Metoprololo nell'ipertensione pediatrica

Data 22 febbraio 2009
Categoria pediatria

Il metoprololo succinato risulta essere efficace nel ridurre l'ipertensione sia sistolica che diastolica nei pazienti pediatrici oltre ad essere priva di effetti collaterali di rilievo.

Un RCT sponsorizzato e di non buona qualità metodologica studia l'efficacia del metoprololo succinato (un agente bloccante i recettori adrenergici beta1 selettivo quindi cardioselettivo) a lento rilascio.

Obiettivo

Valutare l'efficacia, la tollerabilità, e la capacità di abbassare la pressione arteriosa sistolica (PS) e diastolica (PD) del Metoprololo succinato a lento rilascio in bambini ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni.

Setting

Studio multicentrico. Non vengono forniti dettagli sui centri partecipanti (si deduce che siano 28 dai risultati).

Disegno

Lo studio era diviso in due fasi:

1) RCT prospettico multicentrico in doppio cieco per valutare efficacia e dosaggio ottimale del Metoprololo succinato. Nei metodi non sono riportati dettagli rispetto a randomizzazione, nascondimento della sequenza e cecità; non ci sono indicazioni su valutazioni a priori della numerosità campionaria richiesta. È stata realizzata un'analisi per intention to treat.

2) Successivo studio di coorte in aperto per la valutazione di sicurezza e tollerabilità del farmaco.

Pazienti/Patologia

1) RCT: soggetti tra 6 e 16 anni con diagnosi di ipertensione essenziale (PS e/o PD da seduti >95° percentile ma che non eccedesse il 95 percentile di 20mmHg per la PS e di 10mmHg per PD). Il valore di pressione era calcolato sulla media di 3 misurazioni consecutive. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti asmatici, diabetici o epatopatici, con intolleranza ai beta bloccanti, con ipertensione secondaria. Non ci sono dettagli nei metodi rispetto a come l'ipertensione sia stata definita essenziale o secondaria.

2) Coorte: prevedeva principalmente il reclutamento dei soggetti che avevano completato il trial randomizzato e un numero limitato di soggetti che non vi avevano partecipato.

Intervento

1) RCT: dopo un periodo di "run in" di 1-2 settimane durante cui venivano sospesi eventuali trattamenti già avviati, i soggetti arruolabili sono stati randomizzati in 4 gruppi:

1). metopololo succinato (0,2 mg/kg una volta al giorno);

2) metopololo succinato (1 mg/kg una volta al giorno);

3) metopololo succinato (2 mg/kg una volta al giorno);

4) placebo una volta al giorno.

I soggetti del gruppo 1 e 2 mg/kg raggiungevano la dose piena dopo le prime 2 settimane in quanto la dose del farmaco veniva aumentata in maniera progressiva. Lo studio prevedeva di randomizzare un numero doppio di soggetti nel gruppo metoprololo 0,2 e 2 mg/kg, per avere una migliore stima della dose-risposta ai valori più alti e più bassi. Non era possibile l'associazione con altri farmaci antiipertensivi.

2) Coorte: a discrezione degli operatori i soggetti ricevevano 12,5 mg o 25 mg die di metoprololo con possibilità di aumentare il dosaggio di 25 o 50 mg ogni due settimane compatibilmente con la pressione arteriosa e la tollerabilità fino ad un dosaggio massimo di 200 mg/die. Era possibile l'associazione con altri antiipertensivi non beta bloccanti.

Outcomesmisurati

1) RCT: outcome principale era la diminuzione della PS da seduti tra l'inizio e la fine dello studio. Outcome secondari erano la modificazione della PD, la modificazione di PS e PD in piedi e la risposta antiipertensiva (definita come la discesa della PS e PD al di sotto del 95° percentile).

2) Coorte: non definiti nei metodi

Durata follow up

1) RCT: 4 settimane

2) Coorte: fino a 52 settimane.

Mancano informazioni sui persi al follow up.

Principali risultati

1) RCT: di 204 eleggibili da 28 centri, sono stati randomizzati 144 soggetti, di cui 140 inclusi nell'analisi (4 sono stati esclusi per mancanza di dati pre o post randomizzazione). L'età media dei soggetti reclutati era di 12,5 + 2,8 anni. 23 soggetti erano assegnati al gruppo placebo, 45, 23 e 49 rispettivamente ai gruppi metoprololo 0,2, 1 e 2 mg/kg. Esisteva qualche sbilanciamento tra i 4 gruppi (ad esempio rispetto all'età, al sesso, ai precedenti trattamenti realizzati, al tipo di ipertensione). Dopo 4 settimane di trattamento la riduzione media della PS da seduti era di 1,9 mmHg nel gruppo placebo, 5,2 nel gruppo metoprololo 0,2 mg/kg, 7,7 nel gruppo 1 mg/kg e 6,3 nel gruppo 2 mg/kg. Rispetto al gruppo placebo è risultata essere significativa la riduzione nei gruppi 1 mg/kg e 2 mg/kg. La PD veniva invece ridotta in maniera significativa rispetto a placebo solo con dosaggio di 2 mg/kg (-7,5 mmHg vs -2,1 mmHg). Le variazioni della PA si sono dimostrate indipendenti dalla razza, dal sesso e dall'età dei pazienti, mentre i soggetti con BMI >95°centile avevano una minor riduzione della pressione arteriosa a tutti i dosaggi. La risposta antiipertensiva era presente nel 46% dei soggetti trattati con metoprololo vs 26% dei soggetti che hanno ricevuto il placebo (differenza non statisticamente significativa).

