione del database di prescrizione del sistema HSE-PCRS consiste nella mancanza di informazioni sulle diagnosi; ciò non ha permesso di identificare l'incidenza delle fratture o i livelli della densità minerale ossea nella popolazione in studio. Conclusioni più definitive potrebbero essere ottenute da uno studio che prenda in considerazione ripetute scansioni DEXA (Densitometria ossea con tecnica di assorbimento a raggi X) su un campione di pazienti trattati con PPI confrontato con i non utilizzatori.
Un altro limite dello studio è rappresentato da una possibile sovrastima degli eventi nei pazienti in terapia con PPI, che potrebbero essere stati sottoposti ad indagini più accurate rispetto ai non trattati. Alla luce dell'osservazione della relazione dose-risposta, questo bias non dovrebbe comunque essere rilevante. Bisogna infine considerare che i farmaci da banco non sono stati inclusi nell'analisi e che i risultati osservati per la popolazione in studio non possono essere considerati interamente rappresentativi della popolazione generale della stessa fascia d'età.

I risultati di questo studio forniscono evidenze significative di un'associazione tra uso di PPI e successiva prescrizione di farmaci anti-osteoporosi nella popolazione generale.
La forza dell'associazione aumenta proporzionalmente all'incremento della dose e diventa statisticamente significativa nei pazienti trattati con PPI per un periodo superiore ai 6 mesi, effetto che si raddoppia dopo 2 anni di terapia.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: PPI, farmaci anti-osteoporosi, analisi delle prescrizioni.

Riferimento bibliografico
McGowan B et al. Prescribing of anti-osteoporotic therapies following the use of proton pump inhibitors in general practice. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2010; DOI: 10.1002/pds.197.

Alte dosi di inibitori di pompa protonica versus dosaggi non elevati dopo un trattamento endoscopico in pazienti con ulcera peptica sanguinante: revisione sistematica e metanalisi di RCT

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

Il trattamento di elezione dell'ulcera peptica sanguinante, causa comune di ricovero ospedaliero di emergenza, vede l'immediato reintegro di liquidi, la terapia delle eventuali co-morbidità, la somministrazione di farmaci soppressori della secrezione acida, la terapia endoscopica e

l'intervento chirurgico. Nonostante l'endoscopia abbia significativamente ridotto l'incidenza di risanguinamento, interventi chirurgici e mortalità, il 10%-20% dei pazienti che si sottopongono ad un trattamento endoscopico presenta episodi di risanguinamento, con un tasso di mortalità di quasi il 4% (*Leontiadis GI et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1:CD002094*).
Diversi studi hanno dimostrato che gli inibitori di pompa protonica (*Proton Pump Inhibitors*, PPI) hanno una maggiore efficacia degli anti-H2 nella soppressione della secrezione acida e nel controllo degli episodi di risanguinamento. Tuttavia, non esiste ancora un consenso sulla dose ottimale di PPI da somministrare per via endovenosa.

L'obiettivo di questa revisione sistematica della letteratura con metanalisi è stato quello di stabilire se alte dosi di PPI (omeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, esomeprazolo) siano superiori a dosi non elevate nel trattamento dell'ulcera peptica sanguinante.

La ricerca, eseguita nell'agosto 2009 senza nessun limite di lingua, è stata effettuata sui database BioMed-Central, CINAHL, MEDLINE, EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials.
Alte dosi di PPI sono state definite come equivalenti a 80 mg in bolo di omeprazolo o pantoprazolo, seguiti da un'infusione endovenosa continua del farmaco alla dose di 8 mg/h per 72 h. Rientrava nella definizione di PPI ad alte dosi anche un dosaggio >192 mg/die in infusione continua. Tutti gli altri schemi posologici sono stati definiti come dosi non elevate di PPI.

I criteri di inclusione per la selezione degli studi erano: 1) trial randomizzati e controllati; 2) confronto tra alte dosi versus dosi non elevate di PPI; 3) ulcera peptica sanguinante confermata endoscopicamente; 4) somministrazione di PPI dopo l'intervento endoscopico; 5) esiti riportati come tassi di risanguinamento, interventi chirurgici o mortalità.

L'outcome primario della revisione era l'ulcera sanguinante ricorrente entro 30 giorni dalla randomizzazione; il risanguinamento doveva essere confermato endoscopicamente.
Gli esiti secondari comprendevano l'intervento chirurgico e la mortalità da tutte le cause (mortalità entro 30 giorni o intraospedaliera).

La qualità metodologica degli studi è stata valutata mediante la scala Jadad (*Jadad AR et al. Control Clin Trials 1996; 17: 1-12*).
Le analisi per sottogruppi post hoc hanno valutato l'effetto della severità dei segni delle emorragie recenti al momento dell'endoscopia iniziale, la via di somministrazione e la dose dei PPI.

Su 10 studi inizialmente selezionati, 7 trial incontravano i criteri di inclusione della revisione, per un totale di 1.157 pazienti trattati.
I risultati hanno mostrato un odd ratio di 1,30 (IC 95% 0,88-1,91) per il risanguinamento, di 1,49 (0,66-3,37) per l'intervento chirurgico e di 0,89 (0,37-2,13) per la mortalità.
Non è stata rilevata nessuna differenza statisticamente significativa in termini di eterogeneità o inconsistenza tra gli studi.
Per quanto attiene alle analisi per sottogruppi post hoc, non è stata evidenziata nessuna differenza significativa tra i gruppi trattati con alte dosi di PPI rispetto a dosi non elevate in termini di risanguinamento, interventi chirurgici o mortalità nell'ambito dei sottogruppi classificati in funzione della severità dei segni delle emorragie recenti al momento dell'endoscopia iniziale, della via di somministrazione e della dose dei PPI.

La metanalisi ha dimostrato che, in pazienti con ulcera peptica sanguinante già trattati endoscopicamente, alte dosi di PPI confrontate con dosaggi non elevati non hanno ridotto ulteriormente l'incidenza di risanguinamento, interventi chirurgici o mortalità.

I risultati cui è giunta la metanalisi possono essere spiegati mediante tre argomentazioni principali. La prima è relativa a fattori farmacogenetici e geografici e consiste nell'evidenza di una maggiore efficacia dei PPI nella terapia dell'ulcera peptica sanguinante tra le popolazioni asiatiche. In questa revisione, 2 dei 7 studi considerati sono stati condotti su soggetti asiatici (Taiwan e Hong Kong). Secondo altri ricercatori, è probabile che le popolazioni cinesi presentino una massa delle cellule parietali più piccola rispetto ai soggetti caucasici: in questo caso potrebbe non esserci alcuna differenza tra alte dosi e dosi non elevate di PPI nel saturare le cellule parietali. Una seconda spiegazione degli esiti ottenuti potrebbe risiedere nel fatto che alcuni studi hanno arruolato pazienti con una patologia meno severa e con basso potenziale di risanguinamento.
Infine, la scarsa ampiezza del campione valutato nei singoli studi ha reso difficile rilevare differenze significative nell'ambito dei confronti testa a testa.

