



Newsletter numero 65 del 15.09.2010

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

- **Efficacia e sicurezza di dabigatran rispetto a warfarin nel controllo di livelli differenti di INR per la prevenzione dello stroke nella fibrillazione atriale: un'analisi dello studio RELY (*Randomised Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy*)**
- **Dosaggio doppio versus dosaggio standard di clopidogrel e dosaggio elevato versus basso dosaggio di aspirina in soggetti sottoposti a intervento coronarico percutaneo per sindrome coronarica acuta: i risultati dello studio CURRENT-OASIS 7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events-Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Symptoms*)**
- **Eparina non frazionata a basso dosaggio versus dosaggio standard per l'intervento coronarico percutaneo in pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con fondaparinux: i risultati dello studio FUTURA/OASIS-8 (*Fondaparinux Trial With UFH During Revascularization in Acute Coronary Syndromes*)**
- **Effetto della sibutramina sugli outcome cardiovascolari in soggetti sovrappeso ed obesi: lo studio SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes*)**
- **Rimonabant per la prevenzione degli eventi cardiovascolari: i risultati dello studio multicentrico CRESCENDO (*Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes*)**
- **Ivabradina ed esiti nello scompenso cardiaco cronico: lo studio SHIFT (*Systolic Heart failure Treatment with the If inhibitor ivabradine trial*)**
- **Uso di paracetamolo e rischio di asma, rinocongiuntivite ed eczema negli adolescenti: lo studio di fase 3 ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)**
- **Uso di aciclovir, valaciclovir e famciclovir nel primo trimestre di gravidanza e rischio di difetti congeniti**
- **Terapia di mantenimento con quetiapina versus interruzione dopo un anno di trattamento in pazienti con primo episodio psicotico risolto: i risultati di un RCT**

Efficacia e sicurezza di dabigatran rispetto a warfarin nel controllo di livelli differenti di INR per la prevenzione dello stroke nella fibrillazione atriale: un'analisi dello studio RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy)

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e dei dottori Giulio Giustarini e Marco Tuccori

L'efficacia e la sicurezza di warfarin sono correlate con il tempo nel range terapeutico (TTR) dell'*International Normalised Ratio* (INR), compreso tra 2.0 e 3.0. Nello studio RE-LY (*Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51; vedi SIF-Farmaci in Evidenza n.43 del 15-9-2009*), dabigatran, inibitore diretto della trombina somministrato per via orale, ha dimostrato di ridurre rispetto a warfarin sia il rischio di stroke che di emorragia.

L'obiettivo di questo studio è quello di rivalutare gli esiti primari e secondari del trial RE-LY in relazione al TTR medio di ciascun centro coinvolto (cTTR) nella popolazione trattata con warfarin per verificare se la qualità del controllo dell'INR, specifica di ciascun centro, possa aver influenzato i risultati del RE-LY, favorendo la superiorità di dabigatran rispetto a warfarin.

Lo studio RE-LY ha reclutato 18.113 pazienti provenienti da 951 centri in 44 Paesi, tra cui l'Italia. I criteri di inclusione comprendevano fibrillazione atriale e almeno una delle seguenti condizioni: precedente stroke o attacco ischemico transitorio; insufficienza cardiaca congestizia o riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (<40%); età ≥ 75 anni o ≥ 65 in presenza di diabete mellito, ipertensione o coronaropatia.

I criteri di esclusione erano: gravi disturbi delle valvole cardiache, recente stroke, aumento del rischio di emorragia, clearance della creatinina <30 ml/min e patologia epatica attiva.

I pazienti dello studio RE-LY sono stati randomizzati a ricevere 110 mg di dabigatran, 150 mg di dabigatran o warfarin. Dabigatran è stato dispensato in capsule contenenti ciascuna 110 o 150 mg di principio attivo. Warfarin è stato somministrato in compresse da 1 mg, 3 mg o 5 mg e aggiustato localmente al fine di ottenere un INR di 2.0-3.0. Gli sperimentatori e i pazienti non erano a conoscenza della dose di dabigatran, mentre era nota la dose di warfarin.

L'esito primario di efficacia dello studio RE-LY era rappresentato dallo stroke o dall'embolia sistemica. L'esito primario di sicurezza era dato dall'emorragia maggiore.

Gli esiti secondari sono stati stroke, embolia sistemica e decesso. Altri esiti sono stati: infarto miocardico, embolia polmonare e attacco ischemico transitorio.

L'esito primario del rapporto rischio-beneficio è stato un composito di stroke, embolia sistemica, embolia polmonare, infarto miocardico, decesso o emorragia maggiore.

I pazienti sono stati controllati a 14 giorni dalla randomizzazione, a 1 e a 3 mesi, ogni 3 mesi durante il primo anno, e successivamente ogni 4 mesi fino al termine dello studio. Il follow-up medio è stato di 2 anni.

La qualità del controllo dell'INR durante lo studio è stata riportata per ogni centro e sono state fornite indicazioni per un controllo ottimale dell'INR e raccomandazioni per l'uso del nomogramma dello studio per un trattamento ottimale con warfarin. Il cTTR è stato stimato dalla media dei TTR di ciascun paziente (iTTR) trattato con warfarin. Gli esiti dello studio RE-LY sono stati confrontati tra i tre gruppi di trattamento nei 4 gruppi identificati dai quartili di cTTR.

I pazienti inclusi in questa valutazione sono stati 18.024 provenienti da 906 centri. I quartili di cTTR per i pazienti nel gruppo warfarin erano: <57.1%, 57.1-65.5%, 65.5-72.6% e >72.6%. Non sono state osservate interazioni significative tra cTTR e prevenzione di stroke ed embolia sistemica con 110 mg di dabigatran ($p=0.89$) o 150 mg di dabigatran ($p=0.20$) rispetto a warfarin. Non sono state osservate interazioni significative con i cTTR in relazione ad emorragia intracranica per dabigatran 110 mg ($p=0.71$) o dabigatran 150 mg ($p=0.89$) in confronto a warfarin. E' stata

osservata un'interazione significativa tra cTTR e sanguinamento maggiore nel confronto dabigatran 150 mg con warfarin ($p=0.03$), con un numero inferiore di eventi di sanguinamento per cTTR ridotti, ma con un numero simile di eventi per cTTR maggiori, mentre i tassi di sanguinamento maggiore erano inferiori per dabigatran 110 mg rispetto a warfarin, indipendentemente dai valori di cTTR.

Sono state osservate interazioni significative tra cTTR e gli effetti di dabigatran 110 mg e 150 mg rispetto a warfarin, riguardo all'esito composito di tutti gli eventi cardiovascolari (rispettivamente $p=0.036$ e $p=0.0006$) e mortalità complessiva (rispettivamente $p=0.066$ e $p=0.052$) con una riduzione dell'incidenza degli eventi a valori minori di cTTR e incidenze simili a valori di cTTR maggiori.

I benefici di dabigatran 150 mg nella riduzione dello stroke, di dabigatran 110 mg nella riduzione del sanguinamento e di entrambi i dosaggi nella riduzione dell'emorragia intracranica in confronto a warfarin sono consistenti, indipendentemente dalla qualità del controllo dell'INR dei singoli centri.

Per tutti gli eventi vascolari, non emorragici e per la mortalità, i vantaggi di dabigatran sono risultati maggiori nei centri con controllo scarso dell'INR rispetto a quelli con qualità migliore del controllo.

Complessivamente, questi risultati mostrano che gli standard locali di trattamento possono influenzare i benefici nell'uso delle nuove alternative terapeutiche.

Lo studio presenta alcuni limiti: 1) le analisi erano prespecificate per gli esiti primari, ma non per i secondari; 2) cTTR potrebbe non rispecchiare in maniera appropriata il controllo dell'INR dei singoli pazienti e quindi l'effetto di tale controllo sugli esiti dello studio; 3) cTTR non mostra l'effetto di risposta, aderenza ed interruzione del trattamento con dabigatran; 4) cTTR è una variabile che potrebbe non essere stata del tutto compensata dal ricorso ad analisi multivariate, che possono quindi aver enfatizzato l'importanza del controllo di INR in merito agli esiti di pazienti trattati con warfarin.

Il commento che accompagna questo studio sottolinea la necessità di redigere nuove linee guida che potrebbero indicare delle modifiche del trattamento basate su stratificazioni più accurate del rischio di stroke e su strategie semplificate di valutazione del rischio di sanguinamento.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Boehringer Ingelheim, produttrice di dabigatran. Alcuni autori dello studio e gli autori del commento dichiarano di aver ricevuto compensi, onorari e fondi per la ricerca da diverse aziende farmaceutiche.

Parole chiave: dabigatran, warfarin, analisi post-hoc.

Riferimenti bibliografici

Wallentin L et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)61194-4.

Lane DA, Lip GYH Quality of anticoagulation control in atrial fibrillation. *Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)61305-0.

