



Newsletter numero 56 del 15.04.2010

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

- **Aspirina per la prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con basso indice caviglia-braccio**
- **Effetto di valsartan sull'incidenza di diabete ed eventi cardiovascolari: lo studio NAVIGATOR (*Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*)**
- **Effetti di nateglinide sullo sviluppo di diabete e di eventi cardiovascolari: lo studio NAVIGATOR**
- **Outcome renali con differenti combinazioni a dosi fisse in pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare: un'analisi secondaria predefinita dello studio ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*)**
- **Associazione tra polmonite acquisita in comunità e uso di antipsicotici nei pazienti anziani: uno studio caso-controllo di tipo nested**
- **Bifosfonati e fratture sottotrocanteriche o diafisarie del femore**
- **Farmaci antiepilettici e rischio di suicidio: uno studio sulla popolazione danese**
- **Associazione tra manifestazioni gastrointestinali da intossicazione da paracetamolo ed esito dell'intossicazione in 291 pazienti**
- **Studio multicentrico sul trattamento ripetuto con adrenalina per l'anafilassi alimentare**

Aspirina per la prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con basso indice caviglia-braccio

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

L'indice caviglia-braccio (Ankle Brachial Index, ABI) è il rapporto tra i valori di pressione sistolica dalla caviglia e del braccio ed è usato per la diagnosi delle arteriopatie periferiche degli arti inferiori. Un basso valore di tale indice è associato alla presenza di patologie coronariche e cerebrovascolari e, in individui in buona salute, ad un incremento del rischio di futuri eventi vascolari, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolari.

Gli antiaggreganti piastrinici, inclusa l'aspirina, sono efficaci nella prevenzione secondaria in soggetti con malattia cardiovascolare nota. Tuttavia, in prevenzione primaria in soggetti in salute, l'aspirina potrebbe avere solo un effetto modesto.

L'obiettivo di questo studio, *Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis*, è stato determinare se lo screening della popolazione generale sulla base di un basso valore di ABI è in grado di identificare pazienti ad alto rischio che potrebbero trarre un sostanziale beneficio da una terapia con aspirina.

Lo studio, condotto tra Aprile 1998 e Ottobre 2008 nel Regno Unito, è un RCT in doppio cieco, con analisi intention-to-treat, nel quale la monosomministrazione di aspirina a basse dosi (100 mg/die, formulazione gastroresistente) è stata confrontata a placebo in pazienti non affetti da patologie cardiovascolari e con un basso indice ABI.

I criteri di inclusione erano: entrambi i sessi, età compresa tra 50 e 75 anni, nessuna storia precedente di patologie vascolari e $ABI \leq 0.95$.

Sono stati esclusi i pazienti con storia precedente di infarto del miocardio, stroke, angina, malattia periferica arteriosa, già in trattamento con aspirina o con altri antiaggreganti o anticoagulanti, pazienti colpiti da indigestione grave, da insufficienza cronica epatica o renale, in chemioterapia, con controindicazioni all'aspirina e con valori di ematocrito particolarmente alti o bassi.

L'end point primario composito comprendeva il primo evento coronarico fatale o non fatale, stroke o rivascularizzazione.

Gli end point secondari erano: 1) tutti gli eventi vascolari iniziali, definiti come un composito dell'end point primario e di angina, claudicatio intermittens o attacco ischemico transitorio; 2) mortalità da tutte le cause.

Sono stati randomizzati 3350 soggetti. Il follow-up aveva una durata media di 8,2 anni. Le caratteristiche basali dei pazienti erano molto simili nei due gruppi: 72% dei pazienti di sesso femminile, 27% con condizioni socioeconomiche di indigenza, valore medio di ABI 0.86, valori medi di colesterolo 238.5 mg/dl, fumo di sigaretta per il 33% e diabete nel 3% dei casi. Il 4% dei soggetti riceveva una terapia ipolipemizzante al basale con un incremento al 25% dopo 5 anni.

I risultati non hanno mostrato nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'end point primario (13,7 eventi/1000 anni-persona nel gruppo aspirina rispetto 13,3 nel gruppo placebo; HR 1.03; 95% CI, 0.84-1.27). Non sono state osservate differenze neanche per i singoli eventi che componevano l'end point primario.

Il tasso di incidenza dell'end point secondario relativo a tutti gli eventi cardiovascolari è stato di 22,8/1000 anni-persona nel braccio trattato con aspirina rispetto a 22,9/1000 anni-persona nel gruppo placebo (HR 1.00; 0.85-1.17), con nessuna differenza statisticamente significativa tra i bracci. Non sono emerse evidenze in merito a effetti dell'aspirina su angina, claudicatio intermittens o attacco ischemico transitorio.

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi per la mortalità da tutte le cause (176 vs 186 decessi, rispettivamente; 12,8 vs 13,5/1000 anni-persona; HR 0,95; 0,771,16).

Il tasso di emorragie maggiori è stato il 2,0% nel gruppo trattato con aspirina rispetto all'1,2% nel gruppo placebo con una differenza tra i due bracci non statisticamente significativa (HR 1.71; 0.99-2.97). Di questi eventi, 11 casi nel gruppo aspirina e 7 nel gruppo placebo erano emorragie intracraniche tra cui 3 casi fatali di emorragia subaracnoidea e subdurale tra i trattati con aspirina rispetto a nessun caso nel gruppo placebo.

Questo è il primo trial ad avere valutato l'efficacia dell'aspirina nella riduzione degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori in pazienti non affetti da malattia cardiovascolare clinicamente evidente ma comunque ad alto rischio. Lo studio tuttavia presenta dei limiti quali maggiore partecipazione delle donne rispetto agli uomini, tasso di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari inferiore rispetto a quanto atteso, presenza di pazienti diabetici, potenza limitata.

In soggetti non affetti da malattia cardiovascolare clinicamente evidente, con bassi valori di ABI identificati nella popolazione generale, la somministrazione di aspirina non ha determinato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari rispetto al placebo.

Parole chiave: aspirina, prevenzione cardiovascolare primaria, RCT.

Conflitto di interesse: alcuni autori dello studio hanno ricevuto fondi da diverse ditte farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Fowkes FG et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index. A randomized controlled trial. JAMA 2010; 303: 841-48.

Effetto di valsartan sull'incidenza di diabete ed eventi cardiovascolari: lo studio NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research)

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

I pazienti con alterata tolleranza al glucosio presentano un rischio maggiore di diabete mellito di tipo 2 e di malattie cardiovascolari.

Uno degli approcci farmacologici per ridurre questo rischio è l'inibizione del sistema renina-angiotensina: alcuni studi hanno mostrato che ACE-inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) possono ridurre l'incidenza di diabete e il rischio cardiovascolare nei pazienti con ipertensione ed altre malattie cardiovascolari.

In molti di questi studi, tuttavia, l'incidenza di diabete non era l'outcome primario, né è stata confermata da un controllo sistemico della glicemia.

Lo studio NAVIGATOR, ampio trial prospettico in doppio cieco, ha valutato la capacità di valsartan o di nateglinide (in associazione a modifiche dello stile di vita) di ridurre il rischio di diabete e di eventi cardiovascolari in pazienti con alterata tolleranza al glucosio e con malattia cardiovascolare accertata o fattori di rischio cardiovascolare.

In questo articolo vengono presentati i risultati relativi a valsartan.

Lo studio, che ha interessato 806 centri in 40 Paesi, Italia compresa, (gennaio 2002-gennaio 2004), ha considerato eleggibili i pazienti con alterata tolleranza al glucosio (glicemia post-carico compresa tra 140 mg/dl e 200 mg/dl), glicemia a digiuno compresa tra 95 mg/dl e 126 mg/dl ed uno o più fattori di rischio cardiovascolare (nei pazienti ≥ 55 anni) o malattia cardiovascolare accertata (nei pazienti ≥ 50 anni).