La metanalisi è comunque caratterizzata da due limiti. In primo luogo, la sintesi dei dati non è stata effettuata secondo il principio dell'intention-to-treat. L'analisi per-protocol, di contro, tendeva a sovrastimare l'effetto della terapia e, negli studi in cui è stata utilizzata, il trattamento con PPI ad alte dosi non ha mostrato alcun beneficio. In secondo luogo, non è stato possibile valutare potenziali publication bias visto che la metanalisi ha incluso solo 7 studi condotti su un limitato numero di soggetti.

Conflitto di interesse: nessuno riportato.

Parole chiave: PPI, ulcera peptica sanguinante, revisione sistematica/metanalisi.

Riferimento bibliografico
Wang C-H et al. High-dose vs non–high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2010; 170: 751-8.

Inibitori di pompa protonica nella profilassi del sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore in ambiente nosocomiale: effetti di linee guida standardizzate sulla pratica prescrittiva

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

In pazienti ad alto rischio, la soppressione della secrezione acida gastrica può fornire un'efficace profilassi del sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore (upper gastrointestinal tract bleeding, UGIB) in ambiente nosocomiale, patologia associata a un considerevole tasso di morbilità e mortalità.
I PPI (*Proton Pump Inhibitors*, PPI) sono prescritti frequentemente nella profilassi delle UGIB nosocomiali, tuttavia sono spesso sovrautilizzati nei pazienti ricoverati in reparti non di terapia intensiva (non-ICU) e senza fattori di rischio per UGIB. Inoltre, la prescrizione di PPI a scopo profilattico può proseguire anche dopo la dimissione, senza che se ne ravvisi la necessità.

Obiettivo dello studio è stato valutare sia l'uso dei PPI per la profilassi di UGIB tra i pazienti ricoverati in un reparto di medicina non-ICU che l'effetto dell'implementazione di linee guida standardizzate sull'uso di PPI nella pratica prescrittiva.

Lo studio, condotto presso il Massachusetts General Hospital di Boston, si è articolato in 2 fasi: nella prima è stato valutato l'uso di PPI nei pazienti ricoverati in ospedale nel mese precedente l'implementazione delle linee guida; nella seconda, è stata effettuata una valutazione prospettica dell'uso di PPI nel mese successivo all'implementazione delle linee guida.

Per la stesura delle linee guida è stata condotta una ricerca su PubMed allo scopo di identificare i principali studi in lingua Inglese che riportavano dati controllati sia retrospettivi che prospettici. Le linee guida sono state quindi illustrate al personale medico che è stato invitato ad applicarle a titolo di prova per un mese.

Sono stati considerati tutti i pazienti ricoverati e dimessi dal reparto di medicina dell'ospedale, la maggior parte dei quali provenienti dal pronto soccorso.
Sono stati esclusi: i pazienti trasferiti da un reparto non di medicina dell'ospedale, da un reparto di terapia intensiva o semi-intensiva o da un'altra struttura ospedaliera; i pazienti ricoverati con una diagnosi principale o secondaria di UGIB, quelli sottoposti a endoscopia del tratto gastrointestinale superiore durante il ricovero e quelli deceduti prima della dimissione. Per i pazienti ricoverati e dimessi più di una volta durante il periodo di studio, ogni dimissione è stata valutata come un nuovo arruolamento.

L'uso intraospedaliero di PPI è stato definito in base alla presenza della relativa prescrizione medica in un qualsiasi momento del periodo di degenza di un paziente.
L'uso di PPI alla dimissione è stato definito in base alla presenza della relativa prescrizione nella scheda di dimissione del paziente.

È stata individuata una coorte generale di 942 pazienti, di cui 458 ricoverati e dimessi durante il mese precedente all'implementazione delle linee guida (coorte pre-linee guida) e 484 pazienti ricoverati e dimessi durante il mese successivo all'implementazione delle linee guida (coorte post-linee guida).
Nella coorte generale, il 36% dei pazienti faceva già uso di PPI al momento del ricovero, dato che supera il tasso documentato di malattia da reflusso gastroesofageo (14% dei pazienti) e di ulcera peptica o UGIB (7% dei pazienti).
Il 49% dei pazienti della coorte generale ha ricevuto almeno una prescrizione di PPI durante il ricovero e il 41% è stato dimesso con una prescrizione di PPI.
Dal confronto tra coorte pre- e post-linee guida, non sono emerse differenze statisticamente significative nella percentuale di pazienti con prescrizione di PPI durante il ricovero (52% vs 46%; p=0,36) o al momento della dimissione (42% vs 40%; p=0,97). Tuttavia, a seguito dell'implementazione delle linee guida, in un sottogruppo di pazienti non trattati con PPI prima del ricovero, è stato riscontrato un minor numero di prescrizioni di PPI durante il ricovero (27% vs 16%; p=0,001) e alla dimissione (16% vs 10%; p=0,03).
L'uso di PPI in pazienti ricoverati è stato associato a: età più avanzata, maggiore durata della degenza, anamnesi positiva per malattia da reflusso gastroesofageo, ulcera peptica o UGIB, mentre la prescrizione di PPI al momento della dimissione è stata associata ad uso di aspirina, clopidogrel o glucocorticoidi.

Lo studio presenta alcuni limiti: la presenza di criteri di esclusione che ne limitano la validità esterna, la presenza di un recall bias che può aver causato una sotto- o sovra-stima dell'uso extraospedaliero di PPI, la mancata valutazione della gravità di malattia o di specifiche diagnosi di ammissione predittive di un uso intraospedaliero di PPI, la mancanza di informazioni relative alle terapie concomitanti con antiaggreganti o anticoagulanti, l'impossibilità di valutare se i PPI siano stati semplicemente sostituiti con anti-H2 dopo l'implementazione delle linee guida ed infine l'impossibilità di valutare se il tasso di utilizzo di PPI si traduca in esiti clinici rilevanti (sia positivi che negativi).

L'introduzione di linee guida standardizzate ha portato ad una riduzione dell'uso di PPI in un sottogruppo di pazienti durante il ricovero ed ha ridotto il tasso di prescrizioni di PPI al momento della dimissione.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, inibitori di pompa protonica, linee guida.

Riferimeno bibliografico

Yachimski PS et al. Proton pump Inhibitors for prophylaxis of nosocomial upper gastrointestinal tract bleeding. Effect of standardized guidelines on prescribing practice. Arch Intern Med. 2010; 170: 779-83.

I beta-bloccanti possono ridurre la mortalità e il rischio di esacerbazioni in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia con un forte impatto negativo sulla qualità della vita e con un elevato tasso di ospedalizzazione e di mortalità.
Le terapie maggiormente utilizzate agiscono sull'ostruzione bronchiale, senza modificare in modo sostanziale la mortalità. Tuttavia, l'infiammazione sistemica che caratterizza la BPCO favorisce la progressione della patologia aterosclerotica indipendente da età, fumo ed altri fattori di rischio cardiovascolare, predisponendo i pazienti a sviluppare patologie cardiovascolari, responsabili di un alto tasso di mortalità.
È noto che la terapia con beta-bloccanti migliora la sopravvivenza in pazienti con patologie cardiovascolari, ma potrebbe rivelarsi utile anche nella BPCO. Tuttavia, non sono disponibili chiare evidenze che, in pazienti senza patologie cardiovascolari, i beta-bloccanti riducano la mortalità.