Dosaggio doppio versus dosaggio standard di clopidogrel e dosaggio elevato versus basso dosaggio di aspirina in soggetti sottoposti a intervento coronarico percutaneo per sindrome coronarica acuta: i risultati dello studio CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events-Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Symptoms)

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Clopidogrel e aspirina sono le terapie antiaggreganti più comunemente utilizzate per l'intervento coronarico percutaneo (PCI). Tuttavia, considerando un ricorso sempre più precoce a PCI in pazienti con sindrome coronarica acuta, l'attenzione si è focalizzata sullo sviluppo di regimi antiaggreganti che abbiano un rapido inizio di azione e che consentano di raggiungere elevati livelli di inibizione piastrinica. Diversi studi suggeriscono che raddoppiare la dose di carico di clopidogrel (da 300 mg a 600 mg) e quella di mantenimento (da 75 mg a 150 mg/die) risulti in un inizio più precoce dell'effetto e una maggiore inibizione dell'aggregazione piastrinica rispetto all'impiego di dosi più basse.

Lo studio CURRENT-OASIS-7 ha valutato, in pazienti candidati a PCI, efficacia e sicurezza di regimi terapeutici che prevedano il raddoppio della dose di carico e di mantenimento di clopidogrel per 7 giorni rispetto al dosaggio standard ed aspirina a dosaggio elevato rispetto a quella a basso dosaggio.

Il trial, condotto tra giugno 2006 e luglio 2009 in 597 centri di 39 Paesi compresa l'Italia, ha coinvolto pazienti che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione: sintomatologia compatibile con una sindrome coronarica acuta (con o senza sovraslivellamento del tratto ST) ed evidenza elettrocardiografica di ischemia o aumento dei biomarker. I pazienti dovevano essere sottoposti ad angiografia coronarica per essere candidati a PCI entro 72 h dalla randomizzazione. Sono stati esclusi i pazienti con aumento del rischio emorragico o con sanguinamento in corso.

Sono stati reclutati 25.086 pazienti con sindrome coronarica acuta e candidati a PCI, randomizzati a ricevere una dose doppia di clopidogrel (600 mg al giorno 1, 150 mg nei giorni 2-7, 75 mg/die nei giorni successivi) rispetto a dosi standard (300 mg al giorno 1 seguiti da 75 mg al giorno) e aspirina ad alto dosaggio (300-325 mg/die) versus basso dosaggio (75-100 mg al giorno).

Il confronto tra le dosi di clopidogrel è stato effettuato in doppio cieco mentre quello tra le dosi di aspirina è stato in aperto con valutazione in cieco degli esiti.

L'outcome primario composito era rappresentato da morte cardiovascolare, infarto miocardico o stroke a 30 giorni.

Gli outcome secondari erano rappresentati da: outcome primario+ischemia ricorrente, singole componenti dell'outcome composito e trombosi dello stent.

Nel complesso, 8.560 pazienti sono stati assegnati ad assumere una dose doppia di clopidogrel, 8.703 la dose standard (di questi, rispettivamente 8.558 e 8.702 hanno completato il periodo di follow-up di 30 giorni), 8.624 pazienti hanno assunto aspirina ad elevato dosaggio e 8.639 a basso dosaggio (di questi, rispettivamente 8.622 e 8.638 hanno completato il periodo di follow-up di 30 giorni).

Rispetto alla dose standard, la doppia dose di clopidogrel ha determinato una riduzione della frequenza di eventi compresi nell'outcome primario (330 eventi [3,9%] versus 392 eventi [4,5%]; HR corretto: 0,86; IC 95% 0,74-0,99; p=0,039) e di trombosi dello stent (58 [0,7%] versus 111 [1,3%], 0,54; 0,39-0,74; p=0,0001).

I due dosaggi di aspirina, invece, non si sono dimostrati differenti nel ridurre gli eventi dell'outcome primario (356 [4,1%] versus 366 [4,2%]; 0,98; 0,84-1,13; p=0,76).

Il sanguinamento maggiore è risultato più frequente con la dose doppia di clopidogrel rispetto alla dose standard (139 [1,6%] versus 99 [1,1%]; 1,41; 1,09-1,83; $p=0,009$), mentre non sono state riscontrate differenze significative tra alte e basse dosi di aspirina (128 [1,5%] versus 110 [1,3%]; 1,18; 0,92-1,53; $p=0,20$).

Nei pazienti candidati a PCI per sindrome coronarica acuta, un dosaggio doppio di clopidogrel per 7 giorni è stato associato ad una riduzione degli eventi cardiovascolari e della trombosi dello stent rispetto alla dose standard.

Non sono state invece riscontrate differenze in termini di efficacia e sicurezza tra alte e basse dosi di aspirina.

Secondo lo studio CURRENT-OASIS 7, un regime terapeutico che preveda una dose doppia di clopidogrel può essere preso in esame per tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con una strategia invasiva precoce e programmati per PCI.

Lo studio presenta alcuni limiti: 1) mentre il confronto tra i 2 regimi terapeutici a base di clopidogrel è avvenuto in doppio cieco, quello relativo all'aspirina è stato effettuato in aperto; 2) il valore di p per l'eterogeneità negli effetti del trattamento nei pazienti candidati a PCI rispetto ai non candidati è risultato significativo ($p=0,026$).

Come sottolinea il commento allo studio CURRENT-OASIS 7, i dati presentati dovrebbero essere interpretati con cautela perché le coorti di pazienti candidati e non candidati a PCI non sono gruppi randomizzati. Inoltre, non è possibile escludere che il trattamento precedente l'angiografia possa aver influenzato la selezione dei pazienti da candidare a PCI.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Sanofi -Aventis e Bristol-Myers Squibb. Alcuni autori sono dipendenti di ditte farmaceutiche, mentre altri autori dello studio e l'autore del commento hanno ricevuto grant da diverse industrie farmaceutiche.

Parole chiave: clopidogrel, aspirina, sindrome coronarica acuta, RCT

Riferimenti bibliografici

Mehta SR et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
Stone GW. Acute coronary syndromes: finding meaning in OASIS 7. *Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)61262-7.

Eparina non frazionata a basso dosaggio versus dosaggio standard per l'intervento coronarico percutaneo in pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con fondaparinux: i risultati dello studio FUTURA/OASIS-8 (Fondaparinux Trial With UFH During Revascularization in Acute Coronary Syndromes)

A cura della Dott.ssa Simona Ruggiero

Nel trial OASIS-5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes; Yusuf S et al. *N Engl J Med* 2006;354:1464-76) l'uso di fondaparinux nella sindrome ischemica acuta si è dimostrato superiore all'enoaparina nel ridurre gli episodi di sanguinamento maggiore portando ad una riduzione significativa della mortalità.

Tuttavia, lo stesso trial ha evidenziato un aumento del rischio di trombosi correlata al catetere nei pazienti trattati con fondaparinux sottoposti a cateterizzazione cardiaca o intervento coronarico percutaneo (PCI). Tali risultati suggerivano l'impiego di eparina non frazionata in aggiunta al

trattamento con fondaparinux nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sovraslivellamento del tratto ST da sottoporre a PCI.

Per definire il dosaggio ottimale di eparina non frazionata in caso di PCI in pazienti ad alto rischio con sindrome coronarica acuta senza sovraslivellamento del tratto ST trattati con fondaparinux, è stato condotto lo studio FUTURA/OASIS-8, un RCT di fase 3, randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli.

Nello studio sono stati arruolati pazienti giunti in ospedale entro 48 ore dall'ultimo episodio ischemico (a riposo o al minimo sforzo) per i quali veniva prevista angiografia coronarica con PCI entro 72 ore. Inoltre, sono stati arruolati pazienti che presentavano almeno 2 delle seguenti caratteristiche: età >60 anni, valori di troponina T o I o CK-MB al di sopra del limite superiore del range di normalità, alterazioni ECG compatibili con la presenza di ischemia.

I criteri di esclusione comprendevano: età <21 anni, controindicazioni ad eparina, fondaparinux ed angiografia, necessità di un'angiografia coronarica urgente (entro 120 minuti), trattamento con altri anticoagulanti iniettabili, infarto emorragico nei 12 mesi precedenti, uso di anticoagulanti per cause diverse dalla sindrome coronarica acuta, donne in età fertile che non ricorrevano a metodi contraccettivi, gravide o in allattamento, aspettativa di vita <6 mesi, pazienti in trattamento con farmaci sperimentali o sottoposti a procedure di rivascularizzazione, clearance della creatinina ≤ 20 ml/min.

I pazienti, trattati in aperto con fondaparinux 2,5 mg/die per via sottocutanea, sono stati randomizzati a ricevere per via endovenosa eparina non frazionata a basso dosaggio (50 U/kg), indipendentemente dall'uso di inibitori della glicoproteina Gp IIb/IIIa, o eparina non frazionata a dosaggio standard (85 U/kg o 60 U/kg in caso di associazione ad un inibitore della Gp IIb/IIIa), aggiustata in base al tempo di coagulazione attivata (ACT).

L'obiettivo primario composito era costituito da sanguinamento maggiore, sanguinamento minore o complicanze vascolari maggiori al sito di accesso nelle 48 ore successive a PCI.