I criteri di esclusione sono stati: alterazioni di laboratorio o condizioni in grado di interferire con la valutazione di efficacia e sicurezza del farmaco in studio, uso di ACE-inibitori o ARB come antipertensivi e di antidiabetici nei 5 anni precedenti (*Am Heart J* 2008; 156: 623-32).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere valsartan 80 mg/die (aumentato dopo 2 settimane a 160 mg/die) o placebo (e nateglinide o placebo).

Dopo una fase di aggiustamento della dose, i pazienti sono stati visitati ogni 6 mesi: la glicemia è stata controllata ogni 6 mesi per i primi 3 anni ed in seguito annualmente, come la tolleranza al glucosio.

I 2 outcome coprimari individuati inizialmente erano l'incidenza di diabete ed un outcome cardiovascolare esteso (un composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, rivascolarizzazione arteriosa o ospedalizzazione per angina instabile). In seguito, un outcome secondario è diventato il terzo outcome coprimario: un composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, stroke non fatale e ricovero per scompenso cardiaco.

Il diabete è stato definito come una glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl o come una glicemia dopo dose da carico ≥ 200 mg/dl, confermato con un test di tolleranza al glucosio.

Un totale di 9518 pazienti sono stati randomizzati al trattamento, ma dopo la randomizzazione 212 soggetti sono stati esclusi dall'analisi a causa della chiusura di 10 centri non adeguati alle linee guida di Good Clinical Practice. L'analisi ha dunque riguardato 9306 pazienti.

Dopo un anno, il 77,6% dei pazienti randomizzati a valsartan era ancora in trattamento rispetto al 79,2% del gruppo placebo, percentuali ridotte rispettivamente al 66,2% ed al 66,7% a 5 anni.

Su 9306 pazienti, il 24,3% aveva una malattia cardiovascolare accertata (soprattutto coronaropatia) ed era, comparativamente, più trattato al basale, mentre tra quelli solo con fattori di rischio, il 79,6% era iperteso.

I livelli pressori si sono ridotti maggiormente nel gruppo trattato con valsartan (riduzione media della sistolica $6,3 \pm 14,2$ mmHg; riduzione media della diastolica $4,4 \pm 8,4$ mmHg) rispetto a placebo ($3,8 \pm 13,8$ mmHg; $3,0 \pm 8,1$ mmHg) con una differenza tra i gruppi di 2,8 mmHg (IC 95% 2,4-3,2; $p < 0,001$) per la sistolica e di 1,4 mmHg (IC 95% 1,2-1,7; $p < 0,001$) per la diastolica.

Tra i pazienti sopravvissuti che non hanno ritirato il consenso e non hanno avuto diagnosi di diabete, l'80% è stato sottoposto al controllo della glicemia a digiuno o dopo dose da carico negli ultimi 6 mesi di terapia.

La perdita al follow-up (compreso il ritiro del consenso) è stata del 12,7% nel gruppo valsartan e del 13,3% nel gruppo placebo. Poiché molte interruzioni si sono verificate nella fase finale dello studio, le informazioni sulla sopravvivenza sono disponibili per il 96% dei follow-up nei 2 gruppi.

La durata media del follow-up è stata di 6,5 anni per la sopravvivenza e di 5 anni per il diabete.

Il 33,1% dei pazienti trattati con valsartan ha sviluppato diabete versus il 36,8% dei randomizzati a placebo (HR 0,86; IC 95% 0,80-0,92; $p < 0,001$).

La glicemia a digiuno si è ridotta in media dello 0,59 mg/dl (IC 95% 0,16-1,02) con valsartan rispetto a placebo ($p < 0,01$), mentre la glicemia dopo dose da carico si è ridotta in media di 3,15 mg/dl (IC 95% 1,58-4,72) sempre con valsartan rispetto a placebo ($p < 0,001$).

L'outcome cardiovascolare esteso si è verificato nel 14,5% del gruppo valsartan rispetto al 14,8% in quello placebo (HR 0,96; IC 95% 0,86-1,07; $p=0,22$ nel one-sided test e $p=0,43$ nel two-sided test).

L'outcome cardiovascolare semplificato ha interessato l'8,1% nel gruppo valsartan e l'8,1% in quello placebo (HR 0,99; IC 95% 0,86-1,14; $p=0,42$ nel one-sided test e $p=0,85$ nel two-sided test).

L'effetto neutro del trattamento è stato osservato per entrambi gli outcome per tutti i gruppi predefiniti.

Non sono state osservate differenze significative neanche per i singoli elementi dell'outcome composito esteso: i decessi sono stati 295 (6,4%) nel gruppo valsartan e 327 (7%) nel gruppo placebo ($p=0,17$).

Per quanto riguarda gli eventi avversi, i più segnalati sono stati rinofaringite, mal di schiena ed artralgia. Nei pazienti trattati con valsartan non è stato osservato un aumento di disfunzione renale o di iperkaliemia, ma più eventi legati all'ipotensione rispetto al placebo (42,4% vs 35,9%; $p < 0,001$). Gli abbandoni dello studio a causa di eventi avversi sono stati il 12% nel gruppo valsartan e l'11,4% nel gruppo placebo ($p=0,33$).

Questo studio ha dimostrato che valsartan 160 mg/die, in associazione a modifiche dello stile di vita, riduce il rischio di diabete in pazienti con alterata tolleranza al glucosio e malattia cardiovascolare accertata o con fattori di rischio.

La riduzione relativa del 14% del rischio di diabete nel gruppo randomizzato a valsartan potrebbe tradursi in una riduzione di 38 casi di diabete per 1000 pazienti trattati per 5 anni.

Tuttavia, a differenza di quanto atteso, valsartan non ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari.

Secondo gli autori, gli esiti cardiovascolari dello studio potrebbero essere dovuti al fatto che, rispetto a studi simili precedentemente condotti, nel NAVIGATOR solo una minoranza dei pazienti (24%) aveva una malattia cardiovascolare definita e la pressione era relativamente ben controllata.

L'aver analizzato pazienti cardiopatici sottoposti a diverse terapie, in aggiunta al ritiro dallo studio di diversi pazienti trattati con valsartan, potrebbe aver diluito il potenziale beneficio di questo farmaco.

Inoltre, le modifiche dello stile di vita, migliorando il rischio cardiovascolare, possono aver ridotto gli eventi cardiovascolari. Infine, l'evidenza più convincente di un miglioramento degli outcome cardiovascolari con valsartan proviene da studi che hanno utilizzato dosi doppie rispetto al NAVIGATOR.

Sebbene le modifiche dello stile di vita rimangono l'intervento principale per ridurre il rischio di diabete nella popolazione generale, i risultati di questo studio possono avere delle implicazioni per il trattamento dell'ipertensione, dato che l'uso di tiazidici e beta-bloccanti è stato associato ad un aumento del rischio di diabete.

Tuttavia, come sottolinea l'editoriale di accompagnamento, sebbene gli autori indichino il valsartan come farmaco da preferire proprio in virtù dei suoi effetti sulla glicemia, in realtà tale effetto preventivo è relativamente debole, in aggiunta ad un effetto neutro sulla malattia cardiovascolare.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Novartis Pharma.

Parole chiave: valsartan, diabete, eventi cardiovascolari, RCT.

Riferimenti bibliografici

The NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010; 10.1056/NEJMoa1001121.

Nathan DM. Navigating the Choices for Diabetes Prevention. N Engl J Med 2010; 10.1056/nejme1002322.

Effetti di nateglinide sullo sviluppo di diabete e di eventi cardiovascolari: lo studio NAVIGATOR

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Lo studio NAVIGATOR ha valutato l'efficacia di un insulino-secretagogo a breve durata d'azione, nateglinide* (o di valsartan: *cfr articolo precedente*) in aggiunta a modifiche dello stile di vita, sul rischio di diabete e di eventi cardiovascolari in pazienti con alterata tolleranza al glucosio e con malattia cardiovascolare accertata o fattori di rischio cardiovascolare.