Questo studio di coorte è stato condotto per valutare se l'uso prolungato di beta-bloccanti migliora la sopravvivenza e riduce il rischio di esacerbazioni in pazienti con BPCO, inclusi quelli senza patologie cardiovascolari, utilizzando il database della rete di Medici di Medicina generale di Utrecht (Olanda), che comprende 35 medici.
Il database, creato nel 1992, contiene tutti i dati dei pazienti, comprese le diagnosi e le prescrizioni di farmaci. Nel dicembre 2005, il network comprendeva circa 60.000 pazienti, di cui 20.362 di età ≥45 anni.
Nello studio sono stati inclusi tutti i pazienti ≥45 anni con una diagnosi di BPCO (bronchite cronica o enfisema) tra il 1°gennaio 1995 ed il 31 dicembre 2005.

L'outcome dello studio era rappresentato dalla mortalità da tutte le cause e dalla prima esacerbazione di BPCO. I pazienti sono stati seguiti fino al decesso (end point dello studio) o fino alla conclusione dello studio (31 dicembre 2005).

Su 2.230 pazienti inclusi, il 25% era affetto da BPCO già all'inizio dello studio, mentre il 75% aveva sviluppato la malattia durante il periodo di follow-up. L'età media era pari a 64,8 anni e il 53% era di sesso maschile.
In totale, sono deceduti 686 pazienti: il 27,2% degli esposti a beta-bloccanti versus il 32,3% dei non esposti (p=0,02). Durante un periodo medio di follow-up di 7,2 anni, 1.055 pazienti hanno avuto almeno un episodio di esacerbazione di BPCO: il 42,7% degli esposti a beta-bloccanti versus il 49,3% dei non esposti (p=0,005).
Nel complesso, il 44,9% dei pazienti con BPCO era affetto anche da patologie cardiovascolari, mentre il 66,3% soffriva di una patologia cardiovascolare, ipertensione o diabete. In quest'ultimo gruppo il tasso di mortalità era superiore rispetto ai pazienti senza queste patologie o fattori di rischio cardiovascolari (35,5% versus 21,4%; p<0,001).
A 665 pazienti (29,8%) sono stati prescritti beta-bloccanti, soprattutto cardioselettivi (24,4%).

Mortalità da tutte le cause

Per i beta-bloccanti, l'hazard ratio (HR) grezzo è risultato pari a 0,70 (IC 95% 0,59-0,84). Dopo aggiustamento tramite modello di regressione proporzionale di Cox (CP), l'HR era pari a 0,68 (0,56-0,83), mentre con la tecnica del propensity score (PS) era pari a 0,64 (0,52-0,77).
Per i beta-bloccanti cardioselettivi, l'HR aggiustato (CP e PS) era pari rispettivamente a 0,67 (0,55-0,83) e a 0,63 (0,51-0,77). Per i beta-bloccanti non selettivi, l'HR aggiustato (CP e PS) era pari rispettivamente a 0,82 (0,61-1,10) e a 0,80 (0,60-1,05).

Mortalità da tutte le cause nei sottogruppi

Nel sottogruppo senza patologie cardiovascolari (n=1229), 239 pazienti hanno utilizzato beta-bloccanti e, nel complesso, sono morti 241 pazienti. In merito all'uso di beta-bloccanti, l'HR grezzo era pari a 0,60 (0,41-0,87), mentre quello aggiustato (CP e PS) era pari rispettivamente a 0,67 (0,45-0,99) ed a 0,68 (0,46-1,02).
Altre analisi per sottogruppi hanno evidenziato risultati simili, con l'eccezione dei pazienti che si sono rivolti allo pneumologo, in cui è stata evidenziata una riduzione, anche se non statisticamente significativa, della mortalità (HR grezzo 0,80 [0,59-1,08]; HR aggiustato con CP 0,72 [0,51-1,03]; HR aggiustato con PS 0,81 [0,58-1,13]).
Su 1670 pazienti che hanno sviluppato BPCO, 530 hanno utilizzato un beta-bloccante: 191 erano già in terapia ed hanno continuato l'uso dopo la diagnosi; 84 hanno interrotto l'assunzione di beta-bloccanti al momento della diagnosi e 255 hanno iniziato ad assumere beta-bloccanti dopo la diagnosi di BPCO.
In analisi separate di questi 3 sottogruppi di pazienti è stato osservato che la mortalità era superiore nei soggetti che avevano interrotto la terapia con beta-bloccanti (HR grezzo 0,71 [0,46-1,11]; HR aggiustato con CP 0,89 [0,56-1,42]; HR aggiustato con PS 0,75 [0,47-1,19]).

Esacerbazioni di BPCO che necessitavano di prednisone o prednisolone a dose pulsata

Per tutti i beta-bloccanti, l'HR aggiustato (CP e PS) relativo alle esacerbazioni era pari rispettivamente a 0,71 (0,60-0,83) e a 0,64 (0,55-0,75). Non sono state riscontrate differenze sostanziali tra gli effetti dei beta-bloccanti cardioselettivi e non selettivi.

Esacerbazioni di BPCO nei sottogruppi

Nel sottogruppo senza patologie cardiovascolari, il 42,3% ha manifestato almeno un episodio di esacerbazione di BPCO durante il follow-up (HR grezzo 0,66 [0,53-0,84]; HR aggiustato con CP 0,66 [0,52-0,86]; HR aggiustato con PS 0,68 [0,46-1,02]). Altre analisi per sottogruppi hanno evidenziato risultati simili, inclusi i pazienti che si sono rivolti allo pneumologo.

I punti di forza dello studio risiedono nell'impiego di un ampio campione rappresentativo di pazienti con BPCO con diversi profili di rischio cardiovascolare, nel lungo periodo di follow-up e nell'aggiustamento per diversi fattori di confondimento.
Sono tuttavia presenti dei limiti: in alcuni casi potrebbe essersi verificato un errore di classificazione in pazienti con BPCO e che lamentavano sintomi dovuti a patologie cardiovascolari in cui gli effetti dei beta-bloccanti sono già stati ben stabiliti; non sempre i medici hanno utilizzato la spirometria per classificare i pazienti con BPCO; inoltre, non si può escludere un effetto di confondimento residuo legato a covariate non osservate. Anche se in molti casi mancano dati relativi all'abitudine al fumo, non sembra che questo rappresenti un fattore di confondimento, anche perchè non era correlato all'uso di beta-bloccanti.

L'uso di beta-bloccanti può ridurre la mortalità e il rischio di esacerbazioni di BPCO in un ampio spettro di pazienti con BPCO e ipertensione o patologie cardiovascolari concomitanti. Tuttavia, tali risultati dovranno essere confermati da trial clinici randomizzati.