L'obiettivo secondario era un composito di sanguinamento maggiore nelle 48 ore successive a PCI associato a decesso, infarto del miocardio o rivascularizzazione a 30 giorni.

Altri obiettivi secondari comprendevano: episodi di sanguinamento maggiore e minori valutati separatamente, complicanze vascolari maggiori al sito di accesso, un composito di decesso, infarto del miocardio e rivascularizzazione, complicanze maggiori legate a PCI e stroke.

Nel periodo di studio (febbraio 2009-marzo 2010), 2.026 pazienti provenienti da 179 ospedali di 18 Paesi (tra cui l'Italia) sono stati randomizzati a ricevere eparina non frazionata a dosaggio standard (n=1002) o basso (n=1024).

L'obiettivo composito primario si è verificato nel 4,7% dei pazienti del gruppo trattato con eparina non frazionata a basso dosaggio e nel 5,8% dei pazienti del gruppo trattato con eparina non frazionata a dosaggio standard (OR 0,80; IC 95% 0,54-1,19; P=0,27).

Nel gruppo trattato con eparina non frazionata a basso dosaggio è stato osservato un aumento non significativo dell'outcome secondario composito 5,8% versus 3,9% del gruppo trattato con dosaggio standard (OR 1,51; 1,00-2,28; P=0,05).

Il tasso di sanguinamento maggiore non si è dimostrato significativamente diverso nei due gruppi, a differenza del tasso di sanguinamento minore, risultato più basso nel gruppo a basso dosaggio rispetto al gruppo a dosaggio standard (0,7% versus 1,07%; OR 0,40; 0,16-0,97; P=0,04).

L'obiettivo secondario composito è risultato simile nei due gruppi (4,5% versus 2,9%; OR 1,58; 0,98-2,53; P=0,06).

La frequenza di trombosi correlata al catetere è risultata molto bassa in entrambi i gruppi: sono stati osservati 5 casi nel gruppo a basso dosaggio ed uno nel gruppo a dosaggio standard (OR 4,91; 0,57-42,1; P=0,15).

Secondo questo studio, un basso dosaggio di eparina non frazionata non riduce, in confronto al dosaggio standard, il rischio di sanguinamento e di complicanze al sito di accesso vascolare.

La trombosi del catetere è un evento raro in caso di utilizzo di eparina non frazionata per PCI in pazienti con sindrome coronarica acuta non associata a sovraslivellamento del tratto ST e trattati con fondaparinux.

Nonostante lo studio FUTURA/OASIS-8 sia il più grande trial clinico teso a valutare la dose ottimale di eparina per PCI, esso presenta alcuni limiti legati alla potenza statistica ed al disegno dello studio.

Fino a quando non emergeranno dati più significativi sul rapporto rischio/beneficio dell'eparina non frazionata a basso dosaggio, gli autori raccomandano l'impiego delle dosi standard nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sovraslivellamento del tratto ST trattati con fondaparinux e che devono sottoporsi a PCI, come indicato nelle linee guida attuali.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla GlaxoSmithKline. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi per rimborso spese, collaborazioni e grant da alcune aziende farmaceutiche.

Parole chiave: fondaparinux, eparina non frazionata, sindrome coronarica acuta, RCT.

Riferimento bibliografico

The FUTURA/OASIS-8 Trial Group. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux. The FUTURA/OASIS-8 randomized trial. JAMA 2010; 304: doi:10.1001/jama.2010.1320.

Effetto della sibutramina sugli outcome cardiovascolari in soggetti sovrappeso ed obesi: lo studio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes)

A cura della Dott.ssa Elisa Benetti

La sibutramina* è un inibitore del reuptake di serotonina e noradrenalina che è stato approvato per il trattamento dell'obesità nei soggetti che non riescono a perdere peso attraverso la dieta e l'esercizio fisico. In alcuni pazienti la sibutramina aumenta la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca o entrambe, a causa dei suoi effetti simpaticomimetici.

Lo studio SCOUT, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo e multicentrico, condotto tra gennaio 2003 e marzo 2009, ha valutato gli effetti di un trattamento a lungo termine con sibutramina combinato a dieta ed esercizio fisico sulla frequenza di eventi e di morte cardiovascolare tra soggetti ad elevato rischio cardiovascolare.

Sono stati inclusi soggetti di entrambi i sessi, di età ≥ 55 , con BMI compreso tra 27 e 45 o con BMI tra 25 e 27 in presenza di una circonferenza addominale ≥ 102 negli uomini e ≥ 88 nelle donne, con storia di malattia cardiovascolare (definita come malattia coronarica, stroke o malattia oclusiva arteriosa periferica), diabete mellito di tipo 2 con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare (ipertensione, dislipidemia, fumo, nefropatia diabetica) o entrambi.

I soggetti arruolati sono stati divisi in 3 categorie di rischio cardiovascolare: solo diabete (DM), solo malattia cardiovascolare (CV) o entrambi (CV-DM).

Criteri di esclusione sono stati: sintomi di insufficienza cardiaca di grado superiore alla classe funzionale II della *New York Heart Association*, pressione arteriosa >160/100 mmHg, frequenza >100 battiti al minuto, operazione cardiaca o angioplastica coronaria già pianificate, perdita di peso ≥ 3 Kg nei 3 mesi precedenti.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un periodo di *lead-in* di 6 settimane durante il quale hanno ricevuto sibutramina 10 mg/die e disposizioni riguardo dieta ed esercizio fisico, allo scopo di escludere dallo studio i soggetti con un precoce e persistente aumento della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca. Al termine di questo periodo i soggetti eleggibili sono stati randomizzati in rapporto 1:1, in doppio cieco, a ricevere sibutramina 10 mg/die o placebo. E' stato anche permesso un incremento della dose di sibutramina (fino a 15 mg/die) se la perdita di peso non fosse stata sufficiente. I soggetti sono stati seguiti fino alla visita finale (tra novembre 2008 e marzo 2009); in caso di interruzione dello studio i dati del follow-up sono stati ottenuti fino al marzo 2009. La durata del trattamento è stata calcolata come il tempo trascorso dalla randomizzazione alla visita finale.

L'outcome primario è stato il tempo dalla randomizzazione al verificarsi di uno dei seguenti eventi: infarto del miocardio non fatale, stroke non fatale, rianimazione dopo arresto cardiaco e morte cardiovascolare.

Gli outcome secondari erano rappresentati dal tempo dalla randomizzazione al verificarsi di: morte da tutte le cause; primo infarto del miocardio; primo stroke; morte cardiovascolare; il manifestarsi di un outcome composito di infarto del miocardio non fatale, stroke non fatale, rianimazione dopo arresto cardiaco, morte cardiovascolare e procedure di rivascolarizzazione; primo evento di emodialisi o trapianto renale.

Gli eventi avversi sono stati riportati solo se seri o se hanno indotto i soggetti all'interruzione dello studio.

Hanno completato il periodo di induzione 9804 soggetti e sono pertanto stati randomizzati: 4906 a sibutramina e 4898 a placebo. L'età media dei soggetti era 63,2 anni ed al basale i soggetti presentavano caratteristiche demografiche e cliniche simili. La durata media dello studio è stata di 3,4 anni, durante i quali il 40,2% dei soggetti nel gruppo sibutramina e il 42,3 % nel gruppo placebo hanno interrotto lo studio.

La riduzione media del peso durante il periodo di *lead-in* era di 2,6 Kg; dopo la randomizzazione, i soggetti trattati con sibutramina hanno ottenuto un'ulteriore riduzione di 1,7 Kg. La pressione arteriosa è diminuita in entrambi i gruppi, con la maggior riduzione nel gruppo placebo rispetto a quello trattato con sibutramina; la frequenza cardiaca era costantemente maggiore nel gruppo trattato con sibutramina. Il rischio di un evento dell'outcome primario era aumentato del 16% nel gruppo sibutramina rispetto al placebo (HR 1,16; IC 95%; 1,03-1,31; p=0,02), con l'incidenza globale rispettivamente dell'11,4% e del 10%.

Nel gruppo sibutramina sono anche incrementate le frequenze di infarto del miocardio e stroke non fatale (rispettivamente HR 1,28; 1,04-1,57; p=0,02 e HR 1,36; 1,04-1,77; p=0,03).

Non ci sono state differenze significative tra i gruppi riguardo la morte cardiovascolare (HR 0,99%; 0,82-1,19; p=0,90) e la morte da ogni causa (HR 1,04; 0,91-1,20; p=0,54).

Nell'analisi dei tre gruppi di rischio cardiovascolare, l'incremento degli eventi non fatali dell'outcome primario ha riguardato i gruppi CV e CV-DM, ma non il gruppo DM. Sebbene l'incidenza dell'outcome primario sia stata differente tra i tre gruppi di rischio cardiovascolare, non è stata riscontrata alcuna correlazione tra trattamento e gruppo di rischio (p=0,58 per ogni correlazione), anche se l'analisi ha avuto un potere statistico limitato, come si evince dall'ampio

intervallo di confidenza dei gruppi CV (HR 1,28; 0,92-1,78; $p=0,15$) e DM (HR 1.01; 0,74-1,38; $p=0,95$).

