



# FOCUS

## *farmacovigilanza*

► NOVEMBRE 2012 ◀



## Le discrepanze tra studi osservazionali e studi controllati e randomizzati

**Francesco Trotta**

Ufficio di Farmacovigilanza, Agenzia Italiana del Farmaco

I principali tipi di studio con cui è possibile valutare i trattamenti sono gli studi controllati e randomizzati e gli studi osservazionali. Nei primi i partecipanti vengono assegnati casualmente, attraverso la randomizzazione, a un trattamento o a un gruppo di controllo, così da ridurre errori o distorsioni. In questo modo l'obiettivo è che l'unica differenza tra i gruppi a confronto sia dovuta al trattamento. Al contrario, negli studi osservazionali non è prevista la randomizzazione, ma si osservano le differenze negli esiti che si verificano dopo che le decisioni di effettuare un determinato trattamento sono già state prese.

Sebbene gli studi controllati e randomizzati siano considerati migliori degli osservazionali per valutare l'efficacia dei trattamenti, le metanalisi che hanno confrontato i risultati di studi controllati e randomizzati e studi osservazionali su diverse tipologie di intervento non hanno evidenziato in modo sistematico grosse differenze nelle stime dell'effetto del trattamento tra i due disegni di studio.<sup>1-3</sup>

Per esempio per l'associazione fra il trattamento dell'ipertensione e il primo episodio di ictus, le stime complessive fornivano un rischio relativo di 0,58 (limiti di confidenza al 95% da 0,50 a 0,67) per gli studi controllati e randomizzati e un odds ratio di 0,62 (limiti di confidenza al 95% da 0,60 a 0,65) per gli studi osservazionali.

Gli studi osservazionali tendono con maggiore frequenza, rispetto agli studi controllati e randomizzati, sia a sovrastimare gli effetti del trattamento sia ad avere una maggiore variabilità nelle stime dell'effetto a causa del confondimento residuo. In generale, le stime dell'efficacia dei trattamenti ottenute attraverso studi controllati e randomizzati o studi osservazionali risentono in modo significativo della qualità del disegno dello studio. Fondamentale per esempio negli

studi controllati è il corretto processo di randomizzazione; se la randomizzazione non è adeguata si ha una sovrastima dell'effetto del trattamento.<sup>4,5</sup>

### Il confronto tra studi

Sebbene gli studi controllati e randomizzati siano preferibili nel caso in cui si debbano fornire le prove dell'efficacia dei trattamenti (e tutte le agenzie regolatorie richiedono questi studi all'atto della registrazione), le cose diventano più complesse quando è necessario approfondire il rischio di effetti avversi degli interventi. E' noto che vi è una mancanza di dati provenienti da studi controllati e randomizzati relativi agli effetti avversi; inoltre, gli studi controllati e randomizzati spesso non hanno campioni di popolazione sufficientemente grandi, o non hanno follow up adeguati per identificare effetti avversi rari o che si verificano molti mesi/anni dopo l'intervento, oppure ancora la qualità dei dati di sicurezza raccolti all'interno degli studi controllati e randomizzati non è buona. Inoltre la generalizzabilità dei risultati degli studi controllati e randomizzati è limitata perché sono sovente escluse le popolazioni di pazienti ad alto rischio di eventi avversi, le popolazioni fragili o i pazienti con comorbidità multiple.<sup>6,7</sup> Proprio per superare questi limiti, nella fase di valutazione del profilo di sicurezza di un intervento ci si trova a utilizzare (e valutare) una grande quantità di dati provenienti anche da studi osservazionali.

Anche nel campo della sicurezza degli interventi sono state condotte metanalisi per confrontare i dati relativi a effetti avversi ottenuti da studi controllati e randomizzati o da studi osservazionali. Le prove indicano che, in media, ci sono poche differenze tra le stime dei rischi di eventi avversi per determinati interventi quando si utilizzano studi controllati e randomizzati o studi osservazionali; in particolare nel caso degli effetti avversi che sono spesso poco frequenti (o rari) l'imprecisione nelle stime dei rischi potrebbe non riflettere differenze reali tra le stime ottenute da studi controllati e randomizzati o studi osservazionali e pertanto, in tal caso, potrebbe essere più utile concentrarsi sulla sovrapposizione degli intervalli di confidenza piuttosto che sulla variazione dell'entità delle stime (si arriva così a intervalli di confidenza sovrapposti tra studi controllati e randomizzati e studi osservazionali in oltre il 90% dei casi).<sup>8,9</sup>

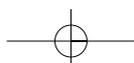
### Sommario

- 2 Tossina botulinica: usare con cautela
- 3 Il pericolo dei farmaci che mantenendo il nome cambiano la composizione
- 5 FANS, inibitori di pompa e benzodiazepine: le ultime nuove
- 6 Anziani e warfarin: una convivenza possibile
- 7 Non solo con il sovradosaggio i rischi del paracetamolo

### Le conclusioni divergenti

Ma non è sempre così e ci sono alcuni casi rilevanti in cui studi controllati e randomizzati e studi osservazionali arrivano a conclusioni divergenti e in tal caso vi è la necessità di esaminare gli studi in modo più ravvicinato per capire quali sono i principali limiti. Un esempio è quello della terapia ormonale sostitutiva nelle donne in menopausa raccomandata negli anni 2000 sulla base di prove provenienti da studi osservazio-

>> segue a pagina 8





# Gli effetti indesiderati della tossina botulinica

Le indicazioni all'uso della tossina botulinica sono stringenti e vanno rispettate per non incorrere in effetti indesiderati anche gravi

## Che cos'è la tossina botulinica

*Clostridium botulinum*, batterio Gram positivo anaerobio, produce sette diversi sierotipi di tossina, denominati con le lettere dell'alfabeto che vanno dalla A alla G.