I bias dello studio sono sottolineati anche dall'editoriale di accompagnamento. Ad esempio, è

plausibile che i pazienti in condizioni peggiori siano stati sistematicamente esclusi dalla terapia con beta-bloccanti, perchè non li tolleravano o perchè troppo instabili dal punto di vista clinico per poterli assumere. È inoltre necessario chiarire attraverso quale meccanismo questi farmaci, contrariamente a quanto finora appreso, siano in grado di determinare gli effetti benefici indicati da questo studio.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: beta-bloccanti, BPCO, studio osservazionale.

Riferimenti bibliografici

Rutten FH et al. β-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2010; 170: 880-7.
Sin DD, Man SF. A curious case of β-blockers in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2010; 170: 849-50.

Effetti dei fibrati su esiti cardiovascolari: revisione sistematica e metanalisi

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Le evidenze ad oggi disponibili non sono concordi nel definire il rapporto rischio/beneficio dei fibrati su esiti cardiovascolari.
Per sintetizzare le evidenze dei trial clinici e meglio definire gli effetti dei fibrati su esiti clinici maggiori è stata effettuata una revisione sistematica con metanalisi

La ricerca, eseguita su MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library senza alcun limite di lingua, ha interessato RCT, pubblicati tra il 1950 ed il marzo 2010, con l'obiettivo di valutare gli effetti dei fibrati su esiti cardiovascolari rispetto al placebo ed estesi per almeno 100 anni-paziente di follow-up in ogni gruppo.
Sono stati raccolti dati relativi ad eventi cardiovascolari maggiori (definiti come un composito di infarto miocardico ed ictus), eventi coronarici (infarto miocardico e morte coronarica), rivascolarizzazione coronarica, ictus, insufficienza cardiaca, morte cardiovascolare, morte per cause non-vascolari, mortalità da tutte le cause, morte improvvisa, albuminuria di nuova insorgenza ed eventi avversi farmaco-correlati.

Su 1.555 articoli inizialmente selezionati, 18 RCT multicentrici (45.058 pazienti) soddisfacevano i criteri d'inclusione e riportavano 2.870 eventi cardiovascolari maggiori (5 RCT), 3.880 decessi (15 RCT) e 4.552 eventi coronarici (16 RCT).
L'ampiezza del campione variava da 81 a 10.627 soggetti, mentre la frequenza annuale di eventi cardiovascolari maggiori variava da 1,2% a 3,3% e quella di eventi coronarici da 0,4% a 5,2%.
I farmaci valutati sono stati: clofibrato (7 studi), bezofibrato (4 studi), fenofibrato (3 studi), gemfibrozil (3 studi) ed etofibrato (uno studio).
L'età media dei soggetti era compresa tra 46 e 68 anni; 8 studi hanno arruolato solo uomini e 6 sono stati realizzati esclusivamente in pazienti diabetici. La prevenzione secondaria è stata l'obiettivo di 11 RCT, la prevenzione primaria di 4, mentre gli altri studi hanno coinvolto pazienti con anamnesi positiva o negativa per malattie cardiovascolari; 8 RCT indicavano tra i criteri di inclusione uno specifico profilo lipidico.

Rispetto a placebo, la terapia con fibrati ha ridotto del 10% il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, del 13% il rischio di eventi coronarici, del 19% il rischio di esiti coronarici non fatali e del 14% il rischio di albuminuria, mentre non ha avuto effetti su ictus, mortalità da tutte le cause, mortalità cardiovascolare, mortalità da cause non vascolari e morte improvvisa.

I fibrati non hanno avuto effetti nemmeno sull'insufficienza cardiaca, anche se i risultati dei 3 RCT considerati erano significativamente eterogenei per la presenza del trial VA CO-OP Atherosclerosis. Un'analisi di sensibilità che ha escluso questo trial, ha evidenziato una riduzione del 18% del rischio di insufficienza cardiaca (p=0,012).
Dai 4 studi che hanno valutato gli effetti della terapia con fibrati sui lipidi, emerge una riduzione delle concentrazioni di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi ed un aumento dei livelli di HDL. Gemfibrozil tende ad essere più efficace nel normalizzare le concentrazioni di lipidi rispetto a fenofibrato o clofibrato.

Non è stato riscontrato un aumento statisticamente significativo di eventi avversi gravi farmaco-correlati da parte dei fibrati (17.413 soggetti, 225 eventi; RR 21% [da –9 a 61; p=0,19]). La terapia con fibrati non ha aumentato significativamente il rischio di rabdomiolisi (15.313 soggetti, 12 eventi; RR 35% [da -59 a 439; p=0,42]), alterazioni muscolari (22.713 soggetti, 3.639 eventi, RR 0% [da -1 a 2; p=0,69]), disturbi gastrointestinali (18.359 partecipanti, 6.477 eventi; RR 8% [da -1 a 18; p=0,08]) e malattie della colecisti (27.828 partecipanti, 3.948 eventi: RR 19% [da -11 a 60; p=0,24]). É stato invece osservato un aumento della creatinina (RR 1,99 [1,46-2,70; p<0,0001]).

I fibrati possono ridurre il rischio, seppur in misura moderata, di eventi cardiovascolari maggiori prevenendo soprattutto gli eventi coronarici e possono avere un ruolo in individui ad alto rischio cardiovascolare e in quelli con dislipidemia combinata.

Il commento alla metanalisi si interroga sulle sue potenziali implicazioni cliniche, sottolineando che i risultati ottenuti mostrano che i maggiori benefici dei fibrati riguardano pazienti con livelli elevati di trigliceridi e bassi di colesterolo HDL, che costituiscono circa 1/5 della popolazione diabetica. È ovviamente necessario approfondire ulteriormente questi risultati con appositi studi.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal National Health and Medical Research Council of Australia; alcuni autori della metanalisi e l'autore del commento hanno ricevuto grant da ditte farmaceutiche.

Parole chiave: fibrati, rischio cardiovascolare, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

Jun M et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis Lancet 2010; 375: 1875-84.
Staels B. Fibrates in CVD: a step towards personalised medicine. Lancet 2010; 375: 1847-8.

Effetti indesiderati da statine in donne e uomini in Inghilterra e Galles: uno studio di coorte che utilizza il database QResearch

A cura del Dott. Francesco Salvo

Le statine sono tra i farmaci più utilizzati ed il loro impiego è destinato ad aumentare nel tempo; è quindi necessario effettuare in popolazioni ampiamente rappresentative valutazioni degli effetti desiderati ed indesiderati delle statine e della loro variabilità in funzione del tipo di statina, della dose e della durata d'uso.

Per valutare l'associazione positiva o negativa tra esiti clinici e statine è stato effettuato uno studio di coorte prospettico che ha utilizzato il database QResearch, che raccoglie i dati della medicina generale di Inghilterra e Galles.