Gli eventi avversi che hanno indotto l'interruzione del trattamento si sono verificati nel 13,6% dei soggetti del gruppo trattato con sibutramina e nel 12,4% di quelli del gruppo placebo. In entrambi i gruppi, l'evento avverso più comune è stato l'infarto del miocardio. Eventi avversi seri sono stati riportati nel 42,1% dei soggetti del gruppo trattato con sibutramina e nel 40,5% dei soggetti del gruppo placebo. Dalla revisione dei report relativi agli eventi avversi gravi è emerso un numero significativamente maggiore di segnalazioni relative ad ischemia miocardica e stroke ischemico nei soggetti randomizzati a sibutramina e un maggior numero di segnalazioni relative al blocco atrioventricolare di secondo grado ed a pancreatiti acute nei soggetti randomizzati a placebo.

I soggetti con preesistenti patologie cardiovascolari sottoposti a trattamento a lungo termine con sibutramina hanno avuto un incremento del rischio di infarto del miocardio e di stroke non fatali, ma non di morte cardiovascolare o di morte da tutte le cause. Sulla base di questi risultati si dovrebbe continuare a non utilizzare la sibutramina nel trattamento dei soggetti con malattie cardiovascolari preesistenti.

Una possibile spiegazione dell'incremento di eventi non fatali nei soggetti che assumevano sibutramina può essere ricercata tra i noti effetti dell'incremento della pressione arteriosa sugli outcome cardiovascolari e nell'associazione degli effetti simpaticomimetici centrali e periferici della sibutramina stessa. La perdita di peso ottenuta in entrambi i gruppi nel periodo *lead-in* è stata poi largamente mantenuta nel corso dello studio. Il mantenimento del peso a lungo termine nei soggetti trattati con placebo è inusuale, ma può essere ricondotto al fatto che la coorte di questo studio aveva un'età superiore a quella riscontrabile nella maggior parte dei trial condotti su pazienti obesi; è noto infatti che il peso tende a stabilizzarsi in soggetti di età superiore ai 60 anni, mentre nei più giovani incrementa di circa 1 kg all'anno.

Lo studio presenta alcuni limiti: 1) poiché l'incidenza globale degli eventi è stata minore di quella originariamente attesa, la potenza statistica dello studio, specialmente per l'analisi dei sottogruppi, è ridotta; 2) per ragioni etiche e pratiche nello studio non è stato incluso alcun gruppo placebo vero: per motivi di sicurezza è stato necessario trattare tutti i soggetti con il farmaco per un periodo iniziale di 6 settimane, quindi la perdita di peso registrata nei pazienti trattati con placebo potrebbe essere dovuta agli effetti iniziali della sibutramina piuttosto che solo alla dieta ed all'esercizio fisico; 3) sono stati inclusi nello studio solo i soggetti ad alto rischio cardiovascolare che hanno tollerato la sibutramina per 6 settimane e che rispettavano i criteri di inclusione dello studio: l'esclusione dei soggetti a più alto rischio cardiovascolare può aver minimizzato le differenze negli outcome tra i gruppi in studio; 4) i soggetti dello studio hanno continuato a ricevere la sibutramina per 6 anni, indipendentemente dalla perdita di peso raggiunta e questo può aver alterato il rapporto rischio/beneficio della sibutramina; 5) i ripetuti incentivi a seguire la dieta e i programmi di esercizio fisico previsti e il mantenimento della perdita di peso in entrambi i gruppi possono aver limitato le differenze legate al trattamento.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che l'FDA ha pubblicato un *warning* per la sibutramina nel quale afferma che il farmaco non dovrebbe essere usato in pazienti con malattie cardiovascolari preesistenti, ma il farmaco non risulta controindicato per questa tipologia di pazienti. Nel quantificare il rischio associato ad un farmaco è spesso utile calcolare il numero di pazienti che è necessario trattare per causare un particolare evento avverso. Nella coorte dello studio SCOUT è stato necessario trattare 70 soggetti per causare un evento cardiovascolare, numero che si riduce a 52 quando il calcolo è limitato ai pazienti con malattia cardiovascolare preesistente. Gli editorialisti sottolineano quindi che a fronte di una perdita di circa 4 kg di peso (peraltro inferiore alla soglia del 5% considerata dall'FDA come uno dei parametri per valutare l'approvazione di un farmaco

riduttore del peso), i pazienti hanno avuto una possibilità su 70 di andare incontro ad infarto del miocardio o stroke: un rapporto rischio/beneficio poco allettante.

Gli autori dell'editoriale concludono sottolineando che sono necessari farmaci sicuri ed efficaci per aiutare i pazienti in sovrappeso a dimagrire e a migliorare il loro stato di salute a lungo termine, ma, poiché la sibutramina ha una efficacia minima nel ridurre il peso che peraltro non si traduce in un beneficio clinico, un preoccupante profilo cardiovascolare e un plausibile meccanismo alla base del rischio cardiovascolare, è difficile che si riesca a trovare un razionale credibile per mantenere questo farmaco in commercio.

**L'EMA in data 21/01/2010, dopo una dettagliata analisi dei dati preliminari dello studio SCOUT, ha sospeso l'autorizzazione al commercio delle specialità contenenti sibutramina nei paesi della Comunità Europea, ritenendo che i rischi associati all'assunzione di questo farmaco siano superiori ai benefici.*

Conflitto di interessi: lo studio è stato sponsorizzato dalla Abbott Laboratories, ditta produttrice di sibutramina. Alcuni autori affermano di aver ricevuto compensi da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: sibutramina, outcome cardiovascolari, obesità, RCT.

Riferimenti bibliografici

James WPT et al. Effect of Sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. NEJM 2010; 363: 905-16.

Curfman GD et al. Sibutramine-Another flawed diet pill. NEJM 2010; 363: 972-3.

Rimonabant per la prevenzione degli eventi cardiovascolari: i risultati dello studio multicentrico CRESCENDO (Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes)

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Il blocco del recettore endocannabinoide espresso in modo particolare nel cervello e nel tessuto adiposo riduce l'obesità e migliora le anomalie metaboliche dei trigliceridi e del colesterolo HDL e la glicemia a digiuno. Il farmaco anti-obesità rimonabant*, antagonista selettivo del recettore cannabinoide-1, ha dimostrato di diminuire il peso e la circonferenza addominale, ma anche aumentare le concentrazioni di colesterolo HDL e adiponectina e di ridurre trigliceridi, glicemia, insulina a digiuno e leptina. L'efficacia del rimonabant sui parametri biologici è stata rilevata in alcuni RCT verso placebo con durata di trattamento ≤ 12 mesi.

Lo studio CRESCENDO è stato disegnato al fine di valutare se la terapia a lungo termine con rimonabant potesse ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e stroke in una ampia popolazione con pregressa patologia cardiovascolare o con fattori di rischio significativi per lo sviluppo di disturbi vascolari aterosclerotici.

Il trial clinico, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo è stato condotto in 974 ospedali situati in 42 Paesi, inclusa l'Italia, nel periodo compreso tra il 22 dicembre 2005 ed il 29 luglio 2008.

I criteri di inclusione erano: obesità addominale, definita come circonferenza addominale >88 centimetri nelle donne e >102 cm nei maschi; età >55 anni; documentata patologia coronarica o cerebrovascolare o arteriopatia periferica insorta negli ultimi 3 anni; oppure presenza di almeno 2 fattori di rischio cardiovascolare maggiore. I fattori di rischio includevano: diabete mellito di tipo 2, obesità addominale ed almeno 2 fattori aggiuntivi tra sindrome metabolica, patologia dell'arteria

renale, età avanzata (uomini >65 anni, donne >70 anni), arteriopatia periferica o patologia cerebrovascolare asintomatica, aumento della proteina C-reattiva.

I criteri di esclusione erano: obesità secondaria a disturbi endocrini, gravidanza o pianificazione di gravidanza, allattamento, interventi chirurgici per perdita di peso o diete molto ipocaloriche (<1200 calorie al giorno nei 6 mesi antecedenti al reclutamento) e qualsiasi patologia grave che facesse presagire la non sopravvivenza del paziente per l'intero periodo dello studio.

I pazienti sono stati randomizzati a trattamento con rimonabant 20 mg o placebo.

L'endpoint primario di tipo composito era costituito da mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e stroke. A causa delle azioni del rimonabant sul SNC, è stato effettuato uno screening degli eventi neurologici e psichiatrici al basale, ad un mese, a 3 mesi e successivamente ogni trimestre.

Nello studio sono stati reclutati complessivamente 18.695 pazienti, di cui 9.381 assegnati a trattamento con rimonabant 20 mg e 9.314 a placebo. Il trial è stato interrotto prematuramente il 6 novembre 2008, a causa della richiesta di sospensione da parte delle autorità regolatorie di Irlanda, Francia e Germania per problematiche relative alla sicurezza.