Nella pratica clinica vengono utilizzate (tabella 1) le tossine A (*Botox*<sup>®</sup>, *Vistabex*<sup>®</sup>, *Dysport*<sup>®</sup>) e B (*Neurobloc*<sup>®</sup>). Questi farmaci contengono un complesso costituito da tossina vera e propria e da una frazione proteica non tossica necessaria per mantenere stabile il preparato. L'azione della tossina botulinica si esercita sulla giunzione neuromuscolare. Nella sinapsi integra le vescicole contenenti acetilcolina si fondono alla membrana presinaptica mediante l'azione di un complesso proteico denominato SNARE. Questo processo di fusione consente la successiva liberazione di acetilcolina nello spazio intersinaptico e la conseguente attivazione della fibra muscolare.

La forma attiva della tossina è costituita da una catena pesante (catena H) di 100 Kda e una catena leggera (catena L) di 50 Kda, unite tra loro da un ponte disolfuro. Iniettata in prossimità della giunzione neuromuscolare, la tossina si lega con alta affinità a una proteina vescicolare, la SV2 e poi penetra all'interno della cellula attraverso un meccanismo di endocitosi. All'interno del citoplasma del terminale presinaptico la catena L svolge la sua azione proteolitica sul complesso SNARE implicato nel

Tabella 1 - Preparati in commercio e indicazioni

Tossina	Preparato	Indicazione	Uso
TOX A	Botox <sup>®</sup>	Blefarospasmo, spasmo emifacciale, distonie focali associate, distonia cervicale, spasticità, iperidrosi	uso ospedaliero
	Dysport <sup>®</sup>	Blefarospasmo, spasmo emifacciale, distonie focali associate, distonia cervicale, spasticità	uso ospedaliero
	Vistabex <sup>®</sup>	Rughe glabellari	uso ambulatoriale
TOX B	Neurobloc <sup>®</sup>	Distonia cervicale	uso ospedaliero

processo di fusione delle vescicole sinaptiche alla membrana cellulare e nel successivo rilascio di acetilcolina. I diversi sierotipi di tossina agiscono su proteine diverse del complesso SNARE, bloccandolo in maniera irreversibile. Il risultato dell'azione della tossina è il blocco delle sinapsi colinergiche con conseguente denervazione muscolare o ghiandolare. E' necessario un periodo di circa tre mesi perché la cellula nervosa sintetizzi nuovamente e trasporti le proteine del complesso SNARE al terminale presinaptico; trascorso questo intervallo di tempo la sinapsi riprenderà a funzionare con le sue caratteristiche originarie.

Nel 1989 l'FDA ha approvato l'impiego della tossina botulinica di tipo A nella cura dello strabismo e del blefarospasmo. Successivamente, l'impiego della tossina è stato esteso ad altre indicazioni, in particolare allo spasmo emifacciale, alle distonie focali e all'iperidrosi localizzata. Dal 2004, in Italia, è autorizzato l'uso della tossina botulinica A per il trattamento delle rughe glabellari (tabella 1).

I flaconi di tossina botulinica vanno conservati in frigorifero secondo le modalità consigliate dalle aziende produttrici; devono essere ricostituiti con soluzione fisiologica e vanno utilizzati entro poche ore (4-5 ore). Per le rughe e l'iperidrosi si eseguono iniezioni intradermiche. Il farmaco va diluito in soluzione fisiologica, tenendo presente che diluizioni elevate possono

favorire una maggiore diffusione del farmaco con rischio di maggiori effetti indesiderati e coinvolgimento di muscoli contigui a quelli trattati. L'impiego della tossina botulinica in dermatologia estetica richiede una buona conoscenza dell'anatomia e della fisiologia della muscolatura facciale, necessaria per evitare il rischio di inestetismi.

## Precauzioni ed effetti indesiderati

E' sconsigliabile effettuare trattamenti con tossina botulinica in soggetti affetti da patologia muscolare (anche se questa non è una controindicazione assoluta). Dovendosi eseguire numerose iniezioni, è preferibile non trattare pazienti in terapia con anticoagulanti. Non vi sono studi sull'uso della tossina in gravidanza e durante l'allattamento.

Nel trattamento dell'iperidrosi a livello palmare si può osservare una transitoria riduzione della forza di prensione. Vi sono occasionali segnalazioni di transitoria astenia generalizzata e disturbi dell'accomodazione in seguito a trattamenti con tossina botulinica a dosaggi elevati (300 U Botox<sup>®</sup>, 1.050 U Dysport<sup>®</sup>).

Va considerato che la tossina può essere impiegata per i trattamenti estetici solo per le rughe glabellari, ossia quelle verticali che si formano tra le sopracciglia "negli adulti di età superiore ai 65 anni, quando la gravità di tali rughe abbia un importante impatto psicologico per il paziente". Al di fuori di questa circostanza, l'uso della tossina per fini estetici, in particolare in siti di iniezione

**“ Diluizioni elevate del farmaco favoriscono una maggior diffusione con rischio aumentato di effetti indesiderati ”**



particolarmente delicati come le rughe intorno agli occhi, sulla fronte, intorno alle labbra e nel collo, è "off label" e può esporre i pazienti a seri rischi. Per esempio la somministrazione della tossina botulinica in zone attorno alla bocca può compromettere la funzione dei muscoli della masticazione e creare disturbi del linguaggio.