I 2 outcome coprimari individuati inizialmente erano l'incidenza di diabete ed un outcome cardiovascolare esteso (un composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardio non fatale, stroke non fatale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, rivascolarizzazione arteriosa o ospedalizzazione per angina instabile). In seguito, un outcome secondario è diventato il terzo outcome coprimario: un composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, stroke non fatale e ricovero per scompenso cardiaco.

Il diabete è stato definito come una glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl o come una glicemia dopo dose da carico ≥ 200 mg/dl, confermato con un test di tolleranza al glucosio.

I soggetti sono stati randomizzati a ricevere una dose iniziale di nateglinide di 30 mg 3 volte/die (prima dei pasti) incrementata a 60 mg dopo 2 settimane o placebo. In caso di insorgenza di effetti collaterali era consentita la riduzione della dose.

A 6 mesi, su un totale di 9306 pazienti randomizzati, nel gruppo trattato con nateglinide, rispetto a placebo una percentuale minore di pazienti ha assunto la dose piena del farmaco in studio (92% vs 94,2% con placebo; $p < 0,001$). Ad 1 anno, nel gruppo esposto a nateglinide, il 79,8% stava ancora ricevendo il farmaco rispetto all'80,8% del braccio placebo mentre a 5 anni il 69,9% vs il 71% ($p=0,28$).

Al follow-up, il 13,1% del gruppo esposto a nateglinide è stato perso al follow-up vs il 12,9% con placebo. Per quanto riguarda i dati sulla sopravvivenza, il tempo mediano per il follow-up è stato pari a 6,5 anni, mentre era pari a 5, 6,3 e 6,4 anni, rispettivamente, per i dati sul diabete, sull'outcome cardiovascolare esteso e su quello semplificato.

Nel gruppo esposto a nateglinide, il 36% dei pazienti ha sviluppato diabete vs il 33,9% con placebo (HR 1,07; CI 95% 1-1,15; $p=0,05$). L'effetto di nateglinide sulla progressione da alterata tolleranza al glucosio a diabete si riproduceva consistentemente in tutti i sottogruppi predefiniti tranne in quelli stratificati secondo il sesso e la glicemia a digiuno.

Nel gruppo esposto a nateglinide, l'outcome cardiovascolare composito esteso è stato osservato nel 14,2% dei pazienti vs il 15,2% con placebo (HR 0,93; CI 95% 0,83-1,03; $p=0,16$), mentre quello semplificato nel 7,9% vs l'8,3% con placebo (HR 0,94; CI 95% 0,82-1,09; $p=0,43$).

Non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi riguardo ai singoli componenti dell'end point cardiovascolare composito esteso, inclusi i decessi, o riguardo agli esiti prespecificati di ospedalizzazione da cause cardiovascolari e di mortalità da ogni causa.

Non è stata osservata nessuna interazione tra valsartan e nateglinide.

Nelle due analisi esplorative, nel gruppo esposto a nateglinide l'incidenza di diabete definito dai livelli di glicemia a digiuno è stata il 16,7% dei pazienti rispetto al 18,8% con placebo (HR 0,87; CI 95% 0,79-0,96; $p=0,005$), mentre, in base ai livelli glicemici dopo 2 ore dal test da carico del glucosio, il 21,1% con nateglinide rispetto al 17,6% con placebo (HR 1,24; CI 95% 1,13-1,36; $p < 0,001$). I livelli di HbA1c misurati al momento della diagnosi di diabete sono risultati inferiori nel gruppo nateglinide rispetto al placebo (6,1% vs 6,3%, $p < 0,001$).

Nel gruppo esposto a nateglinide, l'11,2% dei pazienti ha abbandonato lo studio a causa dell'insorgenza di eventi avversi rispetto al 10,4% con placebo ($p=0,23$). L'incidenza di eventi avversi non differiva in misura statisticamente significativa tra i gruppi, eccetto per l'ipoglicemia riportata da una percentuale maggiore di pazienti esposti al farmaco (19,6% vs 11,3% con placebo; $p < 0,001$).

Nello studio non è stato riscontrato che nateglinide protegge dalla progressione dell'alterata tolleranza al glucosio a diabete o dalle cardiopatie; piuttosto, possibilmente aumenta la glicemia dopo somministrazione di glucosio. Inoltre, i livelli di HbA1c sono risultati inferiori nel gruppo esposto a nateglinide rispetto al placebo.

Il programma di intervento sullo stile di vita sembra essere efficace, come evidenziato dalla perdita di peso corporeo in entrambi i gruppi; tuttavia, nei pazienti esposti a nateglinide, il peso corporeo medio era 0,35 kg maggiore rispetto al gruppo esposto a placebo.

Lo studio ha evidenziato che, in soggetti con alterata tolleranza al glucosio e con cardiopatie conclamate o con fattori di rischio cardiovascolare, l'associazione di nateglinide alle modifiche sullo stile di vita non riduce il rischio di sviluppare diabete o eventi cardiovascolari.

** La nateglinide, non in commercio in Italia, è stata autorizzata dall'EMA nel 2001 nel trattamento del diabete di tipo 2, in associazione a metformina, nei soggetti non adeguatamente controllati nonostante la somministrazione della massima dose tollerata di metformina in monoterapia.*

Nell'editoriale di accompagnamento, si sottolinea che lo studio NAVIGATOR ha focalizzato l'attenzione sul ruolo che avrebbe potuto svolgere la nateglinide, essendo in grado di ridurre la glicemia post-prandiale, che è strettamente associata al rischio di diabete e di eventi cardiovascolari. Tuttavia, i risultati non hanno confermato questa ipotesi. Infatti, il farmaco non ha ridotto gli outcome cardiovascolari coprimari.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dalla Novartis Pharma.

Parole chiave: nateglinide, diabete ed eventi cardiovascolari, RCT.

Riferimenti bibliografici

The NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 10.1056/NEJMoa1001122.

Nathan DM. Navigating the Choices for Diabetes Prevention. *N Engl J Med* 2010; 10.1056/NEJMe1002322.

Outcome renali con differenti combinazioni a dosi fisse in pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare: un'analisi secondaria predefinita dello studio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Lo studio ACCOMPLISH (*Jamerson KA et al. Am J Hypertens* 2004; 17: 793-801) ha confrontato l'efficacia clinica dell'associazione a dosi fisse dell'ACE-inibitore benazepril e del calcio antagonista diidropiridinico amlodipina rispetto a quella di benazepril con idroclorotiazide nella riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare. Lo studio è stato interrotto prematuramente grazie alla riduzione del 20% del rischio cardiovascolare da parte dell'associazione benazepril+amlodipina (*Jamerson K et al. N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28).

Una delle analisi predefinite del protocollo dello studio consisteva nella valutazione dell'efficacia dei due trattamenti antipertensivi combinati, alle dosi massime autorizzate, nell'insufficienza renale cronica. Pertanto, in questa sede viene riportata la frequenza dell'end point composito di progressione della malattia renale cronica, definita come raddoppio della creatinemia o del manifestarsi della malattia allo stadio finale (tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] <15 ml/min/1,73 m² o necessità di dialisi). Inoltre, gli eventi renali sono stati analizzati in combinazione alla mortalità cardiovascolare o per tutte le cause; sono stati anche riportati le variazioni di marker surrogati della progressione della malattia renale cronica come l'eGFR e l'albuminuria.

Lo studio ACCOMPLISH era un RCT in doppio cieco multicentrico (USA, Svezia, Norvegia, Danimarca e Finlandia), condotto tra il 2003 e il 2005, su 11.506 pazienti di entrambi i sessi di età

≥55 anni, ipertesi ad alto rischio cardiovascolare (*vedi SIF-Farmaci in evidenza numero 28 del 15-01-2009*).