Obiettivo dello studio è stato quello di individuare la prima insorgenza dei seguenti esiti: insufficienza renale acuta, tromboembolismo venoso, Morbo di Parkinson, demenza, artrite

reumatoide, cataratta, fratture osteoporotiche (rachide, anca o polso), neoplasie frequenti (stomaco, colon, esofago, polmone, rene, mammella, prostata, melanoma), insufficienza epatica moderata o grave e miopatie moderate o gravi.

Lo studio ha identificato (nel periodo 1° gennaio 2002-30 giugno 2008) 225.992 nuovi utilizzatori di statine (simvastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina e fluvastatina) e li ha confrontati con 1.778.770 non utilizzatori.
Rispetto ai non utilizzatori, i nuovi utilizzatori erano in prevalenza maschi, più anziani e tendevano ad avere comorbidità come fibrillazione atriale, malattie cardiovascolari, vasculopatia periferica, ipertensione trattata, diabete e malattia renale cronica.

Esiti clinici non significativi
Non è stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra statine e Morbo di Parkinson, artrite reumatoide, tromboembolismo venoso, demenza, fratture osteoporotiche, melanoma e neoplasie di stomaco, polmone, rene, mammella e prostata ($p<0,01$).
L'associazione con il cancro del colon è risultata non significativa per le donne, ma significativa per gli uomini ($p=0,002$).

Esiti clinici significativi
L'aumento del rischio di *disfunzioni epatiche moderate o gravi* è risultato equivalente tra uomini e donne. Il rischio maggiore è stato riportato per fluvastatina, sia nelle donne (RR 2,54; IC 95% 1,84-3,47) che negli uomini (1,97; 1,43-2,72). Un effetto dose-dipendente era evidente nelle donne. Il rischio di disfunzioni epatiche era più alto nel primo anno di trattamento per qualsiasi statina, ma si manteneva significativo anche dopo 1-3 anni di terapia. Dopo sospensione del trattamento, il rischio ritornava nella norma dopo 1-3 anni nelle donne e dopo 3 anni negli uomini.

Il rischio di *miopatie moderate o gravi* era aumentato per tutte le statine (tranne la fluvastatina nelle donne, il cui numero era troppo piccolo per l'analisi). Un effetto dose-dipendente era evidente negli uomini trattati con atorvastatina e pravastatina, anche se lo scarso numero di casi non ha permesso un'analisi più precisa. Il rischio di miopatia era più alto nel primo anno di trattamento sia nelle donne (4,30; 2.98-6,21) che negli uomini (9,96; 7,66-12,96). Tale rischio restava elevato per tutto il periodo di trattamento, ma anche dopo la sua interruzione. Infatti anche dopo 3 anni dalla sospensione del farmaco, il rischio si manteneva elevato sia per le donne (4,65; 2,32-9,28) che per gli uomini (5,86; 2,84-12,06).

Tutte le statine (tranne la fluvastatina negli uomini, il cui numero era troppo piccolo per l'analisi) sono state associate ad un aumento del rischio di *cataratta.* Non è stata riscontrata una relazione dose-risposta. Anche in questo caso il rischio era più elevato nel primo anno di trattamento, persisteva durante la terapia, per rientrare nella norma entro il primo anno dalla sua interruzione.

Il rischio di *cancro all'esofago* risultava ridotto sia negli uomini (0,69; 0,50-0,94) che nelle donne (0,82; 0,68-0,99) che assumevano simvastatina, mentre la riduzione del rischio associata ad atorvastatina era significativa solo negli uomini (0,73; 0,55-0,96). Il numero di casi associati alle altre statine era troppo piccolo per risultare significativo.
La riduzione del rischio era evidente dopo 1-3 anni dall'inizio del trattamento e persisteva nei primi 5 anni. Nelle donne il rischio rientrava nella norma nel primo anno di interruzione del trattamento, mentre negli uomini dopo1-3 anni.

Il rischio di *insufficienza renale acuta* era aumentato in entrambi i sessi per simvastatina, atorvastatina e pravastatina, mentre la fluvastatina si associava ad un rischio aumentato solo nelle donne. Il rischio non differiva significativamente tra i diversi farmaci (HR 1,50-2,19). La rosuvastatina era stata prescritta ad un numero di pazienti insufficiente per trarre delle conclusioni certe. Anche in questo caso i dati suggerivano un effetto dose-dipendente e più elevato nel primo

anno di terapia. Il rischio persisteva per 5 anni dall'inizio del trattamento, rimaneva elevato dopo un anno dall'interruzione per ritornare ai livelli basali dopo 1-3 anni in entrambi i sessi.

Questo studio ha effettuato una dettagliata analisi epidemiologica degli effetti indesiderati delle statine in un'ampia popolazione rappresentativa della medicina generale.
Sono necessari ulteriori studi per sviluppare strumenti in grado di personalizzare i rischi associati all'uso di statine e per monitorare i pazienti più suscettibili ad eventi avversi.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: statine, reazioni avverse, studio di coorte.

Riferimento bibliografico
Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. BMJ 2010; 340:c2197. doi: 10.1136/bmj.c2197.

Impatto dell'ALLHAT/JNC7 Dissemination Project sull'uso dei diuretici tiazidici

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'ALLHAT/JNC7 *Dissemination Project* ha avuto lo scopo di diffondere i risultati dell'*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT*; JAMA 2002; 288: 2981-97*) ed ha coinvolto componenti dell'ALLHAT e del *Seventh Report of the Joint National Commitee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (*JNC7; JAMA. 2003; 289: 2560-72*). Nell'ALLHAT/JNC7 *Dissemination Project* gli approcci tradizionali di diffusione dei risultati sono stati implementati con l'aggiunta di nuove strategie di comunicazione. Una di queste strategie è stata l'*academic detailing*, un metodo di comunicazione focalizzato a piccoli gruppi o a singoli individui, che riassume le scoperte, suggerisce concreti cambiamenti della pratica clinica e individua le potenziali barriere ai cambiamenti.

Scopo dello studio è stato valutare l'impatto dell'*academic detailing* sulla prescrizione dei diuretici tiazidici, analizzando la relazione tra il cambiamento nel tempo dell'uso di questi farmaci e l'intensità dell'intervento.

Sono stati utilizzati i dati estratti da due database nazionali: il *National Disease and Therapeutic Index* (NDTI) e l'IMS *Health Xponet database*. Il NDTI origina dal monitoraggio realizzato dall'IMS *Health* sui medici di medicina generale degli Stati Uniti e fornisce informazioni sulle diagnosi e sulle prescrizioni. L'IMS *Health Xponet database* raccoglie i dati di dispensazione di circa 36.000 farmacie (il 70% delle farmacie statunitensi aperte al pubblico).
Per lo studio sono stati analizzati i dati di NDTI relativi a 176 contee di tutti gli stati (eccetto le Hawaii e l'Alaska) e del *District of Columbia*, nelle quali è stata svolta l'attività di diffusione; per *Xponet database* sono state considerate 360 contee.