Il problema, come si è detto, è che la tossina si diffonde dai muscoli bersaglio

ad altri gruppi muscolari e ciò può comportare reazioni avverse come ptosi palpebrale, paralisi facciale focale, parestesie e formicolii, astenia, debolezza muscolare, disfagia, disturbi visivi.

Secondo un rapporto dell'Agenzia Italiana del Farmaco sono oltre trenta i pazienti che hanno lamentato reazioni avverse dopo il trattamento delle rughe glabellari con la tossina botulinica.

**Luigi Naldi**

USC Dermatologia, Ospedali Riuniti,  
Centro Studi GISED, Bergamo

#### Bibliografia

Clin Dermatol 2004;22:66-75. **CDI** □□□  
Dermatol Surg 2003;29:549-56. **CDI** □□□  
Curr Med Res Opin 2004;20:981-90. **CDI NS**  
Plast Reconstr Surg 1994;94:94-9. **CDI NS**  
J Am Acad Dermatol 1996;35:569-72. **CDI**  
□□□  
Neurology 2009;72:1095-9. **CDI** □□□

## Never say never: non c'è limite alla confusione

La possibilità di mantenere il nome di un brand e cambiare la composizione di un farmaco facilita la comparsa di reazioni avverse e non aiuta il cittadino

**L**a scelta di cambiare la composizione dei farmaci lasciando il vecchio nome commerciale è una cattiva abitudine, purtroppo in voga non solo in Italia. Che le aziende farmaceutiche tengano al vecchio nome, che consente di continuare la promozione evitando la difficoltà del cambio di nome è comprensibile, ma non accettabile. Meno lo è l'atteggiamento delle agenzie regolatorie che si piegano a queste esigenze a scapito della chiarezza dell'informazione, sia verso i medici sia verso i consumatori.

Un esempio eclatante è stato il mantenimento del nome *Lasonil*<sup>®</sup> (marzo 2003) per il prodotto modificato che, invece di un eparinoide, contiene il ketoprofene (*FOCUS* novembre 2003). L'aggiunta della sigla C.M. (composizione modificata) è stata tolta qualche anno dopo. Nel periodo del cambio di composizione ci sono stati numerosi pazienti, allergici al ketoprofene (e che sapevano di poter utilizzare il vecchio *Lasonil*<sup>®</sup> che non lo conteneva) arrivati in Pronto soccorso con reazioni allergiche anche importanti. D'altra parte né i medici né i consumatori erano stati avvisati del cambio di composizione. Come se non bastasse ad aumentare la confusione generale ora il *Lasonil*<sup>®</sup> non

è più OTC, ma soggetto a ricetta, perché è stato associato a gravi reazioni da fotosensibilizzazione.

Un altro esempio è quello dell'*Alka-Seltzer*<sup>®</sup>, classe 1931, che era composta da acido acetilsalicilico più bicarbonato più acido citrico e pubblicizzata per il trattamento del "mal di testa ac-

compagnato da pesantezza di stomaco", indicazione che è stata tolta per gli effetti gastrici dell'acido acetilsalicilico. Nel 2010 è stato ritirato dal commercio, per poi tornare con una nuova identità (e stessi principi attivi), *Alkaeffer*<sup>®</sup>, mentre il nome *Alka-Seltzer Antiacido*<sup>®</sup> ha rimpiazzato il nome

### FARMACO, COSA C'È NEL TUO NOME

I numerosi casi di brand che non contengono più i principi attivi con cui erano nati, o cambiano addirittura area terapeutica e indicazioni, rispondono a una logica che risulta incomprensibile dal punto di vista terapeutico, ma che è ferrea sul piano commerciale.

La marca di un prodotto, nell'attuale complessità dei mercati, contiene molto di più del semplice nome, o anche del marchio, inteso come insieme dei caratteri distintivi che può essere registrato. La marca, per gli strateghi del marketing, è una specifica relazione istituita in un dato mercato tra una determinata domanda, una determinata offerta e una determinata concorrenza. Tutte le "determinazioni" indicate dalla definizione possono variare nel tempo, e quindi il marchio racchiude una storia, rappresenta un valore contabilizzato in bilancio e possiede perciò una sua autonomia rispetto al prodotto stesso a cui si applica.

Il guaio è che i farmaci di nomi ne hanno due, quello chimico e quello commerciale, e ciò rivela la loro natura di arlecchini, servi di due padroni. Lo dimostrano anche le polemiche che stanno accompagnando le nuove norme sulla prescrizione per principio attivo, e ancora prima quelle sulla sostituibilità.

I farmaci sono oggetti tecnologici complessi che appartengono a due mondi, quello della medicina e quello del mercato, con linguaggi, regole e scopi diversi. In questo dualismo e ambiguità i rapporti di potere tra i diversi protagonisti che agiscono sulla scena – ricercatori, industriali, regolatori, esperti di marketing, medici, farmacisti, consumatori e molti altri ancora – si giocano anche attraverso la facoltà di attribuire i nomi (una potestà divina, secondo gli antichi), e di scegliere o imporre quali usare nelle diverse circostanze.