I pazienti sono stati randomizzati alla somministrazione quotidiana (rapporto 1:1) di benazepril 20 mg + amlodipina 5 mg (n=5744) o benazepril 20 mg + idroclorotiazide 12,5 mg (n=5762).

L'end point primario dell'analisi principale dello studio consisteva nel tempo al primo evento compreso nel composito di morbidità e mortalità cardiovascolare (morte cardiaca improvvisa, infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione coronarica, insufficienza cardiaca congestizia o altre cause cardiovascolari).

Relativamente all'analisi sulla funzionalità renale, l'end point predefinito era il tempo al primo evento in cui è stato osservato un aumento di 2 volte della creatinemia o il manifestarsi di uno stadio terminale.

Altri end point erano rappresentati dalla combinazione della progressione del danno renale e il decesso per tutte le cause o solo per cause cardiovascolari, le variazioni dell'albuminuria e della eGFR. La progressione della malattia renale cronica è stata valutata anche in un sottogruppo di soggetti che al basale presentavano uno stadio più avanzato della malattia.

Il follow-up medio è stato di 2,9 anni. Al completamento dello studio solo l'1% dei pazienti è stato perso al follow-up (n=70 nel gruppo benazepril+amlodipina e n=73 nel gruppo benazepril+idroclorotiazide). L'analisi dei dati è stata di tipo intention-to-treat per tutti i pazienti randomizzati.

Al basale, rispetto ai pazienti senza insufficienza renale cronica (n=10.389), quelli che la presentavano (n=1093) erano prevalentemente di sesso maschile, afro-americani, di età media >75 anni e con albuminuria >33,9 mg/mmol, con simile prevalenza di diabete, un maggiore rischio di mortalità cardiovascolare e da tutte le cause.

La malattia renale cronica si è verificata nel 2,0% del braccio benazepril+amlodipina rispetto al 3,7% del gruppo benazepril+idroclorotiazide (HR 0,52; 95% CI 0,41-0,65; p <0,0001). L'analisi dei singoli parametri di alterazione della funzionalità renale ha mostrato una riduzione significativa del raddoppio della creatinemia con benazepril+amlodipina rispetto a benazepril+idroclorotiazide (1,83% vs 3,61%; HR 0,51; 0,39-0,63; p <0,0001), ma una riduzione non significativa della dialisi (0,12% vs 0,23%; HR 0,53; 0,21-1,35; p=0,180) e nessuna differenza della eGFR <15 ml/min/1,73 m² (0,31% vs 0,30%; HR 1,06; 0,54-2,05; p=0,868).

L'end point combinato di progressione della malattia renale cronica e della mortalità per tutte le cause è risultato inferiore nel gruppo benazepril+amlodipina rispetto a benazepril+idroclorotiazide (6% vs 8,1%; HR 0,73; 0,64-0,84; p <0,0001). Anche l'end point combinato di progressione della malattia renale cronica e della mortalità da cause cardiovascolari è risultato inferiore nel gruppo benazepril+amlodipina rispetto a benazepril+idroclorotiazide (3,83% vs 5,99%; HR 0,63; 0,53-0,74; p <0,0001).

Per quanto riguarda la variabile età, se da un lato non sono state registrate differenze significative relativamente alla progressione del danno renale tra i pazienti di età ≥65 anni e quelli più giovani (2,7% vs 3,1%; HR 0,85; 0,68-1,07; p=0,189) dall'altro i pazienti più anziani sono risultati significativamente più suscettibili agli eventi dell'end point composito (p=0,011).

Nonostante più della metà dei pazienti in entrambi i gruppi presentava nefropatia diabetica (59,7% nel gruppo benazepril+amlodipina e 58,1% nel gruppo benazepril+idroclorotiazide), non sono state registrate differenze significative tra i due bracci relativamente alla progressione del danno renale (4,8% vs 5,5%; HR 0,78; 0,38-1,56; p=0,48). Allo stesso modo, non è emersa nessuna differenza nella valutazione della mortalità cardiovascolare (8,4% nel gruppo benazepril+amlodipina vs 9,7% nel gruppo benazepril+idroclorotiazide; HR 0,79; 0,47-1,34; p=0,39).

Relativamente alla sicurezza, l'edema periferico è stato l'evento più frequentemente riportato nei pazienti con insufficienza renale cronica (33,7% nel gruppo benazepril+amlodipina vs 16,0% nel gruppo benazepril+idroclorotiazide). Tra questi pazienti, quelli in terapia con l'ACE-inibitore associato all'amlodipina hanno manifestato più frequentemente angioedema rispetto ai soggetti trattati con benazepril + il diuretico. Al contrario, nel gruppo dei pazienti senza malattia renale cronica, quelli in terapia con ACE-inibitore e diuretico hanno riportato più frequentemente vertigini, ipokaliemia e ipotensione rispetto ai pazienti in trattamento con il benazepril + amlodipina.

In pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare, il trattamento iniziale con l'associazione benazepril + amlodipina ha mostrato una maggiore efficacia sul controllo della progressione del danno renale rispetto a benazepril + idroclorotiazide.

Questa terapia di associazione è risultata efficace anche sugli esiti renali valutati in combinazione alla mortalità cardiovascolari e per tutte le cause.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea la singolarità dei risultati relativi agli eventi renali dello studio ACCOMPLISH, alla luce del noto effetto sinergico dei diuretici in associazione agli ACE-inibitori sul controllo dei parametri pressori e dell'albuminuria. In aggiunta, il raddoppio della creatinemia potrebbe riflettere soltanto un cambiamento emodinamico reversibile della eGRF piuttosto che un peggioramento della funzionalità renale.

Conflitto di interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla Novartis.

Parole chiave: benazepril, amlodipina, idroclorotiazide, funzionalità renale, RCT.

Riferimenti bibliografici

Bakris GL et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized, controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173-81.

Heerspink HL, de Zeeuw D. Composite renal endpoints: was ACCOMPLISH accomplished? *Lancet* 2010; 375: 1140-2.

Associazione tra polmonite acquisita in comunità e uso di antipsicotici nei pazienti anziani: uno studio caso-controllo di tipo nested

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

Secondo un warning pubblicato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2005, la polmonite è una delle cause di morte più frequenti in pazienti anziani affetti da demenza trattati con antipsicotici atipici. Nel giugno 2008, la FDA ha esteso il rischio di aumento della mortalità da tutte le cause nei pazienti anziani affetti da demenza anche agli antipsicotici tipici. Tuttavia, le evidenze epidemiologiche disponibili a sostegno dell'associazione tra l'uso di antipsicotici e lo sviluppo di polmonite sono limitate.

Questo studio caso-controllo di tipo nested (tra gli autori ricercatori italiani di Messina, Roma e Milano), basato sulla popolazione, è stato condotto in una coorte di pazienti anziani, nuovi utilizzatori di antipsicotici, registrati nel database di Medicina Generale olandese "Dutch Integrated Primary Care Information" (IPCI) con l'obiettivo di valutare la potenziale associazione tra l'uso di antipsicotici atipici e tipici e il rischio di polmonite fatale o non fatale acquisita in comunità. Per gli antipsicotici tipici la stima del rischio è stata effettuata in differenti sottogruppi di soggetti.

Il database di ricerca di Medicina Generale olandese IPCI comprende i record elettronici completi dei pazienti di più di 300 medici di medicina generale (MMG). Attualmente, il database include le

cartelle cliniche elettroniche di più di 500.000 pazienti la cui distribuzione per età e per sesso è simile a quella della popolazione olandese. I dati disponibili sono relativi a caratteristiche demografiche del paziente (età, sesso, identificazione del paziente, informazioni sul MMG), cause delle visite, segni e sintomi, diagnosi effettuate dal MMG o dallo specialista, consultazione di altri medici, ospedalizzazioni e prescrizioni di farmaci.