Sono state esaminate le prescrizioni di prodotti contenenti idroclorotiazide, clortalidone, metazolone, indapamide, meticlotiazide, clorotiazide, benztiazide e triclorotiazide, da soli o in associazione.
Per il NDTI, il cambiamento nell'uso dei diuretici tiazidici è stato stimato come probabilità che il paziente di qualsiasi età, iperteso e in terapia, abbia ricevuto un diuretico tiazidico (dividendo il numero di visite nelle quali è stato prescritto come parte del trattamento un diuretico tiazidico per il numero di visite di pazienti ipertesi in trattamento).

Per *Xponet database*, il cambiamento nell'uso dei diuretici tiazidici è stato calcolato come numero medio di prescrizioni giornaliere di questi farmaci dispensate per persona; l'analisi ha considerato la popolazione con età ≥50 anni. Il numero di prescrizioni di diuretici tiazidici è stato diviso per il numero di giorni del periodo in esame e il risultato è stato diviso per la popolazione con età ≥50 anni, ricavando così la frequenza di prescrizioni giornaliere/1000 persone.

Tra settembre 2004 e marzo 2007, 18.524 medici di 41 stati e del *District of Columbia* hanno partecipato a 1.698 presentazioni tenute da 147 ricercatori-educatori (in gran parte ricercatori di ALLHAT selezionati in base alle loro abilità di coinvolgere e mantenere i partecipanti allo studio, e i coordinatori regionali del trial).

L'analisi dei dati del NDTI ha mostrato che la probabilità che un diuretico tiazidico fosse incluso tra le terapie prescritte nel corso di una visita per l'ipertensione è aumentato dal 37,1%, immediatamente prima dell'attività di diffusione (gennaio 2004-settembre 2004), al 39,6% al completamento del progetto (marzo 2007-dicembre 2007). Le contee nelle quali l'attività di diffusione è stata più intensa hanno manifestato l'incremento maggiore (dal 37,9% al 46,5%; corrispondente ad un incremento relativo del 23%; P<0,01). Le contee nelle quali l'attività è stata più bassa non sono risultate statisticamente diverse da quelle nelle quali non è stata condotta alcuna attività. I cambiamenti complessivi connessi all'ALLHAT/JNC7 *Dissemination Project* hanno indicato un modesto aumento nell'uso dei diuretici tiazidici, un marcato aumento nell'uso dei sartani e una riduzione nell'uso dei bloccanti dei canali del calcio e degli ACE-inibitori.

I dati dello *Xponet database* hanno evidenziato che a livello nazionale il numero delle prescrizioni di diuretici tiazidici dispensate è aumentato da 4,13 prescrizioni giornaliere/1000 persone, prima dell'ALLHAT/JNC7 *Dissemination Project*, a 4,39 prescrizioni giornaliere/1000 persone, dopo il progetto. Nelle contee nelle quali è stata condotta una qualsiasi attività di diffusione, le prescrizioni sono aumentate da 4,30 a 4,68 (aumento relativo dell'8,7%); le contee nelle quali non è stata condotta alcuna attività hanno avuto un aumento meno marcato (da 3,99 a 4,15; aumento relativo del 3,9%; P<0,001 rispetto alle contee in cui sono state condotte delle attività).

L'ALLHAT/JNC7 *Dissemination Project* è stato associato ad un modesto cambiamento nell'uso dei diuretici tiazidici.
L'*academic detailing* potrebbe aumentare la diffusione dei risultati dei trial ai medici, rendendo le prescrizioni più coerenti con le evidenze.

Il modesto aumento nella prescrizione dei diuretici tiazidici associato al progetto potrebbe avere diverse motivazioni: 1) la limitata intensità dell'intervento che non ha previsto azioni individualizzate; 2) il fatto che, nei due anni trascorsi tra la fine dell'ALLHAT e l'inizio dell'ALLHAT/JNC7 *Dissemination Project*, i risultati del trial siano stati messi in dubbio da altri trial, da riconosciute autorità nel campo della terapia dell'ipertensione e da aziende farmaceutiche (questo potrebbe aver complicato il messaggio da diffondere e la probabilità di modifica dell'atteggiamento prescrittivo).
Inoltre, per interpretare i risultati bisogna considerare alcuni limiti dello studio: 1) si tratta di un'analisi ecologica, quindi qualsiasi associazione rilevata non implica necessariamente una relazione tra l'ALLAHT/JNC7 *Dissemination Project* e il cambiamento nell'uso dei diuretici tiazidici; 2) i siti nei quali è stata svolta l'attività dei ricercatori-educatori non sono stati scelti in modo casuale e i cambiamenti prescrittivi osservati possono differire tra le diverse aree geografiche; 3) la popolazione considerata nell'analisi dei dati dello *Xponet database*, limitata ai pazienti con età ≥50 anni, non è rappresentativa dell'intera popolazione di pazienti ipertesi; 4) i dati dei due database originano da popolazioni distinte che potrebbero differire nella loro risposta all'intervento.

Nell'editoriale di accompagnamento, Jerry Avorn evidenzia due ulteriori punti che potrebbero aver contribuito al modesto effetto del progetto: 1) sebbene gli autori dello studio descrivano l'attività come "*academic detailing*", non è detto che l'attività di diffusione si sia realmente svolta così come previsto originariamente "*…interactive, one-on-one presentation of a message to a practicing clinician by an experienced change agent…*" (*Soumerai SB, Avorn J. JAMA 1990; 263: 549-56*); 2) i dati disponibili non hanno consentito agli autori di distinguere, nell'ambito di regimi terapeutici già definiti, le nuove prescrizioni da quelle iniziali, sulle quali il progetto potrebbe aver esercitato effetti differenti.

Conflitto d'interesse: gli autori hanno ricevuto grant da ditte farmaceutiche.

Parole chiave: diuretici tiazidici, academic detailing, diffusione dei risultati dei trial.

Riferimenti bibliografici

Stafford, et al. Impact of the ALLHAT/JNC7 Dissemination Project on thiazide-type diuretic use. Arch Intern Med 2010; 170: 851-8.
Avorn J. Transforming trial results into practice change. Arch Intern Med 2010; 170: 858-60.

Descrizione ed interpretazione di studi randomizzati e controllati con risultati statisticamente non significativi per gli esiti primari

A cura delle Dott.sse Sabrina Montagnani e Stefania Mantarro e del Dott. Marco Tuccori

La Dichiarazione di Helsinki stabilisce che gli autori di lavori scientifici hanno l'obbligo di pubblicare i risultati derivanti dalle ricerche effettuate sull'uomo e sono responsabili della completezza e dell'accuratezza dei dati forniti. Tuttavia, gli autori di solito hanno un'ampia libertà d'azione nel redigere i loro articoli e scelgono quali dati presentare e in quale forma. Ne consegue che gli articoli scientifici non riportano semplicemente i fatti, e gli autori hanno molte opportunità di condizionare, consapevolmente o inconsapevolmente, l'effetto che i loro risultati hanno sui lettori attraverso l'aggiunta nell'articolo del cosiddetto *spin*. Lo *spin* può essere definito come un modo specifico di riferire informazioni che potrebbe distorcere l'interpretazione dei risultati e fuorviare i lettori.

