



Newsletter numero 49 del 15.12.2009

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

- Niacina a rilascio prolungato od ezetimibe e spessore medio-intimale della carotide (*Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6–HDL and LDL Treatment Strategies, ARBITER 6–HALTS*)
- Aspirina nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari in pazienti diabetici: una metanalisi di RCT
- Analisi combinata dei trial clinici controllati verso placebo su rofecoxib: una lezione per la sorveglianza postmarketing della sicurezza dei farmaci
- Incidenza di cancro e mortalità dopo trattamento con acido folico e vitamina B12
- Effetto di alte dosi rispetto a basse dosi di losartan su outcome clinici in pazienti con insufficienza cardiaca: studio HEAAL (*Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*)
- Disturbo da deficit d'attenzione ed iperattività (ADHD): terapia e morti improvvise
- Trattamenti antitrombotici, esiti e fattori prognostici nell'ictus ischemico di nuova insorgenza in età pediatrica: studio multicentrico, osservazionale, di coorte
- Una *network* metanalisi di RCT sui farmaci biologici utilizzati nel trattamento dell'artrite reumatoide: una valutazione Cochrane
- Lenalidomide più alte dosi di desametasone vs lenalidomide più basse dosi di desametasone come terapia iniziale per il mieloma multiplo di nuova diagnosi: un trial in aperto randomizzato e controllato

Niacina a rilascio prolungato od ezetimibe e spessore medio-intimale della carotide (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6–HDL and LDL Treatment Strategies, ARBITER 6–HALTS)

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

L'aggiunta di un secondo farmaco alla monoterapia con statine ha lo scopo di modificare il profilo lipidico aumentando la concentrazione di HDL e riducendo quella di LDL.

Al fine di confrontare l'efficacia clinica di strategie terapeutiche con farmaci di seconda scelta da aggiungere alle statine, è stato condotto l'ARBITER 6–HALTS che ha confrontato gli effetti di 2 terapie (niacina od ezetimibe in associazione alla terapia cronica con una statina) sullo spessore medio-intimale (IMT) della carotide per un periodo di 14 mesi.

Lo studio, a gruppi paralleli, randomizzato e in aperto, ha arruolato pazienti di entrambi i sessi di età ≥ 30 anni con malattie coronariche o vascolari aterosclerotiche note (279 pazienti) o un rischio equivalente di malattia cardiaca, incluso il diabete mellito (38 pazienti), uno score di Framingham (rischio stimato di malattia coronarica a 10 anni) $\geq 20\%$ (26 pazienti) o uno score relativo al calcio coronarico >200 per le donne o >400 per gli uomini (20 pazienti). Tutti i pazienti dovevano essere in monoterapia con una statina a dosi adeguate, con un profilo lipidico nei 3 mesi precedenti l'arruolamento consistente in un livello di colesterolo LDL colesterolo <100 mg/dl e di colesterolo HDL <50 mg/dl per gli uomini o <55 mg/dl per le donne.

I pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere niacina a rilascio prolungato alla dose target di 2.000 mg/die od ezetimibe alla dose di 10 mg/die.

L'end point primario predefinito era rappresentato dalle differenze tra i 2 gruppi nella modifica di IMT della carotide dopo 14 mesi

Gli end point secondari erano: modifiche del profilo lipidico, end point composito di eventi avversi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, rivascolarizzazione miocardica, ricovero per sindrome coronarica acuta e morte per malattia coronarica), interruzione di uno dei farmaci in studio per effetti avversi, qualità di vita correlata allo stato di salute.

In base ai dati di efficacia misurata in termini di end point primario, alle analisi di sensibilità e ad altre analisi che indicavano un potenziale effetto paradossale di ezetimibe, l'Advisory Committee ha raccomandato l'interruzione precoce del trial, limitando la casistica a 208 pazienti.

Lo studio è stato completato da 208 pazienti (111 trattati con ezetimibe e 97 con niacina, 80% maschi, età media 65 ± 11 anni).

Tutti i pazienti erano trattati con una statina (simvastatina o atorvastatina nel 95% dei pazienti ad una dose media di 42 ± 25 mg per 6 ± 5 anni) ed il profilo lipidico al basale era il seguente: colesterolo totale $146,1 \pm 23,6$ mg/dl, LDL $82,1 \pm 23,1$ mg/dl, HDL $42,4 \pm 8,5$ mg/dl, trigliceridi 137 ± 67 mg/dl.

L'IMT della carotide medio e massimo al basale era rispettivamente $0,8978 \pm 0,1516$ mm e $1,0078 \pm 0,1653$ mm. La variazione finale del colesterolo LDL nel gruppo trattato con ezetimibe era $-17,6 \pm 20,1$ mg/dl rispetto a $-10,0 \pm 24,5$ mg/dl nel gruppo trattato con niacina ($p=0,01$).

La variazione finale del colesterolo HDL nel gruppo trattato con ezetimibe era $-2,8 \pm 5,7$ mg/dl rispetto a $7,5 \pm 9,2$ mg/dl nel gruppo trattato con niacina ($p<0,001$). In entrambi i gruppi è stata osservata una significativa riduzione dei trigliceridi.

Niacina ha mostrato un'efficacia superiore ad ezetimibe sulla variazione dell'IMT medio a 8 e 14 mesi, con risultati simili per lo spessore massimo.

La variazione a 14 mesi rispetto al basale di IMT medio della carotide era significativamente differente tra i 2 gruppi ($p=0,003$). La terapia con niacina ha determinato una riduzione significativa di IMT medio e massimo della carotide sia a 8 che a 14 mesi.

Da un'analisi post-hoc emerge una relazione inversa tra modifiche del colesterolo LDL e IMT nel gruppo trattato con ezetimibe ($R= -0,31$; $p<0,001$), con l'osservazione di un paradossale aumento

di IMT in pazienti con maggiore riduzione di LDL. Tale relazione non è stata osservata nel gruppo trattato con niacina ($R = -0,01$; $p = 0,92$).

Eventi avversi cardiovascolari maggiori sono stati osservati con un'incidenza significativamente maggiore nel gruppo trattato con ezetimibe rispetto a niacina (5% vs 1%; $p = 0,04$). Gli effetti di niacina su IMT medio sono stati costanti in tutti i sottogruppi predefiniti.

Dei 363 pazienti arruolati, 44 hanno abbandonato lo studio: 16 (9%, 7 decessi) nel gruppo ezetimibe e 28 (15%, 1 decesso) nel gruppo niacina ($p = 0,09$).

Eventi avversi a farmaci sono stati causa di interruzione dello studio per 3 su 9 pazienti trattati con ezetimibe e per 17 su 27 trattati con niacina ($p = 0,12$). Il flushing cutaneo è stato segnalato dal 36% dei pazienti trattati con niacina. Non sono state riscontrate differenze nella qualità di vita tra i 2 gruppi, mentre l'aderenza al trattamento è stata del $95 \pm 8\%$ con ezetimibe versus $88 \pm 15\%$ con niacina ($p < 0,001$).

Il trial ARBITER 6-HALTS ha dimostrato la superiorità di niacina a rilascio prolungato su ezetimibe, quando associati ad una terapia con statine.

La terapia con niacina ha portato ad una regressione di IMT della carotide e ad un minor numero di eventi cardiovascolari nei 14 mesi di osservazione tra i pazienti con un livello di LDL < 100 mg/dl e HDL < 50 o 55 mg/dl.

Per l'ezetimibe, questo studio ha indicato una divergenza tra riduzione di LDL ed aumento di IMT in pazienti dislipidemici trattati con statine, suggerendo un uso più prudente di questo farmaco fino a quando non ne sarà chiaramente dimostrato l'effetto su outcome clinici.

I due editoriali di accompagnamento sottolineano i punti deboli di questo studio.

L'editoriale di Kastelein e Bots parla di un'occasione mancata perché il campione è troppo piccolo perché lo studio abbia la potenza adeguata, inoltre l'analisi post-hoc è suscettibile a bias di confondimento.