La popolazione di origine comprendeva tutti i pazienti registrati nel database IPCI con età ≥ 65 anni durante il periodo in studio (1 Gennaio 1996–31 Dicembre 2006) i cui dati erano registrati nel database almeno 1 anno prima dello studio. Nella coorte sono stati arruolati tutti i pazienti anziani non affetti da cancro al polmone che ricevevano per la prima volta un antipsicotico. La coorte di pazienti è stata seguita dalla data di ingresso nello studio fino al insorgenza di uno di questi eventi: polmonite, morte, trasferimento ad altra area di giurisdizione del medico o termine del periodo dello studio.

I casi erano tutti i pazienti con un primo evento accertato di polmonite acquisita in comunità. La data indice era la data dei primi sintomi specifici associati alla polmonite (febbre, segni e sintomi respiratori). La polmonite è stata considerata fatale se il decesso avveniva entro 30 giorni dalla data di insorgenza.

Dalla coorte dei nuovi utilizzatori di antipsicotici, sono stati selezionati 20 controlli per caso che sono stati combinati ad ogni caso per anno di nascita, sesso e data indice.

Gli antipsicotici utilizzati sono stati raggruppati in atipici (clozapina, olanzapina, risperidone e quetiapina), tipici (butirrofenoni, fenotiazine e altri) e uso concomitante di atipici e tipici.

L'uso del farmaco è stato definito come “corrente” se la durata della prescrizione copriva la data indice o al più terminava 30 giorni prima, come “recente” se terminava 30–180 giorni prima della data indice o come “passato” se l'ultima prescrizione terminava più di 180 giorni prima.

Fra gli utilizzatori correnti di antipsicotici atipici e tipici, è stato calcolato il rischio di polmonite fatale o non fatale per i farmaci più prescritti in base alla dose giornaliera (minore, uguale o maggiore della DDD mediana) e alla durata d'uso (≤ 7 ; ≤ 30 , e ≤ 60 giorni).

Le covariate considerate sono state: età, sesso, data di insorgenza, indicazione d'uso degli antipsicotici (sintomi comportamentali e psicologici della demenza, psicosi associate a disturbi affettivi, disturbi d'ansia e altre psicosi incluso il delirio), fumo, stile di vita, malattie cardiovascolari (insufficienza cardiaca, ipertensione, angina, storia di infarto miocardico e aritmie cardiache), storia di disturbi cerebrovascolari, morbo di Parkinson, malattia polmonare cronica ostruttiva, diabete mellito, malattia renale cronica, malattia epatica cronica e cancro (eccetto cancro polmonare). È stato considerato anche l'impiego precedente di farmaci cardiovascolari, soppressori della secrezione acida gastrica e l'uso concomitante (entro 3 mesi prima della data indice) di antibiotici, corticosteroidi sistemici, farmaci respiratori e psicotropi.

La coorte in studio era costituita da 2560 pazienti anziani che avevano ricevuto una prima prescrizione di antipsicotici durante il periodo di follow-up. Di questi, l'88.4% ha iniziato il trattamento con antipsicotici tipici e il 10.8% con antipsicotici atipici. La durata media d'uso è stata di 154 giorni con gli atipici e di 128 giorni con i tipici.

In seguito all'ingresso nella coorte, 264 pazienti hanno avuto un primo episodio di polmonite. Tra gli utilizzatori correnti, il tasso di incidenza di polmonite è risultato di 1.12/100 mesi-persona tra i trattati con antipsicotici atipici e di 0.78/100 mesi-persona in quelli con gli antipsicotici tipici. Dei 264 casi, il 21.7% è stato ospedalizzato per polmonite e il 25.2% è deceduto a causa della polmonite entro 30 giorni.

Rispetto all'uso passato, l'uso corrente sia degli antipsicotici atipici (OR 2.61; 95% CI 1.48–4.61) che dei tipici (OR 1.76; 1.22–2.53) è stato associato ad un aumento del rischio di polmonite fatale o non fatale. Rispetto agli utilizzatori passati, quelli recenti non presentavano un aumento del rischio di sviluppare polmonite.

L'analisi del rischio associato agli antipsicotici tipici ha evidenziato alcune differenze. Rispetto all'uso passato di butirrofenoni, quello corrente è stato associato ad un incremento del rischio di polmonite solo leggermente più elevato mentre l'uso corrente di fenotiazine è stato associato ad un aumento del rischio di 4 volte.

Anche se non è stata rilevata una chiara correlazione con la durata d'uso del trattamento, il rischio maggiore è stato osservato durante la prima settimana di terapia.

L'analisi sui singoli farmaci ha mostrato che il rischio maggiore di polmonite era associato all'uso di risperidone (OR 3.51; 95%CI: 1.94-6.36). Solo gli antipsicotici atipici ma non i tipici sono stati associati ad un aumento del rischio di polmonite fatale (OR 5.97; 95% CI 1.49 – 23.98). Quando i casi sono stati limitati alla polmonite che ha determinato ospedalizzazione, solo l'uso di antipsicotici atipici è stato associato alla polmonite (OR 9.07; 95%CI: 2.61-31.46).

La forza maggiore di questo studio consiste nella disponibilità di informazioni su potenziali fattori di confondimento quali indicazione d'uso, dose e durata d'uso di antipsicotici. Come per tutti gli studi osservazionali, è necessario tenere in considerazione potenziali bias di selezione o fattori di confondimento residui, benché siano state adottate molte misure per limitare la possibilità di queste interferenze.

L'uso di farmaci antipsicotici atipici o tipici nei pazienti anziani ambulatoriali, è stato associato allo sviluppo di polmonite acquisita in comunità in modo dose-dipendente subito dopo l'inizio del trattamento.

I pazienti dovrebbero essere attentamente monitorati relativamente al rischio di polmonite acquisita in comunità, in particolare all'inizio della terapia o quando si ricorre a dosaggi elevati.

Parole chiave: polmonite acquisita in comunità, antipsicotici, studio caso-controllo di tipo nested.

Conflitto di interesse: uno degli autori ha ricevuto grant e compensi per consulenze da diverse aziende farmaceutiche produttrici di farmaci antipsicotici.

Riferimento bibliografico

Trifirò G et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients. *Ann Intern Med* 2010; 152:418-25.

Bifosfonati e fratture sottotrocanteriche o diafisarie del femore

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Diversi case-series hanno evidenziato episodi di fratture atipiche dell'asse femorale correlati all'uso di bifosfonati. È stato ipotizzato che il rischio potrebbe essere più alto negli utilizzatori a lungo termine ed in alcuni report sono state menzionate associazioni cliniche con trauma di basso grado, dolore prodromico o evidenza di pregresse fratture da stress, cambiamenti controlaterali ed uso di specifici farmaci concomitanti (steroidi, terapia ormonale sostitutiva o inibitori di pompa protonica). Uno studio basato sulla popolazione, che ha confrontato le incidenze di fratture sottotrocanteriche o diafisarie del femore tra utilizzatori di alendronato e non utilizzatori, non ha supportato questa associazione.

Considerato che i trial clinici randomizzati controllati potrebbero essere più adatti rispetto agli studi osservazionali per fornire informazioni prive di bias sulle fratture dell'asse femorale, è stato valutato l'effetto dei bifosfonati su tali fratture riesaminando i casi provenienti da tre ampi RCT che hanno incluso più di 14.000 pazienti con oltre 51.000 anni-persona di follow-up corrispondenti a oltre 10 anni di trattamento.

Sono state esaminate le incidenze di fratture sottotrocanteriche o diafisarie del femore in tre RCT, di cui due valutavano l'uso di alendronato orale [*Fracture Intervention Trial (FIT)* Cummings SR et al. JAMA 1998;280:2077-82) e *FIT Long-Term Extension (FLEX) trial* Black DM et al. JAMA 2006;296:2927-38] ed uno l'uso di acido zoledronico [*Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture Trial (PFT)* Black DM et al. N Engl J Med 2007;356:1809-22].