Le strategie utilizzate per creare *spin* negli articoli pubblicati non sono mai state valutate in maniera sistematica.
La presente indagine è stata condotta per identificare *spin* presenti in studi clinici randomizzati e controllati (RCT) a gruppi paralleli, con risultati statisticamente non significativi per l'esito primario, e per sviluppare uno schema per la classificazione delle strategie di *spin*.

Selezione degli articoli

Gli studi sono stati selezionati da una coorte rappresentativa di RCT indicizzati su PubMed. Gli RCT sono stati definiti come studi prospettici volti a valutare interventi di cura in persone assegnate a gruppi di trattamento in modo randomizzato.
Sono stati esclusi gli studi di costo-efficacia, quelli sull' accuratezza dei test diagnostici e gli studi scritti in lingue diverse dall'Inglese. La *Cochrane Highly Sensitive Search Strategy* ha prodotto 1.735 citazioni di report pubblicati a Dicembre 2006 e indicizzati su PubMed al 22 marzo 2007, da cui sono stati selezionati 616 RCT.
In questo campione, sono stati individuati gli RCT con disegno a gruppi paralleli ed esiti primari chiaramente individuati. Sono stati esclusi gli studi di equivalenza o di non-inferiorità, gli studi "cross-over", le analisi "cluster", i disegni fattoriali e "split-body", gli studi con più di due gruppi e gli studi di fase II.

Gli articoli full-text sono stati suddivisi in base alla significatività statistica dei risultati per gli esiti primari come segue: risultati statisticamente significativi ($p<0,05$), non statisticamente significativi ($p\geq0,05$) o incerti. Quando non era presente l'analisi statistica per gli esiti primari, è stato effettuato il calcolo della stima del campione e l'intervallo di confidenza. L'articolo veniva incluso nel campione se l'effetto del trattamento valutato non risultava statisticamente significativo.

Valutazione degli articoli selezionati

I revisori hanno esaminato indipendentemente il contenuto degli articoli utilizzando una scheda di raccolta dati precedentemente validata e standardizzata; confrontando successivamente le rispettive analisi.

Definizione di spin

Nel contesto di uno studio con un esito primario statisticamente non significativo, lo spin è stato definito come il ricorso a strategie specifiche per evidenziare che il trattamento sperimentale producesse un beneficio, nonostante l'assenza di differenze statisticamente significative per l'esito primario, o per distrarre il lettore da risultati statisticamente non significativi.

Strategie di *spin*

I revisori hanno ricercato inizialmente la presenza di *spin* sia nell'abstract che nel testo per poi determinare quale fra le seguenti strategie fosse stata impiegata: 1) focalizzazione sui risultati statisticamente significativi; 2) interpretazione di risultati statisticamente non significativi per gli esiti primari come dimostrazione di equivalenza del trattamento o efficacia comparabile; 3) enfatizzazione del beneficio del trattamento nonostante risultati statisticamente non significativi.

Livello di *spin* nelle conclusioni

Il livello di *spin* è stato classificato nella sezione "conclusioni" sia dell'abstract che del testo come: 1) *spin* elevato (nessuna incertezza dichiarata, nessuna raccomandazione per ulteriori studi e nessuna menzione di risultati statisticamente non-significativi per gli esiti primari); *spin* moderato (qualche incertezza o raccomandazione per ulteriori studi ma nessun riconoscimento di risultati statisticamente non-significativi per gli esiti primari); *spin* basso (presenza di incertezze e raccomandazioni per ulteriori studi e riconoscimento di risultati statisticamente non-significativi per gli obiettivi primari).

La quantificazione dello *spin* e l'attribuzione del livello sono state definite come analisi esplorative non validate, da non considerare come un sistema di assegnazione di punteggio.

Sono stati valutati 72 RCT su 616 pubblicati: la maggior parte valutava l'efficacia e la metà trattamenti farmacologici. In 13 articoli lo *spin* era presente nel titolo (18%; IC 95%: 10,0-28,9), mentre è stato identificato nei risultati e nelle conclusioni degli abstract rispettivamente in 27 (37,5%; 26,4-49,7) e 42 studi (58,3%; 46,1-69,8).
Lo *spin* è stato rilevato nelle sezioni "risultati", "discussione" e "conclusioni" del testo rispettivamente in 21 (29,2%, 19,0-41,1), 31 (43,1%; 31,4-55,3) e 36 studi (50%; 38,0-62,0). Più del 40% degli studi riportava *spin* in almeno 2 sezioni del testo.

In questo campione rappresentativo di RCT con risultati statisticamente non-significativi per gli obiettivi primari, la descrizione e l'interpretazione degli esiti si è dimostrata frequentemente incoerente con i risultati ottenuti.

Gli *spin* sono utilizzati comunemente sia negli articoli che nei loro abstract, seppur con strategie variabili. La maggiore frequenza di *spin* riscontrata negli abstract rispetto ai full-text ha importanti implicazioni, perché i lettori spesso effettuano una valutazione iniziale dello studio in base alle informazioni riportate nell'abstract.

Dovrebbe essere prestata maggiore attenzione all'interpretazione dei risultati di uno studio, in particolare quando gli autori riportano conclusioni sull'efficacia in base ad obiettivi secondari, analisi di sottogruppo, confronti all'interno del gruppo o quando gli autori interpretano inadeguatamente l'assenza di differenze significative come equivalenza in termini di sicurezza o efficacia.
Dovranno essere condotte ulteriori ricerche per valutare i motivi e i meccanismi di *spin*, e maggiore attenzione dovrebbe essere prestata dai revisori e dai responsabili editoriali per ridurre l'uso di strategie discutibili che possono distorcere l'interpretazione dei risultati degli studi.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: spin, RCT, studio descrittivo.

Riferimento bibliografico
Boutron I. et al. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. JAMA, 2010; 303: 2058-64.

Trattamento a lungo termine con metformina in pazienti con diabete di tipo 2 e rischio di deficit di vitamina B-12: i risultati di un RCT

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

La metformina è spesso prescritta come trattamento di prima scelta nel diabete mellito di tipo 2 ed è uno dei pochi farmaci antidiabetici associati ad un miglioramento della morbilità e della mortalità cardiovascolare.
Presenta tuttavia alcuni svantaggi come induzione di malassorbimento della vitamina B-12 e ridotta concentrazione di acido folico. Il deficit sia di acido folico che di vitamina B-12 può determinare un aumento dell'omocisteinemia, un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, in particolare nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2.