L'editoriale di Blumenthal e Michos sottolinea che lo studio è stato interrotto prematuramente (considerando così solo i dati relativi a 208 pazienti) dopo che un'analisi ad interim aveva evidenziato la superiorità di niacina su ezetimibe nella regressione di IMT.

A causa degli effetti pleiotropici di niacina, lo studio ARBITER 6-HALTS non dimostra in maniera conclusiva che l'aumento farmacologico delle HDL sia più benefico della riduzione delle LDL.

Diversi inoltre i limiti evidenziati dai 2 editoriali:

- l'interruzione prematura potrebbe aver esagerato i potenziali benefici della terapia con niacina: più del 40% dei pazienti non è stato sottoposto alla misurazione di IMT dopo 14 mesi (end point primario);
- il ricorso all'IMT come marker surrogato di aterosclerosi cardiovascolare è controverso; esistono inoltre altre terapie che ritardano la progressione di IMT senza tuttavia ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari;
- il presunto effetto negativo di ezetimibe ipotizzato dagli autori del trial non è comprovato: nei 111 pazienti trattati con ezetimibe l'IMT dopo 14 mesi non differiva significativamente dai valori al basale e le conclusioni relative agli effetti clinici di ezetimibe non possono essere estrapolate dalla misurazione di IMT;
- l'ARBITER 6-HALTS non dice se un approccio più aggressivo, con dosi più alte di statine, sia efficace nel ridurre il colesterolo LDL tanto quanto l'aggiunta di un secondo farmaco ipolipemizzante.

La precoce interruzione dello studio, le dimensioni del campione e la breve durata del follow-up non permettono di affermare in maniera definitiva che niacina sia il farmaco di scelta quando si deve aggiungere un'altra molecola alle statine ed una riduzione di 0,014 mm di IMT in 14 mesi non necessariamente porta alla modifica delle attuali linee guida per la riduzione della colesterolemia.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da una ditta farmaceutica.

Parole chiave: ezetimibe, niacina, trial clinico.

Riferimenti bibliografici

Taylor AJ al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361: 2113-22.

Blumenthal RS, Michos ED. The HALTS trial--halting atherosclerosis or halted too early? *N Engl J Med* 2009; 361: 2178-80.

Kastelein JJ, Bots ML. Statin therapy with ezetimibe or niacin in high-risk patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 2180-3.

Aspirina nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari in pazienti diabetici: una metanalisi di RCT

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'uso di aspirina è raccomandato per la prevenzione primaria di eventi cardiovascolari in pazienti con diabete, nonostante le evidenze dirette siano inconsistenti. Una metanalisi precedente di 287 studi su 135.000 soggetti ha mostrato netti benefici dell'aspirina nel prevenire gli eventi cardiovascolari maggiori, gli esiti non sono risultati statisticamente significativi nel sottogruppo di pazienti diabetici (*Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ* 2002;324:71-86).

Alla luce delle attuali incertezze sul ruolo dell'aspirina nei pazienti diabetici, un gruppo di ricerca italiano del Consorzio Mario Negri Sud, ha realizzato questa metanalisi di trial clinici sul profilo rischio/beneficio dell'aspirina in pazienti diabetici e senza preesistenti disturbi cardiovascolari.

Gli outcome della metanalisi comprendevano mortalità da tutte le cause e da cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale.

Tramite una ricerca sulle banche dati Medline e Cochrane, sono stati selezionati tutti gli RCT, in aperto o in cieco, pubblicati nel periodo 1966-2008, nei quali pazienti diabetici erano stati randomizzati ad aspirina, a placebo o a nessun trattamento per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.

La qualità metodologica degli studi inclusi è stata valutata in base alla tecnica di randomizzazione, al blinding di ricercatori, pazienti e commissione valutatrice, all'uso dell'analisi intention to treat e alla completezza dei dati di follow up.

Su 157 studi selezionati, solo 6 RCT rispondevano ai criteri di eleggibilità, su un totale di 10.117 pazienti. La dose di aspirina variava da 100 mg a giorni alterni a 650 mg/die la durata del follow up da 3,6 a 10,1 anni e la compliance al trattamento dal 50 al 92%.

I risultati hanno evidenziato che l'aspirina, rispetto a placebo o a nessun trattamento, non ha ridotto in modo statisticamente significativo nessuno degli eventi inclusi nell'outcome composito:

- mortalità da tutte le cause: 4 studi su 8557 pazienti, 1018 eventi (RR 0,93, 0,82-1,05; p=0,22), nessuna eterogeneità significativa.

- mortalità da cause cardiovascolari: 4 studi su 8557 pazienti, 626 eventi (RR 0,94, 0,72-1,23, p=0,68), con un'eterogeneità significativa;

- infarto del miocardio: 6 studi su 10.117 pazienti, 834 eventi (RR 0,86, 0,61-1,2, p=0,37), moderata eterogeneità;
- ictus: 5 studi su 9584 pazienti, 382 eventi (RR 0,83, 0,60-1,14, p=0,25), con un'eterogeneità moderata;
- eventi cardiovascolari maggiori: 5 trial su 9584 pazienti, 1258 eventi (RR 0,90, 95% CI 0,81-1,0; p=0,06), nessuna eterogeneità significativa tra gli studi;

Rispetto a placebo o a nessun trattamento, l'aspirina non ha aumentato in modo statisticamente significativo nessuno degli eventi avversi riportati (sanguinamento di ogni tipo, sanguinamento e sintomi gastrointestinali, cancro).

L'analisi stratificata per dosaggio, durata e compliance al trattamento non ha rilevato nessuna interazione da parte di questi fattori sugli outcome, eccetto che per l'ictus. Il rischio di ictus, infatti, era significativamente più basso nei trial dove venivano usate dosi giornaliere di aspirina ≤ 100 mg rispetto ai trial con dosi più elevate (p per l'interazione=0,02) e, allo stesso modo, nei trial di durata >5 anni rispetto a quelli di minore durata (p per l'interazione=0,01).

La stratificazione per sesso ha mostrato, invece, una significativa riduzione del rischio di infarto del miocardio ma non di ictus negli uomini (RR 0,57, 0,34-0,94; p=0,03), ma nessuna modificazione dell'effetto nelle donne (RR 1,08, 0,71-1,65; p=0,71).

La metanalisi non ha documentato alcun beneficio dell'aspirina nella prevenzione primaria di eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità in pazienti diabetici.

Analisi per sottogruppi in funzione del genere hanno comunque confermato che l'aspirina sembra ridurre del 43% il rischio di infarto del miocardio negli uomini ma non nelle donne.

Pertanto, alla luce di queste evidenze è plausibile argomentare che le caratteristiche fisiopatologiche dei pazienti diabetici potrebbero interagire con il meccanismo farmacologico dell'aspirina, rendendola meno efficace proprio in questa popolazione più vulnerabile ad eventi cardiovascolari.

Come sottolineato nell'editoriale di accompagnamento, la modesta riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti diabetici, pur non essendo significativa, è del tutto coerente con precedenti evidenze. Alla luce di queste incertezze, per ottenere una riduzione del rischio cardiovascolare si dovrebbero implementare sempre di più le strategie note (ad esempio evitare di fumare, controllare la glicemia, affidarsi alle terapie con statine e ACE inibitori) prima di aggiungere l'aspirina.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: aspirina, diabete/eventi cardiovascolari, metanalisi.

Riferimenti bibliografici

De Berardis G et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.

Haynes R et al. Aspirin for primary prevention of vascular disease in people with diabetes: balance of benefits versus risks is currently unclear. *BMJ* 2009; 339:b4596.