Nello studio FIT, un trial di fase III, le pazienti erano state randomizzate al trattamento con alendronato alle dosi di 5 mg/die per 2 anni e 10 mg/die successivamente o placebo per un periodo di 3 o 4,5 anni.

Nel trial FLEX, 1099 donne, che erano state originariamente trattate con alendronato nello studio FIT, sono state randomizzate per una seconda volta al trattamento con alendronato 5 mg o 10 mg/die oppure a placebo e sono state seguite per ulteriori 5 anni. Il periodo totale di follow-up era quindi di 10 anni per le utilizzatrici di alendronato e di 5 anni per le donne randomizzate a placebo.

Nello studio HORIZON-PFT, 7736 donne sono state randomizzate al trattamento annuale con acido zoledronico 5 mg o placebo e seguite per un periodo di 3 anni.

È stata effettuata una revisione sistematica della documentazione relativa alle fratture, al fine di individuare quelle dell'asse femorale e di verificarne l'atipicità. Sono stati raccolti i referti chirurgici e le radiografie (se disponibili) relativi a fratture dell'anca (ad eccezione di quelle del collo del femore) ed a tutte le altre fratture femorali. Sono state incluse nell'analisi le fratture localizzate in un'area situata al di sotto del trocantere inferiore e al di sopra del piatto metafisale distale (denominate anche fratture sottotrocanteriche e diafisarie del femore). Sono state escluse le fratture periprotetiche, le fratture patologiche (che colpiscono ossa indebolite da altra malattia) e quelle dovute a traumi di forte entità.

Per ogni studio è stato calcolato il rischio per 10.000 anni-persona in base al trattamento ricevuto e il rischio relativo (Relative Hazard, HR) di fratture sottotrocanteriche o diafisarie del femore con bifosfonati rispetto a placebo.

Su 14.195 donne reclutate complessivamente nei tre trial, sono stati identificati 283 casi di fratture dell'anca o del femore. Dall'analisi sono state individuate 12 fratture sottotrocanteriche o diafisarie del femore (4% del totale dei casi) in 10 pazienti, risultanti in un tasso combinato di 2,3 per 10.000 anni-persona.

Rispetto al placebo, le utilizzatrici di alendronato presentavano valori di HR pari a 1.03 (IC 95% 0.06-16.46) nel trial FIT ed a 1,33 (0,12-14.67) per la terapia continuata nel trial FLEX. Nel trial HORIZON-PFT, il valore di HR per l'uso dell'acido zoledronico confrontato a placebo, corrispondeva a 1.50 (0,25-9.00).

Pur essendo stata effettuata sui risultati provenienti da trial clinici, l'analisi presenta alcune limitazioni. Innanzitutto, in alcuni casi, le radiografie non erano disponibili e non è stato quindi possibile determinare l'atipicità delle fratture. Sebbene gli studi valutati fossero ampi, non è stato individuato un numero sufficiente di eventi per trarre conclusioni definitive.

I disegni degli studi analizzati prevedevano l'esclusione di farmaci potenzialmente confondenti come i corticosteroidi. Infine, i due trial controllati verso placebo erano di breve durata (3 e 4,5 anni) e non hanno permesso di valutare il rischio di fratture a lungo termine; il confronto con il FLEX trial (con follow-up a 10 anni) poteva stabilire soltanto l'effetto della sospensione dei bifosfonati verso l'uso continuativo della terapia.

I dati provenienti dai 3 RCT indicano che il rischio di fratture sottotrocanteriche o diafisarie del femore associato all'impiego di bifosfonati è estremamente basso, anche nelle donne con osteoporosi trattate fino a 10 anni.

Non è stato evidenziato un aumento del rischio associato con l'impiego di alendronato o di acido zoledronico per 3-4 anni e con alendronato per terapie a lungo termine. Tuttavia, lo studio non aveva un potere sufficiente per trarre conclusioni definitive. Sebbene gli aumenti del rischio non siano risultati significativi, bisogna rilevare che gli intervalli di confidenza erano piuttosto ampi in considerazione del basso numero di eventi registrati.

L'editoriale di accompagnamento al lavoro, sottolinea le implicazioni di questo studio nella pratica clinica. I risultati emersi dall'analisi rassicurano sull'estrema rarità delle fratture sottotrocanteriche rispetto a quelle intertrocanteriche o del collo femorale. Inoltre, bisogna considerare che la somministrazione di bifosfonati è efficace nella prevenzione di molte più fratture dell'anca, comuni ed egualmente gravi, di quelle che sono potenzialmente causate dagli stessi farmaci.

Sulla base dei dati disponibili, i medici non dovrebbero affrettarsi ad interrompere la prescrizione di bifosfonati per la preoccupazione della possibile comparsa di fratture femorali atipiche, ma piuttosto rivalutare i pazienti sottoposti a terapie a lungo termine, considerando i valori attuali di densità minerale ossea, i fattori di rischio per fratture e le attuali linee-guida per l'inizio della terapia.

La sospensione temporanea della terapia potrebbe essere considerata per le donne con osteoporosi che hanno mostrato una riduzione sostanziale del turnover osseo in seguito al trattamento a lungo termine con bifosfonati. Ulteriori ricerche sono comunque necessarie per stimare la reale incidenza delle fratture atipiche, l'importanza patogenetica dell'uso dei bifosfonati e di altri fattori di rischio, l'individuazione delle fratture incipienti ed il management medico e chirurgico più appropriato.

Sulla base dei case-report pubblicati relativi all'insorgenza di fratture sottotrocanteriche femorali atipiche in donne trattate con bifosfonati per osteoporosi, la Food and Drug Administration (FDA), nel giugno 2008, ha richiesto informazioni aggiuntive alle ditte produttrici dei farmaci su questo potenziale segnale di sicurezza. In data 10 marzo 2010, la FDA ha notificato i primi risultati della revisione di tutti i case-report e studi disponibili, dichiarando di non aver individuato un aumento del rischio nelle donne in terapia con i bifosfonati. L'agenzia continuerà a raccogliere e verificare le nuove informazioni ed aggiornerà il pubblico al momento che la revisione verrà conclusa definitivamente.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203891.htm>.

Conflitto di interesse: lo studio è stato supportato dalle ditte farmaceutiche Merck e Novartis.

Parole chiave: bifosfonati, fratture atipiche, analisi secondaria di RCT.

Riferimenti bibliografici

Black DM et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. N Engl J Med 2010; [DOI 10.1056/NEJMoa1001086].

Shane E. Evolving Data about Subtrochanteric Fractures and Bisphosphonates. N Engl J Med 2010; [DOI 10.1056/NEJMe1003064].

Farmaci antiepilettici e rischio di suicidio: uno studio sulla popolazione danese

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Il 31 gennaio 2008 la FDA ha emanato un warning (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116847.htm>) sul possibile aumento del rischio di comportamento/ideazione suicidaria associato all'uso dei farmaci

antiepilettici (FAE). Questo provvedimento era basato su una metanalisi di 199 studi clinici controllati che aveva evidenziato un trend di aumento del rischio di tali eventi avversi per 9 degli 11 FAE esaminati.

L'obiettivo del presente studio è stato valutare le possibili differenze nel rischio di suicidio tra i diversi FAE.