2) Coorte: era costruita da 100 soggetti, senza informazioni su come sia stata assemblata a partire dai 140 soggetti inclusi nell'RCT (che dovevano costituirla), i motivi per l'abbandono dello studio, eventuali nuovi ingressi. Il follow up prolungato a 52 settimane non ha rilevato reazioni avverse significative né alterazioni ECGrafiche o ematochimiche di rilievo. All'inizio di questa fase dello studio, il 41% dei soggetti presentava risposta antiipertensiva, a 16 settimane il 62% e alla fine dello studio il 64%.

Conclusioni

Il metoprololo succinato risulta essere efficace nel ridurre l'ipertensione sia sistolica che diastolica nei pazienti pediatrici oltre ad essere priva di effetti collaterali di rilievo.

Commento

Si tratta del classico esempio di studio sponsorizzato, di bassa qualità metodologica, ma pubblicato su una rivista considerata importante, che può venire utilizzato dagli informatori per promuovere un prodotto o pubblicizzarlo su siti internet pseudoscientifici.

La decisione di di recensirlo è per sottolinearne gli evidenti limiti metodologici:

1) mancanza completa di informazioni su randomizzazione e sua implementazione: come è stata realizzata, da chi, in che modo è stato garantito il nascondimento della sequenza generata (particolare tanto più importante in quanto si tratta di uno studio multicentrico). Ancora, i metodi non riportano dettagli su come sia stata garantita la cecità di ricercatori e pazienti.

2) il campione reclutato risulta essere piccolo, specie per quanto riguarda il gruppo placebo e quello metoprololo 1 mg/kg (23 soggetti ciascuno). Gli autori non riportano nei metodi le assunzioni fatte a priori rispetto alla numerosità campionaria richiesta.

3) Non ci sono dettagli nei metodi rispetto a come l'ipertensione sia stata definita essenziale o secondaria. La generalizzabilità dei risultati è quindi limitata. Mancano informazioni su come sia stata assicurata la riduzione della variabilità operatore-dipendente nella misurazione della pressione (uso di sfigmomanometro manuale).

4) L'outcome scelto come principale (riduzione assoluta della pressione sistolica) non sembra sia quello più rilevante per la salute dei bambini studiati. Trattandosi di bambini con ipertensione, era più opportuno valutare in primo luogo l'efficacia antiipertensiva del farmaco, che era invece un outcome secondario. Una riduzione assoluta nella PS quale quella vista nel lavoro (5,8 mmHg tra gruppo trattato di maggiore efficacia e gruppo placebo) può infatti non avere alcuna rilevanza clinica se i pazienti restano comunque sopra il 95° percentile. Rispetto alla risposta antiipertensiva, gli autori mettono in evidenza un incremento assoluto del beneficio del 20% nel gruppo trattato rispetto a quello placebo (risposta antiipertensiva presente nel 46% vs 26% rispettivamente). Questo valore corrisponde ad un Number Needed to Treat (NNT) di 5, il che significa che per ottenere un beneficio (=successo in termini di efficacia antiipertensiva) devo

trattare 5 soggetti con metoprololo.

5) Non vengono fornite sufficienti informazioni su come sia stata assemblata la coorte. Nei metodi gli autori riportano che la coorte prevedeva principalmente il reclutamento dei soggetti che avevano completato il trial randomizzato e di un numero limitato di soggetti che non vi avevano partecipato. Sappiamo dai risultati che 11 pazienti di 140 inclusi nell'analisi per ITT del trial non hanno completato la prima fase. Visto che la coorte era composta da 100 soggetti, ne mancano all'appello almeno 29 tra quelli inclusi nell'RCT, senza contare eventuali nuovi ingressi. Non ci sono inoltre informazioni su quanti pazienti siano stati persi al follow up nelle 52 settimane.

6) E' da chiedersi se fosse non etico sospendere la terapia anti-ipertensiva precedente nei pazienti oggetto dello studio e se fosse appropriato il controllo con il placebo.

Occorre sottolineare come, sia la presenza di un conflitto di interessi legato alla sponsorizzazione, sia molti dei limiti metodologici osservati suggeriscono una possibile sovrastima dell'efficacia del trattamento rispetto al placebo. Risultati e conclusioni degli autori vengono quindi molto indebolite dai limiti dello studio e della modalità in cui metodi e risultati sono descritti. Lo studio risulta quindi poco utile per prendere decisioni rispetto all'uso del metoprololo nella nostra pratica.

Referenza

Batisky DL, Sorof JM, Sugg J, et al. Toprol-XL Pediatric Hypertension Investigators. Efficacy and Safety of Extended Release Metoprolol Succinate in Hypertensive Children 6 to 16 Years of Age: A Clinical Trial Experience. J Pediatr 2007;150:134-9

Contenuto gentilmente concesso da: Associazione Culturale Pediatri (ACP) - Centro per la Salute del Bambino/ONLUS CSB - Servizio di Epidemiologia, Direzione Scientifica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste; tratto da: Newsletter pediatrica. Bollettino bimestrale- Febbraio- Marzo 2007.