Analisi combinata dei trial clinici controllati verso placebo su rofecoxib: una lezione per la sorveglianza postmarketing della sicurezza dei farmaci

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Durante il breve periodo di disponibilità sul mercato mondiale, il rofecoxib ha raggiunto un successo commerciale impressionante con vendite annuali per 2 miliardi di dollari subito dopo la sua commercializzazione nel maggio 1999. La Merck & Co, azienda produttrice del rofecoxib (Vioxx®), promuoveva il farmaco come alternativa più sicura all'uso dei FANS tradizionali, sebbene già nella fase pre-marketing fossero sorti dei dubbi sulla sua sicurezza cardiovascolare. Nel settembre 2004 l'azienda produttrice ha ritirato volontariamente il rofecoxib dal mercato mondiale dopo l'interruzione prematura dello studio APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), dovuta all'aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari correlabili al farmaco.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di determinare se e quando l'analisi di trial clinici controllati verso placebo, pubblicati e non, avrebbe potuto rilevare il rischio cardiovascolare associato al rofecoxib prima del suo ritiro dal commercio.

È stata effettuata un'analisi combinata cumulativa dei dati provenienti da tutti i trial clinici randomizzati che comparavano rofecoxib a placebo, condotti dalla ditta farmaceutica prima del settembre 2004. Conformemente alle prime metanalisi eseguite dall'azienda produttrice, sono stati inclusi soltanto i trial che esaminavano l'uso del rofecoxib negli adulti a dosi giornaliere $\geq 12,5$ mg per periodi ≥ 4 settimane. Sono stati esclusi 6 studi che non includevano un gruppo placebo e due ampi trial eseguiti successivamente allo studio APPROVe ed al ritiro del farmaco dal mercato. Al fine di confermare l'accuratezza dei risultati disponibili, per ciascun gruppo di trattati con il farmaco o con placebo sono stati confrontati i dati relativi a numero di soggetti, età media e percentuale di donne presenti nei documenti ottenuti dalla causa legale contro la ditta Merck & Co con le pubblicazioni dei trial ed i report forniti alla FDA.

La principale misura di esito di questa analisi è stata la mortalità da tutte le cause o da eventi cardiovascolari tromboembolici (CVT). Nella maggior parte degli studi sono stati raccolti gli eventi avversi che si verificavano durante la terapia con il trattamento (rofecoxib o placebo) o entro 14 giorni dall'interruzione della terapia. In alcuni trial gli eventi sono stati registrati oltre questo limite e fino alla conclusione dello studio.

Sono stati individuati 30 RCT su rofecoxib versus placebo che includevano complessivamente 17.256 soggetti. Quindici di questi trial valutavano l'efficacia del rofecoxib nell'osteoartrite, 6 nell'artrite reumatoide, 3 nella prevenzione o rallentamento della progressione della malattia di Alzheimer e 6, incluso lo studio APPROVe, per altre indicazioni. I dati relativi al 36% dei pazienti arruolati negli studi non erano stati pubblicati prima del ritiro del rofecoxib.

La durata dei trial variava da 4 settimane a 4 anni; la dose del rofecoxib variava tra 12,5 mg e 50 mg.

Fino al settembre 2004, sono stati riportati complessivamente 301 eventi CVT, di cui 182 su 7034 anni-persona con rofecoxib vs 119 su 6695 anni-persona con placebo (RR 1,48; 95% CI 1,17-1,87; $p < 0,001$) e 130 decessi da qualsiasi causa, di cui 81 su 7158 anni-persona con rofecoxib vs 49 su 6805 anni-persona con placebo (RR 1,71; 1,20-2,45; $p = 0,003$).

Al settembre 2004, il numero di soggetti per i quali gli sperimentatori dei 30 RCT avevano segnalato un evento CVT o il decesso per qualsiasi causa sono stati 372 in totale, di cui 221 su 6357 anni-persona con rofecoxib e 151 su 5723 anni-persona con placebo (RR 1,43; 1,16-1,76; $p < 0,001$).

I risultati dell'analisi combinata cumulativa hanno mostrato che, al dicembre 2000, 21 dei 30 trial erano stati completati (70%) ed il rischio di eventi CVT o di morte risultava più elevato tra i trattati con rofecoxib (RR 2,18; 0,93-5,81), sollevando dei dubbi sulla sicurezza del farmaco.

I dati raccolti fino al giugno 2001 mostravano che il rofecoxib era associato ad un aumento del 35% del rischio di eventi CVT o di morte (RR 1,35; 1,00-1,96). Analizzando i dati disponibili fino ad aprile 2002, è stato calcolato un incremento del rischio pari al 39% (RR 1,39; 1,07-1,80). Infine, utilizzando i dati disponibili al settembre 2004 compreso il trial APPROVe, il numero dei soggetti inclusi nell'analisi aumentava fino a 20.152 per 17310 anni-persona di osservazione ed il rofecoxib risultava associato ad un aumento del rischio pari al 43% di eventi CVT o di morte (RR 1,43; 1,16-1,76).

L'analisi cumulativa combinata di tutti gli RCT di rofecoxib vs placebo ha mostrato un trend positivo dell'aumento del rischio cardiovascolare già al dicembre 2000, con valori significativi raggiunti nel giugno 2001, circa tre anni e mezzo prima del ritiro volontario del farmaco dal mercato mondiale da parte della ditta farmaceutica.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato. Gli autori sono stati consulenti nelle cause legali contro l'azienda Merck & Co.

Parole chiave: rofecoxib, rischio cardiovascolare, analisi combinata.

Riferimento bibliografico

Ross JS et al. Pooled analysis of rofecoxib placebo-controlled clinical trial data: lessons for postmarket pharmaceutical safety surveillance. *Arch Intern Med.* 2009;169: 1976-85.

Incidenza di cancro e mortalità dopo trattamento con acido folico e vitamina B12

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

La maggior parte degli studi epidemiologici ha rilevato un'associazione inversa tra assunzione di folato e rischio di cancro al colon-retto. Tuttavia, evidenze sperimentali suggeriscono che la carenza di folato può promuovere le fasi iniziali della carcinogenesi mentre dosi elevate possono favorire la crescita delle cellule neoplastiche.

Questo lavoro ha valutato se il trattamento con acido folico è associato ad un aumento del rischio di cancro e della mortalità da tutte le cause dopo un follow-up prolungato.

Si tratta di un'analisi combinata di due RCT in doppio cieco versus placebo (Norwegian Vitamin Trial, NORVIT; *Bønna KH et al. N Engl J Med* 2006; 354: 1578-88 e Western Norway B Vitamin Intervention Trial, WENBIT; *Ebbing M et al. JAMA* 2008; 300: 795-804), condotti tra il 1998 e il 2005, con un follow-up osservazionale esteso fino al 31 dicembre 2007 per gli esiti relativi al cancro e alla mortalità da tutte le cause.

L'obiettivo di entrambi i trial era quello di valutare se il trattamento con acido folico e vitamina B12, mediante la riduzione dei livelli di omocisteina, poteva migliorare la morbilità cardiovascolare e la mortalità in pazienti con cardiopatia ischemica. Sono stati esclusi i pazienti con cancro documentato in fase attiva ma non quelli con una storia di cancro curato.

I pazienti erano stati randomizzati in 4 gruppi di trattamento giornaliero con: 1) acido folico 0,8 mg + vitamina B12 0,4 mg e vitamina B6 40 mg; 2) acido folico 0,8 mg + vitamina B12 0,4 mg; 3) vitamina B6 40 mg; 4) placebo.

A conclusione dei due studi ai pazienti trattati con la vitamina B è stato comunicato che non era stato ottenuto alcun beneficio apparente sulla loro salute.

Gli end point primari dell'analisi cumulativa dei due trial, incluso il follow-up osservazionale, erano l'incidenza di cancro e la mortalità da cancro e da tutte le cause.

I dati sono stati ottenuti correlando il registro tumori e quello sulla mortalità norvegesi. Sono state prese in considerazione le neoplasie maligne tranne quelle cutanee diverse dal melanoma ed è stata inclusa solo la prima delle nuove neoplasie primarie dopo la randomizzazione.

Nell'analisi combinata, sono stati inclusi 6837 pazienti, di cui 6261 (91,6%) sono stati inclusi nel follow-up la cui durata mediana è stata di 78 mesi. L'età media dei soggetti era di 62,3 anni e nel 23,5% dei casi si trattava di donne. La percentuale di fumatori correnti era inferiore nei gruppi esposti ad acido folico (38%) rispetto agli altri gruppi (38% vs 41%; $p=0,01$).