L'industria si comporta coerentemente con le proprie finalità. E' curioso invece che molti medici non colgano come la prescrizione per principio attivo esalti il contenuto professionale e si arrampichino sui vetri per affermare il contrario. E che gli enti regolatori non sappiano imporre le norme che più tutelano malati e consumatori.

**Roberto Satolli**  
Zadig



della specialità medicinale *Rennie*<sup>®</sup> (antiacido orosolubile a base di sali di carbonato).

Un altro cambio di composizione è stato necessario nel caso dei lassativi a base di fenolftaleina, vietata a causa di gravi reazioni avverse, che ora contengono bisacodile o sodio picosolfato (*Verecolene C.M.*<sup>®</sup>, *Confetto Falqui C.M.*<sup>®</sup>, *Euchessina C.M.*<sup>®</sup>).

Anche *Zerinol*<sup>®</sup> è stato per lungo tempo *Zerinol C.M.*<sup>®</sup>, in quanto la norefedrina, con effetti anoressizzanti e cardiovascolari, è stata sostituita dalla clorfenamina. Così *Reparil C.M.*<sup>®</sup>, *Edeven C.M.*<sup>®</sup> ed *Essaven gel C.M.*<sup>®</sup> non contengono più eparina, mantenendo escina, dietilamina salicilato o fosfatidilcolina, ma senza modificare l'obiettivo terapeutico.

### Stesso nome, diverso cognome

Un altro esempio è dato dalla serie di specialità *Maalox*<sup>®</sup>, *Maalox TC*<sup>®</sup> e *Maalox Plus*<sup>®</sup>, che differiscono nella quantità degli antiacidi inclusi e nella presenza di simeticone. Ma l'ultimo arrivato è il *Maalox Reflusso*<sup>®</sup>, un inibitore di pompa (pantoprazolo), e ciò comporta da parte del farmacista la delucidazione sulle modalità d'uso, di interruzione della terapia e sulle interazioni.

E poi c'è il caso del produttore di *Buscopan*<sup>®</sup>, noto antispastico, che ha lanciato sul mercato degli OTC il *Buscopan Antiacido*<sup>®</sup>, a base di sola ranitidina. E in questo caso siamo passati addirittura da uno spasmolitico a un antiulcera.

La domanda viene spontanea: bisogna sopportare in silenzio questo atteggiamento

di confusione e di disinformazione? Un esempio virtuoso ci viene dagli Stati Uniti. Nel 2010 si sono verificati 5 gravi errori terapeutici a causa di un fraintendimento sull'uso di *Maalox Total Relief*<sup>®</sup>, antidiarroeico a base di bismuto salicilato, da parte di pazienti che invece pensavano di assumere il tradizionale *Maalox*<sup>®</sup> che ha una confezione praticamente identica. Per questo motivo l'FDA ha pubblicato una *postmarket drug safety communication*, imponendo al produttore l'esclusione di *Maalox*<sup>®</sup> dal nome della specialità a base di bismuto salicilato. Questo atteggiamento, molto corretto, può essere un suggerimento per le agenzie regolatorie europee.

**Anna Coggiola Pittoni, Lara Magro**  
Servizio di Farmacologia, AOUI - Verona



### Anticoagulanti e sanguinamenti gravi

#### Che cosa succede

Agli inizi di novembre la Food and Drug Administration ha valutato nuove informazioni riguardo al rischio di sanguinamenti gravi associati all'uso degli anticoagulanti dabigatran e warfarin. I risultati degli studi e dei dati amministrativi in possesso dell'FDA indicano che i tassi di sanguinamento associati all'uso ex novo dei due farmaci sono sovrapponibili e ciò conferma i dati derivati dai grandi trial condotti a oggi.

#### Qual è il problema?

L'introduzione in terapia di un nuovo anticoagulante come il dabigatran richiede un'attenta sorveglianza degli effetti avversi e in particolare occorre valutare se la frequenza e la gravità dei sanguinamenti è in linea con quella dell'ormai collaudato warfarin o superiore.

Dopo la nuova valutazione non sono comunque state cambiate le raccomandazioni riguardo all'uso di dabigatran, non essendo emerse nuove prove.

#### Conclusioni

I medici devono attenersi ai dosaggi

indicati nella scheda tecnica, soprattutto nei pazienti che hanno un'insufficienza renale, per ridurre il rischio di sanguinamento.

Anche l'interruzione della terapia per la comparsa di sanguinamenti minori va considerata sempre dal medico sulla base del rapporto rischio beneficio specie nei pazienti con fibrillazione atriale o ad alto rischio di ictus ischemico.

*FDA Drug Safety Communication, novembre 2012, www.fda.org*



### Colliri e spray a portata di bambino

#### Che cosa succede

I bambini piccoli possono ingerire accidentalmente colliri astringenti usati per gli occhi rossi e il contenuto di spray decongestionanti nasali. Tutti farmaci da banco.

L'allerta viene dalla Food and Drug Administration che ha pubblicato una Drug Safety Communication dopo la segnalazione di alcuni casi nel database nazionale delle reazioni avverse.

#### Qual è il problema?

I colliri e gli spray intranasali da ban-

co finiti nelle mani dei bambini contenevano tetraidrozolina, ossimetazolina o nafazolina e sono stati usati per lo più da piccoli sotto i quattro anni di età.

Nonostante non siano stati segnalati casi mortali, tutti i bambini hanno avuto reazioni avverse, in molti casi tanto gravi da portare al ricovero ospedaliero.