Fino a questa data, il tempo medio di esposizione al farmaco era di 13,8 mesi (IC 95% 13,6-14,0), anche se lo studio era stato programmato per un follow-up minimo di 33 mesi.

Alla chiusura del trial, l'endpoint composito primario si è verificato in 364 (3,9%) dei trattati con rimonabant e 375 (4,0%) dei pazienti assegnati a placebo (HR 0,97; 0,84-1,12; p=0,68).

Nei pazienti con patologia vascolare documentata, il valore di HR per il rimonabant è risultato pari a 0,95 (0,80-1,13; p=0,60). Dopo un anno di trattamento, è stata evidenziata una differenza tra i due gruppi, non valutabile però, vista l'interruzione prematura del trial. Per i pazienti senza pregressa patologia vascolare, le frequenze degli eventi cardiovascolari erano molto più basse (HR 1,89; 1,40-2,55; p<0,0001), ma non è stata individuata alcuna differenza tra i due gruppi di trattamento (1,03; 0,79-1,35; p=0,81).

Nel gruppo dei trattati con rimonabant, la mortalità da tutte le cause si riduceva dell'8,9% (0,91; 0,71-1,17; p=0,46), mentre per i pazienti senza patologia vascolare aumentava del 15,7% (1,16; 0,83-1,61; p=0,39). Nonostante i risultati contrapposti, non è stata individuata nessuna interazione significativa di trattamento tra i sottogruppi per la mortalità da tutte le cause.

Rispetto al placebo, il rimonabant è stato associato ad un numero significativamente più elevato di eventi avversi gastrointestinali (3.038 [33%] versus 2.084 [22%]), neuropsichiatrici (3.028 [32%] versus 1.989 [21%]) e psichiatrici gravi (232 [2,5%]) versus 120 (1,3%).

Sono stati riscontrati 4 casi di suicidio nel gruppo dei trattati con rimonabant ed uno nel gruppo placebo e 9 versus 5 tentativi di suicidio.

I risultati del trial clinico CRESCENDO non hanno fornito evidenze di efficacia del rimonabant nella prevenzione di esiti cardiovascolari. Il farmaco ha inoltre indotto un livello di eventi neuropsichiatrici gravi considerato inaccettabile dalle autorità regolatorie portando così all'interruzione prematura del trial e successivamente alla revoca dell'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco.

Come sottolineato in un commento allo studio, nell'ambito della farmacoterapia della prevenzione cardiovascolare bisogna tenere presente l'esistenza di una finestra temporale tra il miglioramento nel profilo di rischio e la comparsa di protezione verso gli eventi cardiovascolari.

In ogni caso, anche se fosse stato osservato un beneficio clinico del rimonabant nel trial CRESCENDO, la sua validità esterna sarebbe comunque stata dubbia. Nella pratica clinica è improbabile infatti che il monitoraggio periodico degli eventi neuropsichiatrici sarebbe stato

eseguito assiduamente e l'impiego del farmaco nella riduzione di peso a fini estetici sarebbe stato saltuario piuttosto che a lungo termine.

Sulla base di queste argomentazioni la decisione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (European Medicines Agency, EMA) sembra appropriata.

La storia del rimonabant insegna la necessità di adottare nuove strategie contro l'obesità che si rivolgano alla modifica dello stile di vita, piuttosto che all'utilizzo di un approccio farmacologico.

**Il rimonabant era stato autorizzato in Europa dall'EMA nel 2006 ed introdotto in Italia solo nel 2008. A causa dell'evidenza di eventi avversi neuropsichiatrici, già nel 2007, venivano formulate nuove controindicazioni dall'Agenzia Europea e nello stesso anno la FDA negava la commercializzazione del farmaco negli Stati Uniti.*

Il 23 ottobre 2008 l'EMA ha raccomandato il ritiro dal mercato di rimonabant, poiché i registri postmarketing ed i due trial clinici in atto sull'efficacia del farmaco (STRADIVARIUS e CRESCENDO) mostravano un aumento del rischio di suicidio.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Sanofi-Aventis, ditta produttrice di rimonabant. Gli autori hanno ricevuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

Parole chiave: rimonabant, prevenzione cardiovascolare, RCT.

Riferimenti Bibliografici

Topol EJ et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:517-23.

Boekholdt SM, Peters RJ. Rimonabant: obituary for a wonder drug. *Lancet* 2010;376:489-90.

Ivabradina ed esiti nello scompenso cardiaco cronico: lo studio SHIFT (Systolic Heart failure Treatment with the If inhibitor ivabradine trial)

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Lo scompenso cardiaco cronico è una patologia comune, grave e disabilitante che colpisce circa il 2-3% della popolazione nei Paesi industrializzati. Nonostante negli ultimi anni le terapie disponibili abbiano migliorato gli esiti della patologia, la prognosi non è ancora buona.

Il trattamento farmacologico standard prevede l'uso di beta-bloccanti e di antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS).

La riduzione della frequenza cardiaca potrebbe rivestire un'importanza particolare nella gestione dello scompenso cardiaco cronico. L'ivabradina, inibitore specifico della corrente I_f nel nodo seno atriale, non influenza l'attività di altri canali nel sistema cardio-circolatorio e, contrariamente ai beta-bloccanti, non modifica la contrattilità del miocardio e la conduzione intracardiaca, anche nei pazienti con funzione sistolica compromessa.

Obiettivo dello studio SHIFT è stato valutare l'effetto dell'ivabradina in aggiunta ai trattamenti consigliati dalle linee guida sugli esiti cardiovascolari, sui sintomi e sulla qualità della vita in pazienti con scompenso cardiaco cronico e disfunzione sistolica.

Nello studio, un trial con disegno di tipo event-driven, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 677 centri di 37 paesi, compresa l'Italia, sono stati arruolati pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-severo e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro.

Sono stati inclusi nello studio pazienti di entrambi i sessi, di età ≥ 18 anni, con ritmo sinusale e frequenza cardiaca a riposo ≥ 70 battiti al minuto (bpm), scompenso cardiaco cronico stabile

sintomatico da almeno 4 settimane, precedente ricovero ospedaliero per peggioramento dello scompenso nei precedenti 12 mesi e frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$.

I principali criteri di esclusione sono stati: recente infarto del miocardio (<2 mesi), pacing ventricolare o atrio-ventricolare operativo per almeno il 40% della giornata, fibrillazione o flutter atriale e ipotensione sintomatica.

I pazienti dovevano essere trattati e stabilizzati da almeno 4 settimane.

Dopo un periodo di run-in della durata di 14 giorni, durante il quale il farmaco in studio non è stato somministrato, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere ivabradina (titolata fino ad un massimo di 7,5 mg/BID) o placebo in aggiunta al trattamento già in corso per lo scompenso cardiaco.

Lo studio, avviato nell'ottobre 2006, si è concluso nel marzo 2010.

L'endpoint primario di tipo composito era rappresentato da mortalità per cause cardiovascolari e ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco.

L'endpoint secondario principale era costituito da mortalità per cause cardiovascolari o ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco in pazienti trattati con almeno il 50% della dose giornaliera standard di beta-bloccante al momento della randomizzazione.

Altri endpoint secondari erano rappresentati da mortalità da tutte le cause, mortalità per qualunque causa cardiovascolare, ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco, ricovero per tutte le cause, ricovero per problemi cardiovascolari, mortalità per scompenso cardiaco ed un composito di mortalità per cause cardiovascolari, ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco e ricovero per infarto del miocardico non fatale.

Sono stati arruolati 6.558 pazienti, di cui 3.268 randomizzati a ricevere ivabradina e 3.290 placebo, tuttavia i dati disponibili per l'analisi hanno riguardato 3.241 pazienti trattati con ivabradina e 3.264 con placebo. La durata media del follow up è stata di 22,9 mesi. Le caratteristiche demografiche dei pazienti e della malattia al basale sono risultate ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento: età media 60,4 anni (11% ≥ 75); 76% dei pazienti di sesso maschile e 89% di razza caucasica; battito cardiaco medio 79,9 bpm (DS 9,6) e frazione di eiezione ventricolare sinistra media 29,0%.

Il 91% dei pazienti è risultato già in trattamento al basale con un antagonista RAAS mentre l'89% con beta-bloccanti. In pazienti trattati con ivabradina il dosaggio medio è stato 6,4 mg (DS 1,6)/BID fino al 28° giorno e 6,5 mg (DS 1,6)/BID ad un anno di trattamento.

Il 24% dei pazienti del gruppo trattato con ivabradina e il 29% di quelli trattati con placebo hanno sperimentato un evento dell'endpoint primario composito (HR 0,82; IC 95% 0,75-0,90; $p < 0,0001$). Tali effetti sono stati determinati principalmente dai ricoveri per peggioramento dello scompenso cardiaco (21% dei pazienti trattati con placebo rispetto al 16% con ivabradina; 0,74; 0,66-0,83; $p < 0,0001$) e dai decessi per scompenso cardiaco (5% dei pazienti trattati con placebo rispetto al 3% con ivabradina; 0,74; 0,58-0,94, $p = 0,014$).