In totale il 9,2% dei pazienti ($n=629$) ha avuto una diagnosi di cancro di nuova insorgenza durante ($n=292$) o dopo ($n=337$) i trial.

Rispetto ai valori attesi nella popolazione generale norvegese, nei pazienti in studio, l'incidenza totale di cancro e il tipo di neoplasia erano simili, eccetto che per un aumento del 25% dell'incidenza di cancro al polmone (HR 1,25; CI 95% 1,01-1,53).

La mortalità nel corso dei trial è stata pari al 7,3% mentre durante il follow-up è stata dell'8,4%.

Su un totale di 1021 decessi rilevati nel periodo che includeva il follow-up, il 23,1% delle morti era dovuta al cancro, di cui il 31,8% a carcinoma polmonare.

Nell'intero periodo dell'analisi (compresa l'estensione del follow-up), il trattamento con acido folico e vitamina B12 è stato associato ad un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di cancro (esposti ad acido folico vs non esposti: HR 1,21; CI 95% 1,03-1,41; $p=0,02$).

Questo trattamento era associato anche ad un aumento statisticamente significativo della mortalità da cancro (HR 1,38; CI 95% 1,07-1,79; $p=0,01$) e della mortalità da tutte le cause (HR 1,18; CI 95% 1,04-1,33; $p=0,01$).

Anche dopo aggiustamento per età, sesso, fumo e uso di aspirina i risultati restavano sovrapponibili. Restringendo l'analisi ai partecipanti che hanno assunto il prodotto in studio per >6 mesi dalla randomizzazione (90,9%), nei pazienti esposti ad acido folico, i valori di HR per l'incidenza del cancro, la mortalità da cancro e da tutte le cause sono aumentate, rispettivamente, a 1,27, a 1,43 e a 1,24 rispetto ai non esposti.

Nel gruppo esposto ad acido folico si sono verificati 56 casi di cancro al polmone vs 36 casi nei gruppi non esposti (HR 1,59; CI 99% 0,92-2,75). Tra tutti i pazienti con diagnosi di cancro al polmone, al momento dell'entrata nel trial, il 69,6% era fumatore corrente, il 23,9% ex-fumatore e il 6,5% non aveva mai fumato.

Escludendo i casi di cancro al polmone, rispetto ai non esposti, i pazienti trattati con acido folico presentavano un HR per l'incidenza di cancro pari a 1,16 (CI 95% 0,98-1,37).

Questo è il primo studio che riporta i risultati di un follow-up prolungato dopo anni di trattamento con acido folico e vitamine del gruppo B, con una minima perdita di pazienti (1,3%).

La dose di acido folico utilizzata (0,8 mg/die) era 4-6 volte maggiore rispetto alla dose media presente nei cibi che lo contengono come additivo e 2 volte maggiore rispetto alla dose giornaliera raccomandata, ma inferiore al livello massimo tollerabile (1 mg/die) secondo l'US Institute of Medicine.

Lo studio presenta diversi limiti. Innanzitutto, non sono disponibili dati relativi ad una predisposizione familiare alle neoplasie o all'esposizione occupazionale o ambientale a fattori che promuovono lo sviluppo di neoplasie. Tuttavia, a causa dell'ampia dimensione del campione, ci si aspetta che tali fattori di rischio fossero ben distribuiti nei gruppi randomizzati. Inoltre, non sono

disponibili informazioni sull'utilizzo di supplementi a base di vitamine B durante l'estensione del follow-up.

Anche se il disegno dello studio ha implicato che tutti i pazienti esposti ad acido folico ricevessero anche vitamina B12, le associazioni osservate con gli end point primari erano limitate ai livelli serici di folato, suggerendo che gli effetti avversi fossero mediati dall'acido folico. Anche se evidenze epidemiologiche suggeriscono che è improbabile che l'aumentata incidenza di neoplasie solide in un breve periodo possa essere attribuito a cause chimiche, è plausibile che l'acido folico somministrato per un periodo mediano di 39 mesi possa aver influenzato la crescita di neoplasie silenti al basale o durante i trial.

L'elevata incidenza di cancro al polmone può essere spiegata dall'ampia percentuale di fumatori o ex-fumatori; tuttavia, è stata osservata un'incidenza superiore nei gruppi esposti ad acido folico, dove il numero di fumatori era inferiore.

Nell'analisi è stato osservato che in Norvegia, dove l'alimentazione è carente di acido folico, in pazienti con cardiopatia ischemica, il trattamento con acido folico 0,8 mg/die è risultato associato ad un aumento dell'incidenza di cancro e della mortalità sia da cancro che da tutte le cause.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea come non sia semplice estendere i dati ottenuti in questo studio ad altre popolazioni. Infatti, mentre per i soggetti norvegesi l'alimentazione è carente di acido folico, negli Stati Uniti l'acido folico viene assunto sotto forma di supplementi dietetici o è aggiunto negli alimenti, anche se la maggior parte della popolazione consuma tra 0,3 e 0,4 mg/die, cioè una dose inferiore a quella utilizzata nello studio (0,8 mg/die).

I risultati dello studio indicano un aumento di nuovi casi di cancro pari a circa 3,5/1000/anno e di cancro al polmone pari a 1/1000/anno. L'aumento della mortalità da cancro è pari a 1,7/1000/anno. Se questi risultati fossero generalizzabili agli Stati Uniti, ci sarebbe un aumento dell'incidenza totale di cancro e della mortalità, mentre negli ultimi anni è stata osservata una diminuzione delle rispettive incidenze.

Non è, quindi, chiaro il ruolo svolto dall'acido folico. Di certo, nella prevenzione del cancro, la cessazione dell'abitudine al fumo rappresenta la priorità assoluta, oltre alla dieta e all'esercizio fisico.

Conflitto di interesse: lo studio ha ricevuto un contributo dalla Alpharma Inc.

Parole chiave: acido folico/vitamina B12, cancro/mortalità, pooled analysis di RCT.

Riferimenti bibliografici

Ebbing M et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. JAMA 2009; 302: 2119-26.

Drake BF. Assessing cancer prevention studies—a matter of time. JAMA 2009; 302: 2152-3.

Effetto di alte dosi rispetto a basse dosi di losartan su outcome clinici in pazienti con insufficienza cardiaca: studio HEAAL (*Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*)

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

Studi clinici hanno dimostrato che gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (Angiotensin Receptor Blockers, ARB) somministrati in associazione o meno agli ACE-inibitori riducono il rischio di morbilità e mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). Non è però stata ancora valutata la relazione tra la dose di questi farmaci e outcome clinici.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se l'incremento delle dosi di losartan riducesse il rischio di morte o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

Lo studio, multicentrico, in doppio cieco, ha comparato gli effetti di due dosi di losartan, 150 mg/die e 50 mg/die sulla mortalità o sull'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. I pazienti sono stati arruolati tra novembre 2001 e marzo 2005 in 255 centri distribuiti in 30 nazioni.

I criteri di inclusione sono stati: età ≥ 18 anni; insufficienza cardiaca sintomatica (NYHA II-IV); LVEF $\leq 40\%$ con terapia medica cardiovascolare stabile per almeno 2 settimane; nota intolleranza agli ACE-inibitori. L'intolleranza era definita come l'interruzione del trattamento con ACE-inibitori a causa di ≥ 1 dei seguenti effetti avversi: tosse, ipotensione sintomatica, azotemia, iperkaliemia, alterazione del gusto, disturbi intestinali o rash.

I criteri di esclusione erano: gravidanza ed allattamento, nota intolleranza agli ARB; pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg; stenosi valvolare cardiaca emodinamicamente rilevante; miocardite attiva, pericardite attiva; trapianto di cuore programmato entro 6 mesi; angioplastica coronarica, intervento di bypass alle arterie coronariche, infarto acuto del miocardio, angina pectoris instabile, eventi cerebrovascolari o attacco ischemico transitorio nelle precedenti 12 settimane, documentata o sospetta stenosi dell'arteria renale, controindicazioni ai vasodilatatori, malattie *life-limiting* eccetto l'insufficienza cardiaca, interdizione legale, abuso di alcool o droga nei due anni precedenti, partecipazione a un trial investigativo nelle precedenti 4 settimane; creatinemia > 220 $\mu\text{mol/L}$; kaliemia $< 3,5$ mmol/L o $> 5,7$ mmol/L; livelli di enzimi epatici > 3 volte superiori al range normale; emoglobina $< 6,2$ mmol/L.