Tra le reazioni riferite si segnalano: nausea, vomito, letargia, tachicardia, bradipnea, bradicardia, ipotensione, ipertensione, sedazione, sonnolenza, midriasi, stupor, ipotermia, fino addirittura al coma.

La dose che ha causato questi sintomi era spesso minima (1-2 ml).

#### Conclusioni

Oltre al fatto che gli spray nasali decongestionanti non vanno usati nei bambini, occorre avere cura nel riporli in luoghi dove non siano raggiungibili facilmente (armadietto dei medicinali chiuso a chiave). Le boccette di collirio non hanno tra l'altro chiusure di sicurezza per impedire che un bambino possa aprirle e questo aumenta il rischio dell'ingestione.

*FDA Drug Safety Communication, ottobre 2012, www.fda.org*



## Meno FANS dopo un infarto

L'uso di un antinfiammatorio non steroideo dopo un infarto aumenta il rischio coronarico sia nel breve (entro l'anno successivo) sia nel lungo periodo (a cinque anni dal primo evento). Nel 2007 l'American Heart Association aveva già preso posizione al riguardo scoraggiando l'uso dei FANS nei pazienti con una malattia cardiovascolare stabilizzata.

Uno studio danese<sup>1</sup> ha identificato tutti i pazienti di oltre 30 anni ricoverati per un primo episodio infartuale tra il 1997 e il 2009 nel paese scandinavo e presenti nella banca dati clinica nazionale, incrociando i loro dati clinici negli anni successivi al ricovero con l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei.

Gli esiti valutati erano la mortalità e un esito composito di morte coronarica e infarto miocardico non fatale a un anno e fino a 5 anni dopo il primo infarto.

Su un totale di 99.187 pazienti inclusi nello studio, il 44% aveva fatto uso di FANS dopo un infarto. Sono state registrate 36.747 morti e 28.693 morti coronariche o infarti non fatali durante i cinque anni di follow up. L'uso di qualunque FANS negli anni successivi all'infarto si associava in maniera persistente a un aumento della mortalità (hazard ratio a un anno 1,59, limiti di confidenza al 95% da 1,49 a 1,69; hazard ratio a 5 anni 1,63, limiti di confidenza al 95% da 1,52 a 1,74) e dell'esito composito mortalità coronarica/nuovo infarto non fatale (hazard ratio a un anno 1,30, limiti di confidenza al 95% da 1,22 a 1,39; hazard ratio a 5 anni 1,41, limiti di confidenza al 95% da 1,28 a 1,55).

Secondo gli autori, sulla base dei dati del loro studio, occorre cautela nell'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei nei pazienti che hanno avuto un infarto. Considerando anche che molti di questi sono farmaci da banco, bisogna informare il paziente su questo rischio (vedi anche *Focus* n. 68, gennaio 2012, pagina 4).

1. *Circulation* 2012;126:1955-63. CDI □□□



## Benzodiazepine e demenza

Potrebbe esserci un'associazione tra uso di benzodiazepine e rischio di demenza. Alcuni geriatri e neurologi britannici hanno aggiunto i loro dati ad altri già pubblicati in letteratura al riguardo. In Galles è stato condotto uno studio prospettico di coorte<sup>1</sup> che ha seguito nel tempo 1.634 uomini, nati tra il 1920 e il 1939, visti per la prima volta tra il 1979 e il 1983 a un'età variabile tra i 45 e i 64 anni e successivamente riesaminati in quattro occasioni: 1983-1988, 1989-1991, 1993-1995 e 2002-2004. Di ciascuno venivano registrate tutte le terapie fatte e a partire dal terzo controllo venivano somministrati alcuni test per valutare la presenza o meno di demenza.

L'analisi finale è stata condotta su 1.134 uomini dei quali erano a disposizione tutti i dati per tutti i controlli. Di questi soggetti 103 (il 9,1% del totale) faceva uso regolare di benzodiazepine ad almeno uno dei controlli eseguiti. I soggetti in terapia con benzodiazepine avevano un'incidenza maggiore di demenza (odds ratio 3,50, limiti di confidenza al 95%

“  
**IL LEGAME TRA  
 BENZODIAZEPINE  
 E DEMENZA:  
 RAPPORTO CAUSALE  
 O BIOMARCATORE?**  
 ”

da 1,57 a 7,79,  $p=0,002$ ), dato questo che veniva confermato anche dopo la correzione per vari fattori di confondimento.

L'associazione era più forte per i soggetti che erano stati esposti alle benzodiazepine nelle prime fasi della ricerca, mentre era più debole in quelli che avevano fatto uso dei farmaci solo recentemente. Ciononostante non è stato possibile dimostrare un effetto dose-risposta riguardo all'uso di benzodiazepine nel tempo e l'insorgenza di demenza. Questo dato farebbe pensare che l'effetto negativo sia legato solo a un certo sottogruppo di soggetti invece che a tutti indistintamente.

Resta comunque poco chiaro se le benzodiazepine siano una causa iatrogena di demenza o se siano semplicemente un biomarcatore per il rischio di demenza.

Secondo gli autori, nell'attesa di ulteriori conferme o smentite, occorre cautela nella prescrizione di benzodiazepine nei soggetti di media età e anziani. Visto il largo uso che si fa di questi farmaci in questa fascia d'età sarebbe importante avere ulteriori dati per chiarire il legame.

1. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:869-73. CDI □□□



## Inibitori di pompa e osteoporosi

L'associazione tra inibitori di pompa protonica e aumentato rischio di fratture (vedi anche la notizia al riguardo del 3 marzo 2012 nel sito [farmacovigilanza.eu](http://farmacovigilanza.eu)) resta dubbia.

Un gruppo di ricercatori canadesi ha cercato di affrontare il tema focalizzando l'attenzione non sulle fratture ma sui fattori che possono facilitarle e in particolar modo l'osteoporosi, partendo dall'ipotesi che gli inibitori di pompa protonica possano accelerare la perdita di massa ossea con l'età e di conseguenza rendere le ossa più fragili e facili alle fratture.<sup>1</sup>

Per fare questo sono stati usati i dati del Canadian Multicentre Osteoporosis Study su 8.340 soggetti che erano stati sottoposti a una mineralometria ossea all'ingresso nello studio e per il 55% dei quali si aveva anche una nuova mineralometria a distanza di 10 anni. Di ciascun partecipante erano anche noti i trattamenti in corso.

Dopo l'aggiustamento per diversi fattori di confondimento, l'uso di inibitori della pompa protonica si associava a una densità minerale ossea al femore inferiore, all'inizio dello studio, rispetto ai soggetti che non facevano uso di questi farmaci. Se però si analizzavano i dati a distanza di 5 e di 10 anni tale differenza scompariva, per cui l'uso di inibitori della pompa non sembrava associarsi a una perdita ossea.

La discrepanza tra i dati emersi (minore densità ossea all'inizio dello studio per gli utilizzatori di inibitori di pompa protonica, nessuna differenza ulteriore però negli anni successivi) può avere molte spiegazioni. Può darsi per esempio che ci sia un bias di selezione per cui gli utilizzatori di inibitori di pompa abbiano differenze significative rispetto ai non utilizzatori, può darsi che ci siano fattori di confondimento che non sono stati considerati, così come può darsi invece che l'associazione tra inibitori di pompa e perdita ossea ci sia ma che l'effetto si abbia precocemente e non con il procedere della terapia, oppure ancora che l'alto numero di drop out (45% dei soggetti) abbia influenzato negativamente il dato a 5 e a 10 anni.

1. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1361-9. CDI ■■■



## Rubrica Farmaci & Anziani

a cura di **Luca Pellizzari**,  
III Geriatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

### Warfarin e anziani: un binomio difficile

L'incidenza della fibrillazione atriale aumenta all'aumentare dell'età dei pazienti.

La terapia anticoagulante orale con inibitori della vitamina K, quale il warfarin, riduce il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale, anche anziani.<sup>1,2</sup> Il range di normalità dell'INR (International Normalized Ratio) nella fibrillazione atriale è tra 2 e 3.<sup>3</sup> Valori di INR <2 sono associati a un aumentato rischio di tromboembolismo<sup>4</sup> e valori >4 sono associati a un aumentato rischio di emorragie maggiori.<sup>5</sup> Purtroppo, nella pratica clinica quotidiana mantenere valori di INR tra 2 e 3 è difficile.

Spesso i pazienti anziani vengono sottotrattati con questi farmaci soprattutto per l'aumentato rischio emorragico correlato all'età.<sup>2</sup> I medici sono restii a consigliare il warfarin nei pazienti anziani con fibrillazione atriale,<sup>6</sup> nonostante vi sia una maggiore evidenza di beneficio in questi pazienti rispetto ai giovani.<sup>6,7</sup> Va tuttavia rimarcato che in un recente studio è stato evidenziato che circa il 33% delle ospedalizzazioni da reazioni avverse a farmaci negli anziani, prevalentemente di tipo emorragico, è dovuta al warfarin e il 13% a farmaci antiaggreganti piastrinici, con gravi rischi per i pazienti e costi per la società.<sup>8</sup>

È indispensabile una corretta valutazione dei fattori di rischio. L'anamnesi positiva per sanguinamenti o cadute e un tumore in fase attiva sono fattori di rischio indipendenti per sanguinamento nei pazienti in terapia con inibitori della vitamina K.<sup>9</sup>

Anche il deterioramento cognitivo, frequente nei pazienti anziani con fibrillazione atriale, è associato a una terapia anticoagulante con inibitori della vitamina K meno ottimale e di conseguenza a maggior rischio di sanguinamenti o di eventi vascolari.<sup>10</sup> Altri problemi sono la polifarmacoterapia nell'anziano e le numerose interazioni che il warfarin ha con farmaci o cibi,<sup>11</sup> che dovrebbero obbligare il medico a conoscerle per poterle evitare o comunque monitorare in maniera più attenta.

Molti dei fattori di rischio per ictus sono anche predittivi del ri-

schio emorragico, ma il rischio di ictus di solito supera quello di emorragie maggiori, inoltre il 70% degli ictus in corso di fibrillazione atriale sono fatali o lasciano deficit residui (disabilità), mentre le emorragie maggiori sono meno spesso fatali e portano meno spesso a disabilità.<sup>12</sup>

Studi controllati e randomizzati con inibitori della vitamina K in pazienti con fibrillazione atriale hanno mostrato una riduzione significativa degli eventi ischemici cardiovascolari e di ictus, con solo un leggero aumento di sanguinamenti gravi, con un evidente effetto netto positivo degli inibitori della vitamina K negli anziani rispetto all'acido acetilsalicilico.