La mortalità da tutte le cause non differiva significativamente tra i due gruppi di trattamento ($p = 0,092$), mentre i ricoveri per tutte le cause sono risultati significativamente ridotti nei pazienti trattati con ivabradina (0,89; 0,82-0,96; $p = 0,003$); non è stata rilevata alcuna differenza tra i due gruppi relativamente agli altri decessi causa-specifici.

Nel sottogruppo di pazienti trattati con almeno il 50% della dose standard di beta-bloccante la frequenza cardiaca si è ridotta in media di 15,5 (SD 10,7) bpm al giorno 28. In questo sottogruppo gli effetti dell'ivabradina sono risultati analoghi ai risultati generali, anche se meno marcati: l'endpoint primario composito (0,90; 0,77-1,04, $p = 0,155$) e la mortalità non sono risultati significativamente ridotti, mentre i ricoveri per peggioramento dello scompenso cardiaco sono diminuiti del 19% (0,81; 0,67-0,97; $p = 0,021$).

Le interruzioni del trattamento si sono verificate nel 21% dei pazienti assegnati al gruppo con ivabradina e nel 19% dei pazienti trattati con placebo (1,14; 1,02-1,27; $p = 0,017$).

Nel gruppo ivabradina si sono verificati eventi avversi meno gravi (3.388 eventi), rispetto al gruppo placebo (3.847; $p=0,025$). Il 5% dei pazienti trattati con ivabradina ha manifestato bradicardia sintomatica rispetto all'1% dei pazienti trattati con placebo ($p<0,0001$). Sono stati riportati effetti collaterali visivi (fosfeni) nel 3% dei pazienti trattati con ivabradina e nell'1% dei pazienti trattati con placebo ($p <0,0001$).

Lo studio presenta alcuni limiti quali: risultati relativi ai soli pazienti con ritmo sinusale selezionati sulla base di un'alta frequenza cardiaca al basale (≥ 70 bpm), esclusione di pazienti affetti da fibrillazione o flutter atriale, scarsa presenza di anziani nella popolazione in studio e quindi mancata generalizzabilità dei dati ottenuti all'intera popolazione affetta da insufficienza cardiaca cronica. Inoltre, lo studio è stato condotto su pazienti già in terapia al basale, pertanto non è stato possibile valutare l'effetto dell'ivabradina in assenza della terapia di base né la possibile sostituzione della terapia di base con l'ivabradina stessa.

Lo studio conferma l'importanza della riduzione della frequenza cardiaca con ivabradina per il miglioramento degli esiti clinici nello scompenso cardiaco e il ruolo importante della frequenza cardiaca nella fisiopatologia di questa condizione clinica.

Nel commento allo studio, l'autore sottolinea che il ruolo dell'ivabradina nella terapia dello scompenso cardiaco cronico rimane tuttora poco chiaro ed pertanto è necessario accogliere i warning che invitano alla cautela nell'adottare questa terapia.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Servire, France, ditta produttrice di ivabradina. Alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Parole chiave: ivabradina, scompenso cardiaco cronico, RCT.

Riferimenti bibliografici

Swedberg K et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)61198-1

Teerlink JR. Ivabradine in heart failure—no paradigm SHIFT...yet. *The Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(10)61314-1.

Uso di paracetamolo e rischio di asma, rinocongiuntivite ed eczema negli adolescenti: lo studio di fase 3 ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

Esistono evidenze sempre più numerose sul rapporto causale positivo tra impiego di paracetamolo e incremento del rischio di sviluppare asma; l'uso diffuso del farmaco negli ultimi 30 anni può avere contribuito ad aumentare la prevalenza di questa patologia in diversi paesi nel mondo (*Eneli I et al. Chest* 2005; 127: 604-12; *Farquhar H et al. Clin Exp Allergy* 2010; 40: 32-41). Il potenziale meccanismo patogenetico alla base di questi effetti del paracetamolo comprende l'infiammazione delle vie aeree indotta dall'ossidazione e l'aumento della risposta dei linfociti Th2.

Una recente analisi dei risultati dello studio ISAAC (*Beasley R et al. Lancet* 2008; 372: 1039-48) ha rilevato che l'esposizione al paracetamolo durante il primo anno di vita era associato ad un aumento del rischio di sviluppare sintomi di asma in bambini di 6-7 anni di età.

In questa sede, gli autori dello studio ISAAC presentano l'analisi degli esiti relativi a soggetti di 13-14 anni di età, che offre l'opportunità di verificare se l'associazione tra impiego di paracetamolo ed asma nei bambini può essere estesa anche agli adolescenti.

Lo studio di fase 3 ISAAC è un trial multicentrico, cross-sectional, condotto su soggetti appartenenti a 2 gruppi di età (6-7 e 13-14 anni) scelti da un campione random di scuole entro definite aree geografiche di ciascun centro.

Gli strumenti dello studio consistevano di 2 questionari scritti e di un video-questionario completati dagli adolescenti. Il primo dei 2 questionari scritti (di prevalenza), verteva sulle caratteristiche demografiche e sulla sintomatologia di asma, rinocongiuntivite ed eczema. Il secondo (ambientale), ha ottenuto dati su un ampio ventaglio di fattori protettivi e di rischio per lo sviluppo di asma e di disordini allergici. Il video-questionario mostrava differenti quadri clinici audiovisivi di asma.

La misura di outcome primario era l'associazione tra impiego corrente di paracetamolo e sintomi asmatici, espressi come odd ratio (OR; uso medio verso nessuno, uso elevato verso nessuno), in funzione dell'analisi multivariata.

Nell'analisi sono stati inclusi 322.959 adolescenti (113 centri in 50 Paesi, inclusa l'Italia). L'analisi multivariata comprendeva, invece, 180.887 soggetti (77 centri in 36 Paesi), dopo l'esclusione dei centri che non avevano somministrato quesiti sul paracetamolo o per i quali risultavano <70% dei dati sull'uso corrente del farmaco.

La percentuale media degli adolescenti esposti al paracetamolo almeno una volta al mese era il 30%, con livelli variabili dal 2% a Taiwan al 68% in Nigeria. Il tasso medio di soggetti esposti al farmaco almeno una volta nei precedenti 12 mesi era il 73%, variabile tra il 41% in Cina e il 92% a Panama.

Asma

L'uso di paracetamolo nei precedenti 12 mesi è stato associato ad un aumento significativo e dose-dipendente di sintomatologia corrente di asma. Nell'analisi aggiustata, gli OR per i sintomi di asma, in funzione di un uso di paracetamolo medio (1+ per anno) ed elevato (1+ per mese) rispetto al non uso, sono stati 1,38 (IC 95% 1,31-1,46) e 2,36 (2,24-2,50), rispettivamente. Nell'analisi multivariata, i valori corrispondenti sono stati 1,43 (1,33-1,53) e 2,51 (2,33-2,70), rispettivamente.

Il rischio di sintomi di asma attribuibile alla popolazione, associato all'uso corrente di paracetamolo, era del 41%. Tra le aree geografiche nelle quali è stato osservato l'aumento maggiore del rischio, vi erano l'Oceania, l'Europa occidentale e il Mediterraneo orientale.

Rinocongiuntivite ed eczema

L'impiego del paracetamolo nei precedenti 12 mesi è stato associato ad un significativo aumento, dose-dipendente, del rischio di sintomi correnti di rinocongiuntivite e di eczema. Tale rischio è stato osservato nella maggior parte delle aree geografiche del mondo. Il rischio di sintomi correnti attribuibile alla popolazione, associato con l'uso corrente di paracetamolo era il 36% per la rinocongiuntivite e il 40% per l'eczema.

Quando dall'analisi multivariata sono stati esclusi i soggetti che respiravano ansimando, l'impiego del paracetamolo è stato associato ad un aumento significativo del rischio di sintomi di rinocongiuntivite, con un OR di 1,33 (1,25-1,42) e di 2,18 (2,04-2,33) per un uso medio ed elevato del farmaco, rispettivamente. Lo stesso è stato osservato per l'eczema, escludendo i soggetti che ansimavano, rilevando un incremento del rischio della sintomatologia associato ad un uso sia medio che elevato del paracetamolo, con un OR di 1,32 (1,21-1,44) e di 1,87 (1,7-2,05), rispettivamente.

L'impiego del paracetamolo può rappresentare, negli adolescenti, un importante fattore di rischio per lo sviluppo e/o il mantenimento di patologie quali asma, rinocongiuntivite ed eczema.

Tuttavia, dato che il disegno dello studio non consente di stabilire con certezza una relazione causale positiva con gli esiti rilevati, sono necessari degli studi randomizzati e controllati per

valutare ulteriormente questa associazione e per guidare la scelta degli antipiretici, non solo nei bambini, ma anche negli adulti e durante la gravidanza.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da diverse fondazioni di ricerca pubbliche e dalle ditte Glaxo Wellcome ed Astra Zeneca.