Prima della randomizzazione, i pazienti, che in precedenza non avevano mai ricevuto ARB, sono stati trattati con losartan da 12,5 mg/die a 25 mg/die per più di 2 settimane. Per i pazienti che invece avevano già ricevuto ARB gli investigatori hanno potuto scegliere se iniziare con losartan 25 mg/die per 1 settimana o passare direttamente alla randomizzazione.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 150 mg/die (dose raggiunta in più di 3 settimane partendo da una base di 50 mg/die; n=1927) o 50 mg/die di losartan (n=1919). Le caratteristiche basali dei gruppi erano ben bilanciate. Durante la fase di incremento del dosaggio ogni paziente ha ricevuto due compresse/die: una contenente losartan 50 mg e una contenente placebo o altro losartan fino a raggiungere la dose target. I pazienti sono stati valutati durante la fase di incremento di dosaggio (settimane 0, 1, 2 e 3 dopo la randomizzazione) e una volta raggiunta la dose di stabilizzazione (mesi 1, 2, 4, 6, 9 e 12), con conseguente monitoraggio ogni 6 mesi fino al completamento dello studio.

L'end point primario dello studio era un composito di morte o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

Il ricovero per insufficienza cardiaca era definito come una degenza di almeno 24 ore o di una notte, avendo come causa primaria il peggioramento dell'insufficienza cardiaca e durante il quale siano stati somministrati un diuretico o un nitrato (os, ev) o un agente inotropo endovena.

L'end point secondario era un composito di morte o ospedalizzazione per problemi cardiovascolari. Outcome addizionali e predefiniti sono stati: morte, ospedalizzazione o morte per tutte le cause, morte cardiovascolare, ospedalizzazione per tutte le cause, ospedalizzazione per cause cardiovascolari, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e variazioni nella gravità dell'insufficienza cardiaca (variazioni nella classe funzionale NYHA). Gli eventi avversi sono stati riportati durante il trattamento e per 14 giorni dopo la fine dello studio.

La durata media del follow-up è stato di 4,7 anni. Il 43% dei pazienti del gruppo trattato con la dose di 150 mg/die di losartan ha raggiunto l'end point primario, rispetto al 46% dei pazienti del gruppo trattato con losartan 50 mg/die (HR 0.90, 95% CI, 0.82-0.99, p=0.027). L'HR per il follow-up non è stato significativo (p=0.93).

Per quanto riguarda le due componenti dell'end point primario, la morte si è verificata in 635 pazienti del gruppo 150 mg/die e in 665 pazienti trattati con 50 mg/die (HR 0.94, 95% CI, 0.84-1.04, p=0.24), mentre il ricovero per insufficienza cardiaca si è verificato rispettivamente in 450 pazienti vs 503 (HR 0.87, 0.76-0.98, p=0.025).

Il danno renale, l'ipotensione e l'iperkaliemia sono stati più frequenti nel gruppo 150 mg/die rispetto a quello 50 mg/die ma nessuno di questi eventi ha determinato l'abbandono dello studio.

Lo studio presenta alcune limiti: sono stati considerati solo pazienti intolleranti agli ACE-inibitori e gli autori sottolineano come non si possa avere la certezza della trasferibilità dei dati ai pazienti che non presentano tale caratteristica. Inoltre, poiché gli effetti del losartan 50 mg/die sugli outcome relativi all'insufficienza cardiaca non sono mai stati testati rispetto al placebo, dai risultati di questo studio non si può trarre una stima diretta dell'entità dei benefici del losartan 150 mg/die. Infine, non è possibile stabilire se si raggiungano maggiori benefici associando losartan con un ACE-inibitore piuttosto che aumentandone la dose.

Losartan 150 mg/die, rispetto alla dose da 50 mg/die, ha significativamente ridotto la mortalità o l'incidenza di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con scompenso cardiaco, ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra e intolleranza agli ACE-inibitori.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Merck.

Parole chiave: losartan, insufficienza cardiaca, RCT.

Riferimenti bibliografici

Konstam MA et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374: 1840-48.

Disturbo da deficit d'attenzione ed iperattività (ADHD): terapia e morti improvvise

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

In tempi recenti, si è assistito ad una crescente attenzione verso i possibili effetti cardiovascolari dei farmaci utilizzati per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD), in particolare sulla possibile associazione con la morte improvvisa.

Una revisione della letteratura su questo tema, non ancora pubblicata, ha rilevato che a fronte di rilevanti limitazioni metodologiche, in molti degli studi analizzati vengono riportati dati su piccoli aumenti della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, che pur essendo statisticamente significativi non sembrano essere clinicamente rilevanti. Comunque è da evidenziare che la media dei dati mascherava il fatto che in alcuni individui è stato osservato un incremento della pressione arteriosa e/o della frequenza cardiaca tale da determinare l'interruzione del trattamento. In seguito a questa osservazione è interessante chiedersi se si possano verificare, con una frequenza estremamente rara, variazioni più rilevanti della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa tali da aumentare il rischio di morte improvvisa.

La revisione, inoltre, ha rilevato che esistono pochi dati sui bambini con problemi cardiaci preesistenti, sebbene molti di questi bambini presentassero ADHD, quindi potrebbero essere trattati con farmaci stimolanti o con atomoxetina. Inoltre, mancano dati anche sugli effetti a lungo termine dei piccoli aumenti della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca osservati, quindi non è noto

se tali variazioni potrebbero aumentare anche il rischio di morte improvvisa. Altro dato mancante era relativo alle variazioni dell'ECG in seguito al trattamento farmacologico.

Un contributo particolarmente interessante al dibattito è stato fornito dallo studio caso-controllo (Gould MS et al. <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/reprint/ajp; 166/9/992>) in cui sono stati confrontati 564 casi di morte improvvisa inspiegabile in bambini e adolescenti (7-19 anni di età) con un gruppo di controllo di soggetti deceduti in incidente stradale. I risultati hanno dimostrato un'associazione significativa tra l'uso di stimolanti e la morte improvvisa (OR 7,4; 95% CI 1,4-74,9).

Come per qualunque studio caso-controllo, il limite principale è l'impossibilità di determinare direttamente il nesso di causalità. In teoria, l'approccio più scientificamente valido dovrebbe essere quello dello studio prospettico randomizzato, controllato con placebo nei bambini con ADHD, ma questo sarebbe impraticabile a causa dell'elevato numero di soggetti richiesti per rilevare un evento avverso così raro come la morte improvvisa.

Lo studio caso-controllo riportato, comunque è stato preso in considerazione dalla FDA che ha dichiarato che tali dati, allo stato attuale, non influenzano il profilo rischio/beneficio complessivo dei farmaci utilizzati nell'ADHD.

Contestualmente, l'Agenzia ha pubblicato delle raccomandazioni per gli operatori sanitari:

- raccogliere l'anamnesi familiare sulle malattie cardiovascolari;
- effettuare esami diagnostici, in particolare per il sistema cardiovascolare (inclusa la sindrome di Marfan);
- in presenza di fattori di rischio o di malattia cardiaca conclamata, effettuare uno screening con ECG o ecocardiografia.

Allo stato attuale, si può solo concludere che nei bambini con ADHD la morte improvvisa è un evento raro, tuttavia non sono ancora disponibili i dati per stabilire un nesso di causalità con i farmaci prescritti per il trattamento di questo disturbo.

Le raccomandazioni della FDA sembrano essere ragionevoli. In caso di dubbio, per i pazienti con note anomalie cardiovascolari o all'ECG, bisognerebbe consultare un cardiologo in grado di dare un parere attendibile. Rimane comunque chiaro che l'ADHD può essere spesso trattata con successo, migliorando la qualità della vita sia dei bambini che delle loro famiglie.