Per delineare gli effetti del trattamento a lungo termine con metformina sulla concentrazione plasmatica di vitamina B-12, acido folico ed omocisteina in pazienti con diabete mellito di tipo 2, è stato condotto uno studio nell'ambito dell'HOME trial (Hyperinsulinaemia: the outcome of its metabolic effects).
Lo studio HOME è un RCT multicentrico che ha valutato in 390 pazienti (30-80 anni) già in trattamento con insulina, gli effetti dia metformina sul metabolismo e sulla malattia microvascolare e macrovascolare nel diabete mellito di tipo 2 (*vedi "SIF-Farmaci in evidenza" n. 34 del 15-04-2009*).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere metformina (850 mg tre volte al giorno) o placebo (850 mg tre volte al giorno).
Il trial è stato suddiviso in 3 fasi: 1) fase pre-randomizzazione (12 settimane), in cui i pazienti hanno ricevuto solo insulina, mentre gli altri farmaci sono stati sospesi; 2) fase di trattamento a breve termine (16 settimane), all'inizio della quale i pazienti sono stati randomizzati a metformina o a placebo in aggiunta alla terapia insulinica; 3) fase di trattamento a lungo termine (48 mesi).
I pazienti sono stati visitati tre mesi prima della randomizzazione, al basale, un mese dopo la randomizzazione (per verificare la tollerabilità del farmaco) e successivamente ogni tre mesi fino al termine dello studio. Consigli dietetici sono stati dati a tutti i pazienti al basale, dopo 10 e 52 mesi. I campioni di sangue sono stati prelevati al basale e dopo 4, 17, 30, 43, e 52 mesi.

Su 390 pazienti arruolati, 196 pazienti sono stati randomizzati a metformina e 194 a placebo; 277 (72%) erano ancora in trattamento al termine dello studio mentre 46 pazienti (30 del gruppo

metformina e 16 del gruppo placebo) hanno interrotto il trial a causa degli effetti avversi. Alla visita finale, i campioni per le indagini di laboratorio erano disponibili per 256 pazienti (127 del gruppo metformina e 129 del gruppo placebo).

Al basale, i pazienti del gruppo metformina erano più anziani di quelli del gruppo placebo (64 ± 10 anni versus 59 ± 11 anni), avevano una maggiore frequenza di anamnesi positiva per malattie cardiovascolari, ma una minore probabilità di essere fumatori.

Rispetto al placebo, il trattamento con metformina è stato associato ad una riduzione del 19% (IC 95% da -24% a -14%; p<0,001) della concentrazione plasmatica di vitamina B-12, ad una riduzione del 5% (da -10% a -0,4%; p = 0,033) della concentrazione di acido folico e ad un aumento del 5% (da -1% a 11%; p=0,091) dell'omocisteinemia.

Al basale, 3 pazienti randomizzati a metformina e 4 a placebo presentavano un deficit di vitamina B-12 (<150 pmol/l), mentre 14 pazienti per braccio presentavano una bassa concentrazione di vitamina B-12 (150-220 pmol/l). Al termine dello studio, è stato riscontrato un deficit di vitamina B-12 in 19 pazienti del gruppo metformina e 5 del gruppo placebo, mentre una bassa concentrazione rispettivamente in 35 e 13 pazienti.
Rispetto a placebo, i pazienti trattati con metformina avevano quindi un rischio maggiore di insorgenza di deficit di vitamina B-12 (HR 5,5 [1,6-19,1; p=0,01]; NNH 13,8 per 4,3 anni) e di bassa concentrazione di vitamina B-12 (HR 3,0 [1,3-6,6; p=0,007]; NNH 8,9 per 4,3 anni).
Al termine dello studio, i pazienti con deficit di vitamina B-12 avevano un livello medio di omocisteina pari a 23,7 µmol/l (18,8-30,0), rispetto a 18,1 µmol/l (16,7-19,6; p=0,003) dei pazienti con bassa concentrazione di vitamina B-12 ed a 14,9 µmol/l (14,3-15,5; p<0,001 rispetto al deficit di vitamina B-12 e p=0,005 rispetto alla bassa concentrazione) dei pazienti con normale concentrazione di vitamina B-12 (> 220 pmol/l). Le concentrazioni di omocisteina non differivano significativamente tra i due gruppi di trattamento a seguito di stratificazione per la concentrazione di vitamina B-12 al termine dello studio.

L'effetto di metformina sulla concentrazione della vitamina B-12 aumenta con il tempo, mentre non è stata evidenziata alcuna relazione tra tempo e concentrazione di acido folico.
La concentrazione di vitamina B-12 e di acido folico influenza fortemente quella dell'omocisteina (p<0,0001).

Il presente studio sugli effetti a lungo termine del trattamento con metformina sulla concentrazione plasmatica di vitamina B-12, acido folico e omocisteina nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in terapia insulinica, evidenzia 3 risultati principali: 1) la metformina riduce significativamente la concentrazione di vitamina B-12 e questa diminuzione non è un fenomeno transitorio, ma persiste ed aumenta col tempo; 2) nel gruppo metformina è stata evidenziata una piccola, significativa riduzione della concentrazione di acido folico rispetto al gruppo placebo, ma tale riduzione non è risultata statisticamente significativa dopo aggiustamenti per indice di massa corporea ed abitudine al fumo; 3) la riduzione della concentrazione della vitamina B-12 si associa ad un aumento non statisticamente significativo dell'omocisteinemia.

In pazienti con diabete mellito di tipo 2 in terapia insulinica, l'aggiunta di metformina determina, rispetto a placebo, un aumento del rischio assoluto di deficit di vitamina B-12, che persiste ed aumenta col tempo.
I risultati di questo studio suggeriscono quindi la necessità di un monitoraggio della concentrazione plasmatica della vitamina B-12 durante il trattamento a lungo termine con metformina.

L'editoriale di accompagnamento, pur sottolineando il punto di forza dello studio, rappresentato dal lungo periodo di follow-up (4,3 anni), ne evidenzia le criticità, come la mancata descrizione del reale impatto clinico del deficit di vitamina B-12. Non è inoltre possibile evincere se questi risultati

possano essere applicati anche ai pazienti non sottoposti a terapia insulinica. Prima di effettuare un monitoraggio biochimico routinario, sarebbe quindi opportuno appurarne la reale necessità, anche alla luce dell'impegno economico che ne deriva.

Conflitto d'interesse: lo studio HOME è stato finanziato dalle ditte Altana, Lifescan, Merck Santé, Merck Sharp & Dohme e Novo Nordisk; tutti gli autori hanno ricevuto grant dalla Merck Sharp & Dohme.

Parole chiave: metformina, vitamina B-12, diabete mellito di tipo 2, RCT.

Riferimenti bibliografici

de Jager J et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ 2010; 340: BMJ 2010; 340: c2181doi: 10.1136/bmj.c2181.

Vidal-Alaball J, Butler CC. Reduced serum vitamin B-12 in patients taking metformin. BMJ 2010; 340: 1147-8.

CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott.ssa Stefania Mantarro (Università di Pisa) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Francesco Salvo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: **sif@unito.it**

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.
È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.
Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311
sif.farmacologia@segr.it; **sif.informazione@segr.it**; **sifcese@comm2000.it**.

DISCLAMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet **www.sifweb.org** informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.
In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.
La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazioni attive in materia.
IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.
SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazione delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.
Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.
Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (**sif@unito.it**), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.
Nulla su **http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php**, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.
Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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