Parole chiave: paracetamolo, asma/rinocongiuntivite/eczema, adolescenti.

Riferimento bibliografico

Beasley RW et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in adolescents: ISAAC phase three. Am J Respir Crit Care Med 2010; doi:10.1164/rccm.201005-0757OC.

Uso di aciclovir, valaciclovir e famciclovir nel primo trimestre di gravidanza e rischio di difetti congeniti

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

È ben nota la sicurezza di aciclovir, valaciclovir e famciclovir, i 3 farmaci antivirali utilizzati nel trattamento delle infezioni da herpes simplex ed herpes zoster. Tuttavia, i dati relativi all'impiego di questi farmaci nelle prime fasi della gravidanza sono piuttosto limitati.

Gli studi condotti sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni, mentre studi successivi hanno suggerito che dosi molte elevate possono indurre lo sviluppo di diversi difetti congeniti. La Food and Drug Administration ha classificato i 3 farmaci in categoria B.

Per valutare l'associazione tra l'impiego dei 3 antivirali nel primo trimestre di gravidanza e la presenza di difetti congeniti maggiori, è stato condotto uno studio di coorte basato su un registro nazionale.

L'obiettivo principale è stato quello di valutare il rischio di tutti i difetti congeniti maggiori nel primo anno di vita. Nelle analisi esplorative secondarie sono stati esaminati i rischi in base a sottogruppi per organo.

Per lo studio sono stati presi in considerazione i dati dei bambini nati vivi tra il 1° gennaio 1996 ed il 30 settembre 2008, utilizzando il Medical Birth Register (MBR) che contiene le informazioni su tutte le nascite in Danimarca. La data del concepimento è stata calcolata sottraendo l'età gestazionale dalla data di nascita. Nei casi in cui non era disponibile l'età gestazionale (0,9%), è stato calcolato un periodo di 280 giorni.

Tramite il Prescription Drug Register, che contiene le informazioni su tutte le prescrizioni dispensate nelle farmacie danesi, sono stati ottenuti i dati relativi alle formulazioni orali di aciclovir (J05AB01), valaciclovir (J05AB11), famciclovir (J05AB09) ed alle formulazioni dermatologiche di aciclovir (D06BB03) e penciclovir (D06BB06) a partire da 4 settimane prima della data del concepimento fino alla nascita.

I casi di difetti congeniti sono stati identificati tramite il National Patient Register (NPR) nel periodo compreso tra il 1° gennaio 1996 ed il 31 marzo 2009. I difetti congeniti maggiori sono stati definiti secondo la classificazione EUROCAT (una rete europea per la sorveglianza delle anomalie congenite).

Sono stati esclusi i casi con diagnosi di aberrazioni cromosomiche, disordini genetici e difetti congeniti da cause note, quelli con infezioni virali congenite e quelli con difetti minori.

Nella coorte sono stati inclusi 837.795 nati vivi, di cui 19.960 (2,4%) con un difetto congenito maggiore diagnosticato nel primo anno di vita. Su 1.804 gravidanze esposte ad aciclovir, valaciclovir o famciclovir nel primo di trimestre, nel 2,2% dei casi era presente un difetto congenito maggiore rispetto al 2,4% dei non esposti (POR [prevalence odds ratio] grezzo 0,93; IC 95% 0,68-1,27). Dopo aggiustamento, l'esposizione ai 3 antivirali durante il primo trimestre di gravidanza non è risultata associata ad aumento del rischio di difetti congeniti maggiori (POR 0,89; 0,65-1,22) rispetto alla non esposizione. In particolare tra gli esposti ad aciclovir (l'antivirale più prescritto) nel primo trimestre di gravidanza, la percentuale era pari a 2% versus 2,4% dei non esposti (0,82; 0,57-1,17).

Non è stato osservato un aumento della prevalenza di un sottogruppo di difetti congeniti maggiori.

L'esposizione ai 3 antivirali entro le 4 settimane precedenti il concepimento è risultata associata ad aumento del rischio di difetti cardiaci maggiori (1,71; 1,05-2,79), mentre i difetti oculari e quelli neurologici maggiori erano associati a POR relativamente elevati, ma non statisticamente significativi (rispettivamente 2,76; 0,98-7,76 e 2,37; 0,87-6,50). Nei soggetti esposti agli antivirali entro le 4 settimane prima del concepimento, non è stata osservata un'associazione statisticamente significativa con qualsiasi altro sottogruppo di difetti congeniti maggiori, né è stata riscontrata una correlazione tra esposizione nel secondo e nel terzo trimestre e tutti i sottogruppi di difetti congeniti.

Le analisi sulle formulazioni dermatologiche di aciclovir e penciclovir non hanno evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra esposizione e rischio di difetti congeniti maggiori.

Per determinare l'affidabilità di questi risultati, sono state condotte analisi alternative. Dal momento che le donne che avevano iniziato una terapia con antivirali prima del concepimento potevano aver continuato il trattamento anche dopo il concepimento, sono state calcolate le relative DDD (daily defined doses). Le donne che avevano ricevuto un numero di prescrizioni tale per cui potevano aver assunto il farmaco anche dopo il concepimento sono state raggruppate a quelle esposte nel primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, il POR aggiustato è risultato quasi identico a quello dell'analisi principale.

Un'analisi del sottogruppo di difetti cardiaci ha evidenziato un aumento del rischio tra le donne esposte entro le 4 settimane precedenti il concepimento (1,3% versus 0,8% tra i non esposti; POR aggiustato 1,83; 1,14-2,95), mentre l'esposizione nel primo trimestre non è risultata associata a difetti cardiaci (0,7% versus 0,8% nei non esposti; POR aggiustato 0,79; 0,45-1,39).

Restringendo l'analisi all'esposizione ad antivirali esclusivamente nel primo trimestre di gravidanza (cioè senza prescrizioni nelle altre due finestre di tempo di esposizione), non è stata riscontrata un'associazione con difetti congeniti maggiori. Inoltre, la prescrizione di un antivirale in un momento qualsiasi del periodo di massima suscettibilità agli agenti teratogeni (2-8 settimane dopo il concepimento) non è risultata associata ad aumento del rischio di difetti congeniti maggiori (incidenza 1,5%; POR aggiustato 0,58; 0,35-0,98). Le analisi limitate solo all'aciclovir hanno prodotto risultati simili (1,5%; 0,60; 0,34-1,04).

Su 1.738 casi di gravidanza non gemellare esposti ad un antivirale nel primo trimestre, in 36 (2,1%) è stato diagnosticato un difetto congenito maggiore (POR aggiustato 0,86; 0,62-1,21).

Poiché l'uso di antivirali prima della gravidanza può essere associato ad una nuova assunzione non rilevata durante la gestazione, è stata effettuata un'analisi limitata alle madri senza una storia di uso di antivirali e di infezioni sessualmente trasmesse, incluso l'herpes anogenitale. Nel gruppo esposto ad antivirali nel primo trimestre, l'incidenza era pari a 2,2% versus 2,4% del gruppo non esposto (POR aggiustato 0,89; 0,54-1,47).

Nello studio non è stata osservata un'associazione tra esposizione ad aciclovir, valaciclovir o famciclovir nel primo trimestre di gravidanza e rischio di difetti congeniti maggiori.

Lo studio presenta alcuni limiti: 1) non sono stati inclusi gli aborti, per cui non è stato valutato se il difetto congenito indotto dal farmaco era associato ad aumento del rischio di aborto programmato o spontaneo; 2) la valutazione delle patologie concomitanti delle gestanti risultava incompleta in quanto i dati di NPR sono limitati all'ambiente ospedaliero e potrebbero essere stati trascurati altri fattori di confondimento; 3) l'utilizzo delle prescrizioni dispensate aumenta la precisione delle informazioni relative al tipo di farmaco utilizzato ed elimina la possibilità di *recall bias*, tuttavia, non permette di valutare con certezza l'aderenza al trattamento; 4) poiché le formulazioni dermatologiche di aciclovir e penciclovir sono disponibili anche come prodotti da banco, le donne che hanno utilizzato tali farmaci potrebbero essere state erroneamente inserite nel gruppo non esposto.

Inoltre, come sottolinea l'editoriale di accompagnamento: il numero di casi esposti in ogni sottogruppo di difetti era troppo piccolo; alcuni tipi di difetti congeniti possono rimanere non diagnosticati nel primo anno di vita e quindi possono non essere stati inclusi tra gli outcome dello studio; è difficile esaminare i casi con malformazioni multiple per identificare i pattern dell'agente teratogeno; infine, solo 229 donne gravide risultavano esposte a valaciclovir e solo 26 a famciclovir. I difetti congeniti si sono verificati in 7 casi di esposizione a valaciclovir ed in uno a famciclovir, cioè troppo pochi per trarre delle conclusioni sull'associazione tra esposizione al farmaco e difetti congeniti.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal Danish Medical Research Council e dalla Lundbeck Foundation.