Per la maggior parte dei bambini con ADHD, i potenziali benefici del trattamento sembrano superare i potenziali rischi.

Conflitto di interesse: l'autore ha ricevuto nel tempo diversi contributi da ditte farmaceutiche. Per questo commento non viene riportato alcun finanziamento.

Parole chiave: ADHD, morte improvvisa.

Riferimento bibliografico

Besag FMC. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Treatment and Sudden Death. Drug Saf 2009; 32: 1097-1100.

Trattamenti antitrombotici, esiti e fattori prognostici nell'ictus ischemico di nuova insorgenza in età pediatrica: studio multicentrico, osservazionale, di coorte

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

L'ictus ischemico (AIS) è una causa di disabilità a lungo termine sempre più diagnosticata nei bambini. L'incidenza di ictus ischemico ad esordio infantile (dopo i 28 giorni di vita) è stimato in circa 2-8 bambini/100.000/anno in Nord America e in Europa.

Lo stroke infantile è seguito da nuovi episodi nel 10-30% dei bambini entro i 5 anni e il rischio di recidiva è più alto nei primi giorni e settimane dopo il primo episodio. La morbilità è elevata, con deficit neurologici persistenti in oltre il 70% dei pazienti.

L'*International Pediatric Stroke Study* (IPSS), iniziato nel 2002, è uno studio multicentrico di coorte i cui obiettivi principali erano: descrivere gli interventi terapeutici in acuto e gli esiti precoci (decesso o deficit neurologici alla dimissione), determinare se le terapie antitrombotiche in acuto e outcome alla dimissione fossero correlati con l'età dei pazienti, con il sottotipo eziologico dello stroke o con la provenienza geografica, valutare i fattori prognostici per gli esiti a breve termine.

Lo studio IPSS ha reclutato 676 bambini tra i 28 giorni e i 19 anni di età, con ictus ischemico, da 33 centri in 5 continenti.

Sono stati esclusi dallo studio neonati con età <28 giorni, bambini con ictus emorragico primario e quelli con infarto spartiacque o leucomalacia periventricolare. Sono stati inoltre esclusi pazienti con AIS che avevano precedentemente ricevuto terapia trombolitica.

Il trattamento anticoagulante è stato distinto in "anticoagulante da solo" e in "qualunque anticoagulante" (che includeva l'uso solo di anticoagulanti e di anticoagulante + antiaggregante piastrinico).

Sono stati distinti eziologicamente 6 sottotipi di stroke ischemico mutuamente esclusivi: malattia cardiaca (incluso recenti procedure cardiache, ma esclusa pervietà delo forame ovale); malattia falciforme (con o senza moyamoya); dissecazione; moyamoya (escluso moyamoya associato a malattia falciforme); altre arteriopatie (non dissecazione, non moyamoya); altre cause.

Sono stati raccolti dati clinici, radiologici e di laboratorio. Questi dati comprendevano informazioni demografiche e dati anamnestici, cause e fattori di rischio identificati dell'ictus ischemico, i risultati di imaging neurovascolare TC e RM, i dati di laboratorio, i trattamenti acuti (terapie anticonvulsivanti, antibiotiche e antitrombotiche) e gli outcome al momento della dimissione (in particolare, morte, deficit neurologici, e emorragia intracranica).

In questa analisi il trattamento acuto è stato definito come la terapia medica condotta durante il ricovero per AIS e si è distinto se la terapia anticoagulante era stata somministrata in associazione con antiaggreganti piastrinici o da sola.

Dopo l'esclusione dei pazienti in terapia trombolitica sono stati esaminati 661 pazienti: i dati sulle terapie antibiotiche e anticonvulsivanti erano disponibili per 364 pazienti (dei quali il 57% ha ricevuto anticonvulsivanti e il 40% antibiotici); dati sul trattamento antitrombotico erano disponibili per 640 pazienti (solo terapia anticoagulante 27%, antiaggregante 28% o nessun antitrombotico 30%; associazione antiaggregante+anticoagulante 16%). L'utilizzo di anticoagulanti variava considerevolmente nei diversi continenti e le percentuali di bambini in terapia con anticoagulanti variava anche a seconda dei centri negli USA (dal 20 al 65 %).

La terapia anticoagulante è stata più comune rispetto a quella antiaggregante in Europa, Australia, e Canada. Negli USA l'uso di questi approcci terapeutici è stato equilibrato e in Asia la terapia anticoagulante era meno frequente rispetto agli antiaggreganti piastrinici in monoterapia. L'uso di anticoagulanti è stato più comune nella dissecazione (OR 14,09, 95% IC 5,78-37,01; $p<0,0001$) e nelle malattie cardiache (1,87, IC 1,20-2,92; $p=0,01$) rispetto agli altri sottotipi di AIS (87% e 51%

vs 36%). Fattori associati ad un mancato utilizzo di terapia anticoagulante sono stati: malattia falciforme (0,12, IC 0,02-0,95; $p=0,04$) e centri in USA (0,56, IC 0,39-0,80; $p=0,002$).

Analisi multivariate hanno indicato che moyamoya era associato con l'utilizzo di terapia antiaggregante ($p=0,0002$) che invece non è stata utilizzata nell'ischemia bilaterale ($p<0,0001$), in presenza di un basso livello di coscienza ($p<0,0001$) e per la dissecazione ($p=0,047$).

I dati sugli outcome precoci erano disponibili per 612 pazienti: 22 pazienti (3%) sono deceduti durante il ricovero in ospedale. La mortalità è stata più elevata nei bambini con malattie cardiache (8% vs 2%); il 5% dei pazienti aveva emorragia intracranica (emorragia alla presentazione e sviluppatasi durante la terapia); il 74% aveva deficit neurologici alla dimissione e la distribuzione dei disturbi neurologici o delle morti era simile nei diversi gruppi.

Analisi univariate hanno rivelato che l'età (<4 anni vs ≥ 4 anni) non si è dimostrata un fattore prognostico, mentre un basso livello di coscienza alla presentazione, ischemia bilaterale, e arteriopatia erano tutti associati ad un rischio più elevato di outcome precoci negativi. Tuttavia non è stato indagato l'effetto sugli outcome del tipo di terapia antitrombotica (anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici, o nessuna terapia).

I fattori associati in modo indipendente ad outcome negativi sono risultati: basso livello di coscienza, ischemia bilaterale e arteriopatia; inoltre l'arteriopatia è rimasta un fattore prognostico negativo indipendente anche dopo l'esclusione dei pazienti con moyamoya (OR 2,08, IC 95% 1,27-3,41; $p=0,004$).

Attualmente non è ancora stato stabilito il miglior approccio terapeutico per il trattamento dello stroke ischemico ad esordio infantile mentre, in età adulta, gli antiaggreganti piastrinici sono considerati il caposaldo terapeutico.

Dati multicentrici sugli outcome dopo stroke ischemico ad esordio infantile (in particolare la morte, deficit neurologici ed emorragie intracraniche) sono limitati; il tasso di mortalità acuta determinato in questo studio è del 3% ed è concorde con i tassi precedentemente pubblicati nel follow-up a lungo termine (2-11%); così come il tasso complessivo di emorragia intracranica (5%) è paragonabile a quello di altri studi. Anche l'osservazione di deficit neurologici nel 74% dei pazienti in dimissione ospedaliera è coerente con i dati provenienti da studi svizzeri, francesi e canadesi, in cui la prevalenza di danno neurologico è del 69-74% al follow-up (6 mesi-2,5 anni).

La prevalenza simile di compromissione neurologica sia a breve che a lungo termine suggerisce che il tasso di recupero atteso dopo la dimissione sia bilanciato dal tasso di insorgenza di nuovi deficit successivi (includendo la distonia dovuta ad infarto dei gangli della base e il ritardo di presentazione di deficit dovuti allo sviluppo delle funzioni cerebrali nel corso dell'infanzia).