La popolazione in studio era costituita da cittadini danesi di età ≥ 10 anni al 1 gennaio 1997. Dal *National Prescription Register* sono stati estratti i dati di dispensazione dei FAE tra il 1 gennaio 1997 e il 31 dicembre 2006; dal *National Causes of Death Register* quelli sui suicidi (codici ICD-10, X60-X84). Coloro che hanno avuto prescrizioni per fenobarbitale, primidone, fenitoina, clonazepam, carbamazepina, oxcarbamazepina, valproato, tiagabina, lamotrigina, topiramato, gabapentin, levetiracetam, zonisamide, pregabalin o clobazam sono stati identificati come pazienti trattati con FAE. I periodi di trattamento per ciascun FAE sono stati calcolati dividendo il numero di compresse dispensate per i dosaggi giornalieri, stimati dalla dose cumulativa nel periodo relativo a 7 prescrizioni successive. Quando per un paziente erano disponibili meno di 7 prescrizioni, per calcolare la durata dei periodi di esposizione e di non esposizione, sono stati considerati i dosaggi terapeutici standard di ogni singolo farmaco.

Il rischio di suicidio associato all'uso di FAE è stato analizzato attraverso un modello *case-crossover* nel quale sono stati inclusi solo gli individui con un evento; ognuno di questi è stato considerato controllo di se stesso, confrontando periodi precedenti (*control period*) e prossimi (*case period*) all'evento. In particolare, sono stati considerati come *case period* i 30 giorni precedenti all'evento e come *control period* i periodi di 120-90 giorni e 90-60 giorni precedenti all'evento.

Il rischio di suicidio è stato inoltre esaminato in pazienti naïve ai trattamenti con FAE (pazienti che hanno iniziato ad assumere FAE tra il 1997 e il 2006, ma non nel 1996). Il rischio associato all'uso di FAE è stato stimato rispetto ai 30, 90 e 180 giorni dall'inizio del trattamento.

Per questa analisi la monoterapia con carbamazepina è stata scelta come riferimento poiché si tratta di un FAE tradizionale, frequentemente utilizzato, per un ampio spettro di indicazioni e con effetto neutro sul rischio di suicidio. I dati sono stati corretti per età, genere, status socioeconomico, comorbidità, covariabili psichiatriche (diagnosi di disturbi psichiatrici o comportamentali precedente alla prima prescrizione di FAE), terapie concomitanti (compresi antidepressivi, antipsicotici e ansiolitici), uso di analgesici oppiacei, diagnosi di epilessia e stato civile.

Analisi case-crossover

Nel periodo considerato sono stati registrati 6.780 casi di suicidio di cui 898 in pazienti trattati con FAE nel periodo considerato: 422 li stavano assumendo al momento del suicidio (365 stavano usando un solo FAE). Complessivamente l'uso di FAE ha aumentato il rischio di suicidio (OR 1,84, IC 95% 1,36-2,49). Clonazepam (OR 2,08, 1,04-4,16), lamotrigina (OR 3,15, 1,35-7,34) e fenobarbitale (OR 1,96, 1,02-3,75) sono stati associati ad un significativo aumento del rischio di suicidio, mentre è stata rilevata una tendenza verso una diminuzione del rischio associato all'uso di carbamazepina (OR 0,48, 0,21-1,12) e verso un aumento del rischio associato all'uso di gabapentin (OR 2,20, 0,83-5,83).

Pregabalin, primidone, levetiracetam, tiagabina e zonisamide non sono stati esaminati a causa dei bassi livelli di utilizzo.

Nel periodo considerato, su una popolazione di 4.614.807 individui sono stati identificati 218.907 pazienti con prescrizioni per FAE. Escludendo coloro che sono stati trattati con questi farmaci nel 1996, la coorte di pazienti naïve ai FAE è risultata composta da 169.725 pazienti. In questa coorte sono stati registrati 670 suicidi: 268 in pazienti che stavano assumendo FAE (240 stava assumendo un solo FAE). I risultati dell'analisi relativa ai 180 giorni dall'inizio del trattamento hanno mostrato che rispetto alla carbamazepina, clonazepam (HR 2,72, 1,77-4,17), valproato (HR 2,40, 1,42-4,05), lamotrigina (HR 2,09, 1,25-3,50), fenobarbitale (HR 3,71, 2,30-5,99) e levetiracetam (HR 5,91,

1,46-23,91) hanno aumentato significativamente il rischio di suicidio. Data l'insufficiente potenza dello studio, non sono stati riportati i risultati per pregabalin, clobazam, tiagabina, e zonisamide.

Questo studio suggerisce che clonazepam, valproato, lamotrigina e fenobarbitale potrebbero aumentare il rischio di suicidio entro un periodo relativamente breve dall'inizio del trattamento.

Il principale punto di forza di questo studio è la completezza dei dati disponibili. Il principale limite l'assenza di informazioni sulle indicazioni terapeutiche dei trattamenti, non riportate nei registri.

Parole chiave: antiepilettici, suicidio, studio retrospettivo.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

Olesen J Bet al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; DOI: 10.1002/pds.

Associazione tra manifestazioni gastrointestinali da intossicazione da paracetamolo ed esito dell'intossicazione in 291 pazienti

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Durante l'intossicazione da paracetamolo vengono osservate manifestazioni di tipo gastrointestinale (GI), ma non sono attualmente disponibili dati relativi alla loro prevalenza e alla loro correlazione con gli esiti in pazienti ospedalizzati.

Gli obiettivi di questo studio, della durata di 5 anni, basato su dati ospedalieri erano: 1) documentare la prevalenza e le caratteristiche delle manifestazioni GI all'esordio clinico dell'intossicazione acuta da paracetamolo; 2) analizzare i dati clinici, biochimici ed epidemiologici dei pazienti ospedalizzati; 3) determinare le caratteristiche cliniche maggiormente predittive delle manifestazioni GI; 4) valutare l'impatto di queste manifestazioni sull'esito.

Lo studio di coorte, di tipo retrospettivo, ha incluso i dati sui ricoveri ospedalieri per intossicazione acuta da paracetamolo raccolti nel periodo 1 gennaio 2004-31 dicembre 2008 in ospedali della Malesia del Nord.

I casi sono stati identificati grazie all'International Classification of Diseases—decima versione (ICD-10).

Gli outcome principali erano il tasso di prevalenza e le tipologie di manifestazioni GI. Gli outcome secondari comprendevano la correlazione tra le manifestazioni GI e gli esiti finali.

I pazienti sono stati classificati in due gruppi in base all'essere al di sopra o al di sotto del livello di trattamento per "possibile tossicità" (150 mg/l a 4 ore e 5mg/l a 24 ore). Un livello di "possibile tossicità" pari al 25% al di sotto del nomogramma standard di Rumack-Matteo è stato proposto per compensare possibili errori nei dosaggi plasmatici e nella raccolta dei tempi di ingestione.

Le cartelle cliniche dei pazienti venivano escluse dall'analisi se: 1) i pazienti erano stati mandati a un altro ospedale, 2) il tempo di assunzione non era noto, 3) l'intervallo di tempo tra l'assunzione e la determinazione della concentrazione plasmatica di paracetamolo era superiore alle 24 ore.

Lo studio ha incluso 291 pazienti, di età media di 23 anni. Sul totale dei soggetti, il 76,6% ha sviluppato sintomi GI (nausea, vomito, dolore addominale, diarrea). Il 45,4% dei pazienti ha riferito un solo sintomo GI, il 22,7% due diversi sintomi e l'8,6% ≥tre diversi sintomi. Su un totale di 341 sintomi riportati da tutti i soggetti, la media è stata di 1,17 sintomi per paziente.

Le manifestazioni GI sono risultate significativamente associate all'assunzione intenzionale del farmaco, alla presenza di patologie psichiatriche, ad una dose assunta ≥ 10 g e ad un tempo di latenza > 8 ore.

L'analisi di regressione logistica ha mostrato che i fattori di rischio significativi per le manifestazioni GI erano rappresentati dalla dose ≥ 10 g di paracetamolo ($p < 0,001$) e dal tempo di latenza > 8 ore ($p = 0,030$).

I pazienti con manifestazioni GI presentavano nell'insieme più danni epatici e renali, come indicato da livelli significativamente elevati di bilirubina e di creatinina.