Parole chiave: antivirali, difetti congeniti, studio di coorte.

Riferimenti bibliografici

Pasternak B et al. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. JAMA 2010; 304: 859-66.

Mills JL, Carter TC. Acyclovir exposure and birth defects: an important advance, but more are needed. JAMA 2010; 304: 905-6.

Terapia di mantenimento con quetiapina versus interruzione dopo un anno di trattamento in pazienti con primo episodio psicotico risolto: i risultati di un RCT

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

La prevenzione delle recidive è un obiettivo importante nel trattamento della schizofrenia e dei disturbi psicotici correlati. Al primo episodio psicotico, più dell'80% dei pazienti trattati ottiene una risoluzione completa dei sintomi, ma ha anche una ricaduta entro cinque anni, con una maggiore difficoltà a ristabilire la responsività al trattamento.

Nella schizofrenia cronica il tasso di recidiva dopo interruzione del trattamento farmacologico è di circa il 53%, rispetto al 16% dei soggetti che proseguono la terapia, ma per i pazienti con primo episodio psicotico i dati sono ancora poco chiari.

Le linee guida consigliano un trattamento di mantenimento per il primo anno dopo l'inizio della malattia, ma non esiste un consenso comune sull'eventualità di proseguire la terapia per periodi più lunghi, con conseguente aumento del rischio di effetti collaterali.

Questo studio, controllato e randomizzato in doppio cieco, ha valutato l'effetto dell'interruzione della terapia di mantenimento in un gruppo di pazienti con primo episodio psicotico e che avevano completato almeno un anno di terapia con farmaci antipsicotici senza insorgenza di recidive; per

aumentare la rilevanza clinica dello studio, sono stati arruolati solo i pazienti clinicamente liberi da sintomi psicotici da almeno otto settimane.

Outcome primario dello studio era la dimostrazione che in un setting di pazienti caratterizzati da una buona responsività, le recidive ad un anno sarebbero state più frequenti nel gruppo placebo (equivalente alla sospensione della terapia farmacologica) rispetto al gruppo trattato.

Outcome secondario era la riospedalizzazione; è stata inoltre effettuata un'analisi dei potenziali fattori predittivi di recidiva.

I criteri di inclusione erano: diagnosi di schizofrenia o di psicosi non-affettiva (disturbo schizofreniforme, disturbo schizoaffettivo, disturbo psicotico breve o psicosi non altrimenti specificata) secondo il DSM-IV, età compresa tra 18 e 65 anni, terapia continuativa con farmaci antipsicotici per almeno 12 mesi; assenza di pregresse recidive (definite come aumento dei sintomi positivi con conseguente necessità di modifiche al trattamento farmacologico o di ricovero ospedaliero) e assenza di sintomi psicotici al momento dell'inclusione nello studio.

I criteri di esclusione erano: psicosi indotta da farmaci; trattamento in atto con clozapina, antipsicotici depot o stabilizzanti dell'umore (litio, valproato o carbamazepina); scarsa aderenza al trattamento e rischio di suicidio o di comportamento violento.

I pazienti sono stati randomizzati ad una terapia di mantenimento con quetiapina (400 mg/die) o placebo per un periodo di 12 mesi, durante il quale sono stati seguiti a cadenza mensile o fino all'insorgenza di una recidiva.

La principale misura di esito è stata la valutazione mensile di una ricaduta, definita come ricomparsa di sintomi psicotici (delirio, disorganizzazione concettuale, allucinazioni, diffidenza ed alterazioni del pensiero) secondo criteri predefiniti.

Ad ogni visita sono stati valutati l'aderenza al trattamento, l'insorgenza di effetti collaterali, disturbi del movimento (acatisia) e movimenti involontari anomali; il peso corporeo e l'indice di massa corporea sono stati misurati al basale, a 6 e a 12 mesi.

Nel periodo settembre 2003-luglio 2006, su 1.606 pazienti potenzialmente eleggibili, 178 sono stati inclusi nello studio e randomizzati a quetiapina (n=89) o placebo (n=89). La schizofrenia era la diagnosi più comune ed i pazienti avevano assunto farmaci antipsicotici per una mediana di 21 mesi prima della randomizzazione; le caratteristiche al basale non differivano tra i due gruppi e la durata mediana del follow-up è stata di 145 (41-351) giorni per il gruppo randomizzato a quetiapina e 106 (57-243) per il gruppo placebo.

Outcome primario: recidiva

Sono state registrate recidive in 27 pazienti del gruppo trattato con quetiapina ed in 56 del gruppo placebo; la stima di Kaplan-Meier del tasso di recidiva a 12 mesi era pari al 41% (IC 95%: 29-53%) nel gruppo trattato con quetiapina ed al 79% (68-90%) nel gruppo placebo (p <0,001).

Escludendo i 23 pazienti che sono andati incontro a recidiva entro 60 giorni, è stato riscontrato un minor numero di casi nel gruppo trattato con quetiapina (17/79) rispetto al gruppo placebo (43/76), (p <0,001).

I sintomi che hanno caratterizzato le recidive sono stati: delirio (72%), allucinazioni (54%), diffidenza (38%), disorganizzazione concettuale (30%) e alterazioni del pensiero (23%); il 68% dei pazienti ha presentato ≥ 2 sintomi psicotici.

Non è stata evidenziata alcuna correlazione significativa tra la gravità dei sintomi al momento della recidiva e la durata del trattamento.

Outcome secondari

La riospedalizzazione è stata più comune nel gruppo placebo (16%; 12 recidive, 2 eventi avversi gravi) che nel gruppo trattato con quetiapina (6%; 4 recidive, un evento avverso grave)

Fattori predittivi di recidiva

Mediante un modello di regressione univariata di Cox, sono stati identificati i seguenti potenziali fattori predittivi di recidiva: terapia di mantenimento, tratti schizoide e schizotipico, funzionalità e diagnosi di schizofrenia.

Effetti collaterali, eventi avversi e interruzione del trattamento

I pazienti trattati con quetiapina hanno presentato più effetti indesiderati (sonnolenza o sedazione, riduzione della salivazione e stipsi) rispetto a quelli del gruppo placebo. Solo 2 pazienti (uno per gruppo) hanno avuto un punteggio positivo sulla scala dei movimenti involontari anomali al basale, diminuito durante lo studio. Per quanto riguarda l'acatisia, 4 pazienti (tutti nel gruppo placebo) hanno avuto un punteggio positivo al basale e 6 durante il follow-up (4 nel gruppo quetiapina e 2 nel gruppo placebo).

Per quanto riguarda le variazioni del peso corporeo, si è evidenziata una generale tendenza alla riduzione del peso, che è stata maggiore nel gruppo placebo (-3,08 kg) rispetto al gruppo trattato con quetiapina (-0,75) ($p=0,02$).

Gli effetti avversi che si sono verificati in più di un caso sono stati: affaticamento, sedazione o stanchezza (7 nel gruppo trattato con quetiapina e 2 nel gruppo placebo), capogiri (7, tutti nel gruppo trattato con quetiapina), nausea (2, entrambi nel gruppo trattato con quetiapina), astenia (2, entrambi nel gruppo trattato con quetiapina) ed insonnia (uno per gruppo).

Gli eventi avversi gravi sono stati 3: un paziente trattato con quetiapina è stato ricoverato in seguito ad un impulso auto-lesivo; un paziente del gruppo placebo è stato ricoverato dopo un'overdose non fatale di ipnotici. In entrambi i casi è stato sospeso il trattamento. Un terzo paziente randomizzato a placebo, in seguito ad allucinazioni visive continuative per 3 giorni, è stato ricoverato in osservazione, ma ha continuato la terapia.

Il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi, gravi e non, è stato maggiore per il gruppo trattato con quetiapina rispetto al gruppo placebo (18% versus 8%; RR 2,29, 0,99-5,28; $p=0,07$).

Secondo questo studio, anche i pazienti con un primo episodio psicotico, seppur ben responsivo al trattamento farmacologico, hanno un alto rischio di recidiva, che può essere ridotto con una terapia di mantenimento, tuttavia associata ad un aumento degli effetti collaterali.

Lo studio presenta alcuni limiti: 1) il disegno ha richiesto uno switching dei farmaci; 2) non è stata considerata l'influenza nelle ricadute di fattori psicosociali e dell'uso di sostanze illecite; 3) non è stato fatto un confronto tra quetiapina ed altri antipsicotici da utilizzare come terapie di mantenimento; 4) è stata considerata una coorte di pazienti suscettibili di un esito migliore.

Conflitto d'interesse: lo studio è stato finanziato da AstraZeneca, azienda produttrice di quetiapina. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto compensi da diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: quetiapina, schizofrenia, RCT.

Riferimento bibliografico

Chen EY et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c4024. doi: 10.1136/bmj.c4024.

**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 Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott. Giulio Giustarini (Università di Pisa) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott.ssa Simona Ruggiero (Università di Napoli) 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

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.

DISCLAIMER – 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 internazionali 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 redazioni 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@sagr.it con oggetto: CANCELLA.