Alla luce dei dati emersi che mostrano come le terapie antitrombotiche in acuto varino al variare dell'area geografica e come gli outcome negativi e la morbilità siano comuni; gli autori sottolineano la necessità di trial randomizzati e controllati dedicati allo stroke ad insorgenza pediatrica volti a valutare la sicurezza, l'efficacia e la stratificazione del rischio della terapia antitrombotica.

Conflitto di interesse: nessuno riportato.

Parole chiave: stroke ischemico pediatrico, terapia antitrombotica, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Goldenberg.NA et al. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1120–27.

Una network metanalisi di RCT sui farmaci biologici utilizzati nel trattamento dell'artrite reumatoide: una valutazione Cochrane

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

Nell'ultimo decennio, diversi farmaci biologici quali inibitori del TNF (infliximab, etanercept, adalimumab), anti-interleuchina 1 (anakinra), anti-CD28 (abatacept) e terapia anti-cellule B (rituximab) hanno rivoluzionato il trattamento dell'artrite reumatoide. Negli studi clinici questi farmaci sono confrontati con placebo, solitamente in associazione a metotrexato e non sono disponibili studi controllati e randomizzati su confronti testa a testa.

Questo studio ha valutato le revisioni sistematiche sui biologici nell'artrite reumatoide mediante una network metanalisi delle revisioni sistematiche Cochrane aggiornate al maggio 2009.

Gli outcome principali erano il beneficio (definito come un miglioramento del 50% nei criteri dell'American College of Rheumatology, ACR50)* e la sicurezza (in funzione del numero di dropout per eventi avversi).

Ulteriori confronti pre-definiti comprendevano uso concomitante di metotrexato vs non uso, durata dell'artrite reumatoide (iniziale [<2 anni]; stabile [2-10 anni]; tardiva [>10 anni]), uso di biologici anti-TNF vs altri biologici; fallimento dei farmaci antireumatici tradizionali (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) vs fallimento della terapia con biologici (o entrambi) vs il non fallimento; il farmaco biologico singolo vs la combinazione della terapia biologica; durata del trattamento (breve ≤ 6 mesi; intermedio 6-12 mesi; lungo >12 mesi); storia di fallimento pregresso di un biologico anti-TNF.

È stata applicata una regressione logistica ad effetto misto per realizzare un confronto indiretto degli effetti del trattamento tra farmaci biologici. Sulla base del confronto dei valori di odds ratio (OR) con il tasso complessivo di evento nei gruppi placebo (considerato come surrogato del rischio basale), gli autori hanno stimato il numero necessario di pazienti da trattare per ottenere un beneficio o un danno con un intervallo di confidenza al 95%.

Le revisioni sistematiche Cochrane che incontravano i criteri di inclusione sono state 6 su un totale di 31 studi dei quali 27 riportavano l'ACR50 e 29 il numero di dropout per eventi avversi.

Rispetto a placebo, l'uso di biologici era associato ad un aumento della probabilità di raggiungere una risposta ACR50 (OR 3.35; 95% CI 2.62-4.29) e un NNT di 4 (4-6). I biologici, tuttavia, erano associati ad un numero maggiore di sospensioni causate ad eventi avversi (OR 1.39; 1.13-1.71) con un NNH pari a 52 (29-152).

Anakinra è risultato meno efficace rispetto agli altri biologici sebbene questa differenza sia risultata statisticamente significativa solo rispetto ad adalimumab (OR 0.45; 0.21-0.99) e etanercept (OR 0.34; 0.14-0.81). I dropout dovuti ad eventi avversi risultavano significativamente maggiori con adalimumab, anakinra e infliximab rispetto a placebo (OR compreso tra 1.54-2.21) ma non risultavano significativi per abatacept e rituximab.

Adalimumab, anakinra e infliximab determinavano con maggiore probabilità dropout per eventi avversi rispetto ad etanercept (adalimumab OR: 1.89; 1.18-3.04; anakinra OR 2.05; 1.27 – 3.29; infliximab OR 2.70; 1.43-5.26).

NNT e NNH

Il valore di NNT per singolo farmaco era di 3 (3-5) per etanercept, 4 (3-6) per adalimumab, 4 (3-8) per rituximab, 5 (3-10) per abatacept e infliximab e 5 (3-18) per infliximab. Per anakinra il valore di NNT non ha raggiunto la significatività.

Il valore di NNH (dropout dovuti ad eventi avversi vs placebo) era 39 (19-162) per adalimumab, 31 (17-92) per anakinra e 18 (8-72) per infliximab. Per abatacept, etanercept e rituximab non risultava significativo.

Nella valutazione di confronto indiretto, in termini di ACR50, anakinra risultava meno efficace di adalimumab ($p=0.046$) e etanercept ($p=0.015$). È stato osservato un numero significativamente inferiore di dropout per eventi avversi nei pazienti che assumevano etanercept rispetto a quelli trattati con adalimumab ($p=0.009$), anakinra ($p=0.003$) o infliximab ($p=0.002$)

Questo studio presenta alcune limitazioni. I farmaci biologici analizzati sono disponibili da pochi anni e la durata dei trial è troppo breve per verificare benefici e rischi a lungo termine o effetti rari o ritardati. Le revisioni sistematiche incluse nello studio comprendevano studi randomizzati e controllati che differivano per le caratteristiche della popolazione studiata (es. durata della malattia, precedenti fallimenti, uso concomitante di metotrexato, durata degli studi). In alcune revisioni erano disponibili solo 3-5 studi, il che rende l'analisi suscettibile di errori (perdita di differenza, qualora una differenza esista, a causa di un campione ridotto). Pertanto, benché l'approccio statistico sia valido, i risultati relativi al confronto indiretto devono essere interpretati con cautela.

Tenendo in considerazione le limitazioni evidenziate per il confronto indiretto, i risultati di questo studio evidenziano una minore efficacia di anakinra rispetto ad adalimumab ed etanercept, mentre etanercept sembra essere più sicuro di adalimumab, anakinra e infliximab.

Questo riassunto delle evidenze disponibili aiuterà medici e pazienti nella scelta basata sulle evidenze di trattamenti con farmaci biologici per l'artrite reumatoide.

* L'ACR50 è una misura binaria validata di beneficio clinicamente significativo. È definita come un miglioramento del 50% nella conta delle articolazioni gonfie e tese più un miglioramento del 50% in 3 dei seguenti 5 criteri: 1) valutazione globale da parte del paziente; 2) valutazione globale da parte del medico; 3) punteggio del dolore; 4) funzionalità fisica (punteggio dell'Health Assessment Questionnaire), 5) parametri di laboratorio specifici della fase acuta (velocità di sedimentazione eritrocitaria o livello di proteina C-reattiva).

Conflitto di interesse: molti autori dichiarano di aver ricevuto compensi per consulenze da ditte produttrici di farmaci biologici.

Parole chiave: artrite reumatoide, farmaci biologici, metanalisi.

Riferimento bibliografico

Singh JA et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 2009, 181, 787-96.

Lenalidomide più alte dosi di desametasone vs lenalidomide più basse dosi di desametasone come terapia iniziale per il mieloma multiplo di nuova diagnosi: un trial in aperto randomizzato e controllato

A cura del Dott. Gianluca Miglio

In un trial clinico di fase 2 condotto in pazienti con nuova diagnosi di mieloma è stato mostrato che la terapia con lenalidomide più alte dosi di desametasone si associava ad un'elevata percentuale di risposta (91%) e, rispetto alla talidomide più alte dosi di desametasone, a minore tossicità (*Rajkumar et al. Blood* 2005;106:4050-53). Inoltre, i risultati preliminari di un altro trial hanno indicato la superiorità della lenalidomide più alte dosi di desametasone rispetto al solo desametasone (*Zonder et al. ASH Ann. Meeting Abstr* 2007;110:A77).

Questo studio, in aperto, ha verificato l'ipotesi della non inferiorità e migliore tollerabilità del regime lenalidomide più basse dosi di desametasone rispetto a quello lenalidomide più alte dosi di desametasone.