Gli indici di gravità della malattia (concentrazioni di paracetamolo potenzialmente tossiche, bilirubinemia elevata, tempo di protrombina prolungato, alti livelli di creatinina e diminuzione della kaliemia) erano tutti più pronunciati nei pazienti con manifestazioni GI rispetto a quelli senza.

La durata mediana del ricovero è stata maggiore nei pazienti con manifestazioni GI. In totale, 2 pazienti sono stati ricoverati in terapia intensiva, ma nessuno è deceduto o ha necessitato di trapianto di fegato a causa dell'intossicazione.

Gli autori riportano che questo studio è il primo a fornire dati iniziali sul tasso di prevalenza e sulle tipologie di manifestazioni GI, valutando la relazione tra queste e l'outcome dei pazienti ricoverati in ospedale dopo intossicazione da paracetamolo.

Lo studio ha dimostrato che le manifestazioni gastrointestinali sono comuni tra i pazienti con intossicazione da paracetamolo e suggerisce che la presenza di tali sintomi sembra essere un importante marker di rischio di epatotossicità e nefrotossicità successive.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: paracetamolo, avvelenamento, studio retrospettivo di coorte.

Riferimento bibliografico

Zyoud AH et al. Association between gastrointestinal manifestations following acetaminophen poisoning and outcome in 291 acetaminophen poisoning patients. *Pharmacoepid Drug Safety* 2010; DOI: 10.1002/pds.1940.

Studio multicentrico sul trattamento ripetuto con adrenalina per l'anafilassi alimentare

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

Nei paesi sviluppati, le allergie alimentari colpiscono il 6% dei bambini e nella maggior parte delle stime tale prevalenza sembra essere in aumento.

Il trattamento di prima scelta dell'anafilassi alimentare, simile a quello per altre forme anafilattiche, è la somministrazione immediata di adrenalina. I risultati di diversi studi di piccole dimensioni suggeriscono che per i bambini con una storia di anafilassi legata all'alimentazione può essere consigliabile assumere dosi multiple di adrenalina auto-iniettabile, una raccomandazione che ha importanti implicazioni economiche e logistiche.

L'obiettivo di questo studio è stato quello stabilire se sia opportuno o meno ricevere più di 1 dose di adrenalina per il trattamento dell'anafilassi alimentare e di individuare i bambini per i quali questo tipo di terapia è necessaria.

Si tratta di un'estensione di un precedente studio pilota (Oren E et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 429-32) relativa al periodo gennaio 2001-dicembre 2006, condotta in unità di pronto soccorso pediatrico di ospedali di Boston. Sono state revisionate tutte le cartelle cliniche dei

soggetti di età <18 anni che si sono presentati alle unità di pronto soccorso pediatrico con una reazione allergica acuta alimentare classificata secondo i codici di diagnosi dell'International Classification of Diseases, nona versione.

Sono stati raccolti i dati demografici dei pazienti, l'anamnesi, il quadro clinico, la terapia prima e durante l'accesso al pronto soccorso e le misure adottate.

La reazione allergica alimentare acuta è stata definita come un episodio acuto con sintomatologia IgE mediata il cui esordio era temporalmente correlato ad un noto o sospetto allergene alimentare, mentre l'anafilassi cibo dipendente come una reazione allergica acuta che coinvolgeva organi di ≥ 2 apparati/sistemi o sola ipotensione dopo l'esposizione ad un probabile allergene alimentare.

Entro i 6 anni dello studio, sono state revisionate le cartelle cliniche di 605 bambini che si sono presentati al pronto soccorso con una reazione allergica alimentare acuta, per una coorte ponderata di 1255 pazienti. Circa la metà (52%) di questi casi aveva soddisfatto i criteri di inclusione correlati all'anafilassi alimentare. Non sono stati identificati casi di decesso.

I pazienti erano prevalentemente di sesso maschile (62%), con un'età media di 5,8 anni, la maggior parte dei bambini era di etnia caucasica.

Alla presentazione era comune una storia di malattia atopica. Il 41% dei pazienti aveva riportato un'allergia per il cibo e il 40% possedeva un dispositivo auto-iniетtabile contenente adrenalina prima dell'accesso al pronto soccorso.

Rispetto ai pazienti che avevano ricevuto 1 dose di adrenalina, quelli che avevano ricevuto più di 1 dose presentavano più comunemente una allergia nota al cibo (47% vs 69%, $p=0.02$).

Il luogo più comune per l'esposizione agli allergeni alimentari è stato identificato nella casa (70%).

Le arachidi (23%), le noci (18%) e il latte (15%) sono stati i più comuni allergeni scatenanti le reazioni allergiche acute.

La maggioranza dei pazienti (80%) si è presentata in pronto soccorso entro 3 ore dall'esposizione al cibo allergizzante. La maggior parte dei pazienti che aveva ricevuto > 1 dose di adrenalina presentava difficoltà respiratorie maggiori rispetto ai pazienti trattati con 1 dose di adrenalina (71% vs 51%, $p=0.02$).

Il 61% dei soggetti aveva ricevuto un trattamento prima dell'accesso al pronto soccorso (84% antistaminici, 40% adrenalina e 13% β -agonisti). Tra pazienti già trattati con adrenalina, l'autosomministrazione era la più frequente (72%).

Prima dell'arrivo in pronto soccorso, il 23% di tutti i pazienti aveva ricevuto 1 singola dose di adrenalina mentre il 2% più di 1 dose. Tra il sottogruppo dei pazienti con anafilassi alimentare, tali percentuali sono state leggermente maggiori (31% e 3%, rispettivamente).

Nelle unità di pronto soccorso, il 20% dei pazienti con anafilassi alimentare aveva ricevuto adrenalina e l'1% più di 1 dose. La via di somministrazione più frequente è stata quella sottocutanea (74%).

Gli altri tipi di farmaci somministrati sono stati antistaminici (59%), corticosteroidi (56%), liquidi per via endovenosa (23%) e β -agonisti per via inalatoria (13%).

Nel corso della reazione allergica, il 44% dei pazienti con anafilassi alimentare aveva ricevuto 1 singola dose di adrenalina e il 6% più di 1 dose.

Tra i pazienti con anafilassi alimentare il 12% aveva ricevuto più di 1 dose di adrenalina. La maggior parte dei pazienti (59%) aveva ricevuto la seconda dose entro 1 ora dalla prima.

L'analisi multivariata ha rivelato come nei bambini di età >10 anni e in quelli trattati fuori dall'ospedale ricevevano la probabilità di ricevere più di 1 dose di adrenalina fosse più elevata. I pazienti che possedevano un dispositivo auto-iniетtabile contenente adrenalina, invece, non presentavano una probabilità significativa di ricevere più di 1 dose di adrenalina.

La maggior parte dei pazienti (88%) è stata dimessa dall'ospedale; tra questi, il 36% aveva ricevuto istruzioni per evitare di venire a contatto con l'allergene, al 43% era stato prescritto un dispositivo di adrenalina auto-iniettabile e il 22% sono stati invitati a farsi visitare da un allergologo.

Uno dei limiti dello studio risiede nel fatto che è basato sulla revisione delle cartelle cliniche, potenziale fonte di bias dovuta alla non accuratezza e all'incompletezza dei dati riportati.

I risultati dello studio supportano la raccomandazione secondo la quale i soggetti pediatrici a rischio di anafilassi alimentare dovrebbero avere a disposizione 2 dosi di adrenalina.

Parole chiave: anafilassi, bambini, adrenalina.

Conflitto di interesse: uno degli autori ha ricevuto finanziamenti dal NIH.

Riferimento bibliografico

Rudders SA et al. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. *Pediatrics* 2010; 125: e711-18.

**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 Rosa Luppino (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 Iliaria Campesi (Università di Sassari) 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 Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) 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

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@segr.it con oggetto: CANCELLA.