In contrasto, l'effetto benefico della terapia antiaggregante nell'ictus ischemico sembra diminuire con l'età e non è più evidente dai 77 anni in su.<sup>1</sup>

In conclusione l'età<sup>9</sup> e il rischio di cadute nella popolazione anziana<sup>13</sup> non devono essere considerati una controindicazione per iniziare una terapia con warfarin.

**Luca Pellizzari**

#### Bibliografia

1. Eur Heart J 2010;31:2369-429. **CDI** □□□
2. J Int Med 2012;271:15-24. **CDI** ■■■■
3. Chest 2004;126:204S-33S. **CDI** □□□
4. Lancet 1996;348:633-8. **CDI** □□□
5. N Engl J Med 2001;345:1444-51. **CDI** ■■■■
6. Age Ageing 2011;40:675-83. **CDI** □□□
7. Ann Intern Med 2009;151:297-305. **CDI** ■■■■
8. N Eng J Med 2011;365:2002-12. **CDI** □□□
9. Circulation 2011;124:824-9. **CDI** □□□
10. Circulation 2010;3:277-83. **CDI** ■■■■
11. Arch Intern Med 2005;165:1095-106. **CDI** □□□
12. Can J Cardiol 2012;125-36. **CDI** □□□
13. Am Heart J 2011;161:241-6. **CDI** □□□

# WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

Iscrivetevi nel sito alla newsletter quindicinale  
per essere sempre aggiornati  
con le notizie di farmacovigilanza dalla letteratura  
e dalle agenzie regolatorie



## Il danno epatico di Clara

Per motivi di privacy i *case report* sono scritti in modo da non rendere identificabile il paziente

Clara è una casalinga di 70 anni, amante del giardinaggio e della buona cucina. Assume regolarmente amlodipina, ramipril, acido acetilsalicilico, simvastatina a causa di un'ipertensione arteriosa e dislipidemia insieme a spondiloartrosi e discopatie del rachide lombosacrale. La donna ha una tiroidite autoimmune eutiroidea ed è stata sottoposta a una colecistectomia a seguito di una "colecistite calcolosa".

Nell'ottobre 2011 Clara si presenta nell'ambulatorio del medico di famiglia lamentando una sciatalgia sinistra. Il medico le consiglia un breve ciclo di corticosteroidi associato a tiocolchicoside (terapia già sperimentata in passato con beneficio). Clara di propria iniziativa e a insaputa del medico aggiunge anche il paracetamolo. La terapia antalgica sembra avere successo: il quadro algico è sensibilmente ridotto, ma Clara riferisce un'astenia ingravescente. L'unico dato obiettivo di rilievo è un'epatomegalia lievemente dolente alla palpazione.

In accordo con la paziente il medico richiede alcuni esami ematochimici, grazie ai quali viene evidenziata un'alterazione degli indici di citolisi (AST, ALT e gammaGT: 3 volte i valori normali) oltre alla conferma della nota tiroidite, pur essendo la funzione tiroidea sempre nella norma. Dai dati a disposizione non emergono alterazioni pregresse delle transaminasi, della gammaGT e delle CPK. Per una maggiore definizione diagnostica il medico richiede ulteriori accertamenti: marcatori dell'epatite, ecografia del fegato e autoanticorpi, dato che la donna ha una tiroidite autoimmune. Tutti gli esami risultano nella norma, tranne gli indici di epatocitolisi, sempre alterati seppure lievemente ridotti. L'ecografia del fegato rileva solo una lieve steatosi. Durante uno dei colloqui avuti in occasione delle visite di controllo, Clara riferisce al medico, anche se con un po' di reticenza, l'assunzione di "qualche compressa" di paracetamolo. Alla fine, dopo un po' di domande mirate, il medico accerta l'assunzione di 3 compresse da 1 grammo di paracetamolo al giorno per circa una settimana. Il medico esclude altri fattori di danno esotossico, per esempio l'assunzione di alcolici, e nel sospetto di un danno epatico da paracetamolo concorda con la paziente una terapia a base di acetilcisteina (trattamento della tossicità da paracetamolo) e un monitoraggio della funzione epatica.

Il quadro clinico di Clara nei giorni successivi migliora progressivamente e i controlli ematici evidenziano una sensibile riduzione dei valori delle transaminasi fino alla loro completa normalizzazione dopo circa 40 giorni dalla sospensione dell'uso del paracetamolo.

### Non solo sovradosaggio

Il paracetamolo, presente in varie specialità medicinali da solo o in associazione, è un farmaco analgesico e antipiretico ampiamente utilizzato. Esso è dotato di una spiccata attività inibitoria sulla COX3 cerebrale; al contrario la sua azione sulle COX1 e COX2 periferiche è ridotta e clinicamente non significativa. Recentemente, inoltre, un gruppo di ricercatori ha identificato nella proteina TRPA1 la molecola chiave per attivare la sua efficacia antidolorifica.<sup>1</sup>

Tra gli effetti indesiderati più importanti causati dal paracetamolo sono descritte le patologie epatobiliari quali compromissione della funzionalità epatica, epatite, insufficienza epatica dose-dipendente fino alla necrosi epatica potenzialmente fatale.<sup>2</sup>

Il meccanismo attraverso il quale il paracetamolo induce epatotossicità è molto complesso. Esso può coinvolgere la formazione del metabolita reattivo N-acetil-benzochinone imina (NAPQI) e di ossigeno reattivo, la deplezione delle riserve di glutathione (GSH), il danno mitocondriale negli epatociti, tutti fattori che portano alla necrosi cellulare.<sup>3</sup>

Ogni anno negli Stati Uniti si registrano 56.000 accessi in Pronto soccorso, 26.000 ospedalizzazioni e circa 450 casi di morte associati a un sovradosaggio di paracetamolo, che tra l'8 e il 26% dei casi è ritenuto accidentale.<sup>4</sup> Casi di epatotossicità dovuti non solo a sovradosaggio intenzionale o accidentale, ma anche a dosi terapeutiche sono comunque riportati in letteratura.<sup>5</sup> Tra l'altro l'osservazione che il paracetamolo sia epatotossico anche a dosi terapeutiche era stata sollevata anche da un nostro lettore, che qui ringraziamo, dopo aver letto un articolo, sempre inerente a questo farmaco, su *Focus* di gennaio di quest'anno.