Sono stati reclutati pazienti con mieloma multiplo sintomatico non trattato in precedenza, plasmacitosi del midollo osseo ($\geq 10\%$ plasmacellule o frammenti di plasmacellule), o con biopsia positiva per plasmacitosi, e una malattia misurabile definita come proteina monoclonale sierica > 10 g/L o una proteina monoclonale urinaria $\geq 0,2$ g/die. I pazienti dovevano avere emoglobina > 70 g/L, conta piastrinica $\geq 70 \times 10^9/L$, conta dei neutrofili assoluti $> 1,0 \times 10^9/L$, creatinina sierica < 25 mg/L, bilirubina < 15 mg/L, alanina aminotrasferasi e aspartato aminotrasferasi $\leq 2,5$ volte il limite superiore normale. Sono stati esclusi i pazienti con Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score 3 o 4.

Durante cicli di 28 giorni, i pazienti hanno ricevuto lenalidomide 25 mg/die i giorni 1-21 e desametasone 40 mg/die per os i giorni 1-4, 9-12 e 17-21 (regime ad alte dosi di desametasone), oppure lenalidomide alla stessa dose e desametasone 40 mg/die per os i giorni 1, 8, 15 e 22 (regime a basse dosi di desametasone). Dopo 4 cicli i pazienti potevano interrompere la terapia per sottoporsi al trapianto di cellule staminali (raccomandato), passare ad un'altra opzione di trattamento o continuare la terapia in studio fino alla progressione della malattia. A tutti i pazienti è stato raccomandato l'uso di bisfosfonati. Inoltre, è stata raccomandata la tromboprofilassi, all'inizio dello studio in modo non vincolante, dopo l'arruolamento dei primi 266 pazienti, per l'alta frequenza di trombosi venosa profonda, in modo vincolante.

La risposta e la progressione sono state valutate secondo gli *standard European Group for Blood and Bone Marrow Transplant (Bladè) criteria* con conferma della risposta a 4 settimane invece che a 6. I pazienti sono stati inoltre classificati come aventi una risposta parziale molto buona in base all'*International Myeloma Working Group response criteria*. La scomparsa della proteina monoclonale nel siero e nell'urina è stata considerata segno di risposta completa. Per classificare e stabilire il grado degli eventi avversi è stato usato il *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; versione 3)*.

L'end point primario era la percentuale di risposta complessiva ai primi 4 cicli. Ulteriori end point sono stati la migliore risposta complessiva, il tempo alla progressione, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza complessiva.

Dei 445 pazienti arruolati, 223 sono stati randomizzati al regime ad alte dosi di desametasone e 222 a quello a basse dosi. L'età media dei soggetti era di 66 anni, per più della metà di sesso maschile, in gran parte di etnia caucasica.

Dopo 4 cicli di terapia la risposta complessiva (completa e parziale) associata al regime ad alte dosi di desametasone e a quello a basse dosi è stata rispettivamente del 79% e del 68,3% (OR 1,75, 80% CI 1,30-2,32; $p=0,008$). Poiché per dimostrare la non inferiorità il valore predefinito di OR era di 1,91 (corrispondente ad una differenza del 15% per la risposta complessiva), i risultati hanno dimostrato l'inferiorità del regime a basse dosi di desametasone rispetto a quello ad alte dosi. La progressione di malattia si è verificata rispettivamente nel 4% e 2% dei pazienti.

Lo studio è stato interrotto prima del previsto, ad un follow-up mediano di 12,5 mesi, data la sopravvivenza complessiva significativamente maggiore nel gruppo a basse dosi di desametasone rispetto a quello ad alte dosi ($p=0,0002$). La sopravvivenza complessiva ad 1 anno è stata del 96% (95% CI 94-99) nel gruppo a basse dosi di desametasone, 87% (82-92) in quello ad alte dosi; a 2 anni, la sopravvivenza totale è stata rispettivamente 87% (81-93) e 75% (68-93). Tutti i pazienti del gruppo ad alte dosi di desametasone sono stati quindi trasferiti a quello a basse dosi.

Ad un follow-up mediano di 35,8 mesi, le percentuali di pazienti con una migliore risposta sono state maggiori nel gruppo ad alte dosi di desametasone rispetto a quello a basse dosi: 50% vs 40%, per la risposta completa o parziale molto buona ($p=0,040$). Tuttavia, la progressione libera da malattia è stata superiore nel gruppo a basse dosi di desametasone rispetto a quello ad alte dosi (25,3 mesi vs 19,2 mesi; $p=0,026$).

Dei 431 pazienti in vita al mese 4, 183 hanno interrotto lo studio. Di questi 93 non si sono sottoposti al trapianto di cellule staminali e la sopravvivenza complessiva a 3 anni, in questo gruppo, è stata del 55% senza differenze tra coloro che avevano assunto alte o basse dosi di desametasone.

I rimanenti 90 pazienti si sono sottoposti al trapianto autologo di cellule staminali; la sopravvivenza complessiva a 3 anni in questo gruppo è stata del 92% senza differenze tra coloro che avevano assunto alte o basse dosi di desametasone. Dei 248 pazienti che hanno proseguito la terapia in studio, 108 erano nel gruppo ad alte dosi di desametasone, 140 in quello a basse dosi. La sopravvivenza complessiva a 3 anni è stata rispettivamente del 46% e 50%.

Durante i primi 4 cicli di terapia il 52% dei pazienti nel gruppo ad alte dosi di desametasone e il 35% di quelli nel gruppo a basse dosi ha manifestato effetti tossici di grado ≥ 3 ($p=0,0001$). 12/222 nel regime ad alte dosi e 1/220 di quello a basse dosi sono morti ($p=0,003$). I tre effetti avversi di grado ≥ 3 più comuni sono stati la trombosi venosa profonda (nel 26% dei pazienti nel gruppo ad alte dosi e nel 12% di quelli del gruppo a basse dosi; $p=0,0003$), le infezioni comprese le polmoniti (16% vs 9%; $p=0,04$) e la fatigue (15% vs 9%; $p=0,08$).

Nei pazienti con mieloma di nuova diagnosi la lenalidomide associata a basse dosi di desametasone è un regime terapeutico efficace, con tossicità accettabile e bassa mortalità precoce.

Gli autori evidenziano alcuni limiti dello studio: 1) non è stata prevista una diminuzione della dose del desametasone nel gruppo ad alte dosi dopo i primi 4 cicli. La sopravvivenza complessiva, più bassa in questo gruppo, potrebbe essere stata influenzata dal fatto che questi pazienti hanno ricevuto dosi di steroidi inappropriate; 2) il non aver previsto fin dall'inizio una profilassi per le trombosi e con antibiotici potrebbe aver contribuito alla maggiore mortalità nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto alte dosi di desametasone; 3) gli outcome di sopravvivenza sono stati peggiori nei pazienti con età ≥ 65 anni nel gruppo ad alte dosi di desametasone; ulteriori studi sono necessari per valutare se i pazienti con età < 65 anni potrebbero invece beneficiare di questo regime; 4) poiché lo studio è stato progettato come trial di induzione, prima dell'atteso trapianto di cellule staminali, è difficile stabilire l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del regime a basse dosi di desametasone.

Nell'editoriale di accompagnamento, viene ribadito che sono necessari studi di fase 3 nei quali la lenalidomide più basse dosi di desametasone venga confrontata agli attuali trattamenti standard (melfalan-prednisone-talidomide o melfalan-prednisone-bortezumib) prima che tale regime possa diventare un nuovo standard di cura per i pazienti con mieloma e per verificare se la strategia terapeutica ottimale debba essere un trattamento a lungo termine oppure a breve termine seguito dal trapianto di cellule staminali.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da aziende farmaceutiche.

Parole chiave: lenalidomide e desametasone, mieloma multiplo, studio randomizzato in aperto.

Riferimenti bibliografici

Rajkumar SV et al., Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Oct 21. [Epub ahead of print].

Palumbo A, Gay F. Toward a new standard of care for patients with myeloma? *Lancet Oncol.* 2009 Oct 21. [Epub ahead of print].

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

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

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa 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. Giulio Giustarini (Università di Pisa) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: **sif@unito.it**

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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

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.