In Italia fino a qualche anno fa la dose terapeutica massima

raccomandata di paracetamolo era di 4 g/die. Nel gennaio 2010 l'Agenzia Italiana del Farmaco ha ritenuto necessario ridurre la posologia massima di paracetamolo (da solo o in associazione) negli adulti portandola a 3 g per uso orale e a 4 g per via rettale.<sup>6</sup> A oggi negli Stati Uniti la dose massima consentita nell'adulto per via orale è ancora di 4 grammi.

Al 31 agosto 2012 la Rete nazionale di farmacovigilanza conteneva 108 casi in cui il paracetamolo era associato a patologie epatobiliari e in 51 casi era l'unico farmaco sospetto.

Come nel caso di Clara, spesso accade che i pazienti prendano autonomamente l'iniziativa di cominciare un trattamento farmacologico per risolvere un malessere dimenticando che prima di assumere qualsiasi farmaco è molto importante chiedere informazioni al proprio medico o al farmacista (farmaci senza ricetta). Essi indicheranno il corretto utilizzo del farmaco considerando anche le possibili interazioni (con altri farmaci, cibi, bevande o prodotti di origine naturale), i possibili effetti indesiderati e le eventuali patologie concomitanti del paziente.

**Dante Angelo Frignati<sup>1</sup>, Ermelinda Viola<sup>2</sup>, Elena Arzenton<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Medico di medicina generale, Castiglione d'Adda-Bertonico (Lodi)

<sup>2</sup> Servizio di Farmacologia, AOUI di Verona

#### Bibliografia

1. *Nature* 2011;2:551. **CDI** □□□
2. Scheda tecnica Sanipirina<sup>®</sup>
3. *Handb Exp Pharmacol* 2010;196:369-405. **CDI** □□□
4. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:398-405. **CDI** □□□
5. *Clin Therapeut* 2006;28:755-60. **CDI** □□□
6. <http://www.agenziafarmaco.gov.it>



&gt;&gt; segue da pagina 1

nali. Nel 2002 i risultati di uno studio controllato e randomizzato condotto su oltre 16.000 donne in menopausa randomizzate a ricevere la terapia ormonale o il placebo ha cambiato la pratica clinica.<sup>10</sup> Lo studio dimostrava un aumento di rischio di cardiopatie coronariche, tumore della mammella, tromboembolismo venoso e ictus per le donne trattate. I motivi della discrepanza possono essere ricondotti da un lato a fattori confondenti di cui non si è tenuto conto in fase di analisi degli studi osservazionali (attività fisica, fumo, scolarizzazione, reddito) ritenuti correlati all'esito da osservare. Un ulteriore motivo che ha generato la discrepanza nei risultati per le coronaropatie è costituito dall'analisi del tempo di esposizione alla terapia ormonale. Infatti, negli studi controllati e randomizzati il rischio di coronaropatie sembra essere più elevato durante il primo anno di trattamento per poi ridursi successivamente. Negli studi osservazionali non si è tenuto conto del fatto che le donne considerate in trattamento avevano iniziato la terapia in passato e quindi, quando sono entrate nello studio, erano già in un periodo di minor rischio di coronaropatia da terapia ormonale. Quando i dati degli studi osservazionali sono aggiustati per il tempo di esposizione le stime di rischio per le coronaropatie ottenute da studi controllati e randomizzati e studi osservazionali diventano simili.<sup>11</sup>

Un caso diverso chiarisce invece come i risultati provenienti dagli studi osservazionali possano aggiungere informazioni rilevanti per confermare le prove provenienti da studi controllati e randomizzati: è il caso del rischio cardiovascolare da FANS. Le prove che si basano su studi controllati e randomizzati sono costituite da pochi casi di eventi cardiovascolari e sono relative solo ad alcuni FANS e a popolazioni di pazienti selezionati. Una revisione sistematica condotta utilizzando solo studi osservazionali fornisce un profilo completo sui rischi cardiovascolari da FANS poiché viene incluso un ampio spettro di FANS somministrati a dosi diverse in una popolazione che è quella della pratica clinica. I risultati correlano strettamente con quelli provenienti dagli studi controllati e randomizzati, ma mettono anche in luce che non sembra esserci un minor rischio di eventi cardiovascolari per i FANS se usati a basse dosi.<sup>12</sup>

Appare evidente quindi che per una corretta interpretazione dei risultati provenienti da un qualunque tipo di studio è necessario effettuare una attenta valutazione della qualità e dei metodi per l'analisi dei dati. Va ricordato che se gli studi osservazionali sono soggetti a un maggior rischio di errore per via del confondimento residuo, è anche vero che esistono una serie di tecniche statistiche (*matching*, *propensity score*, aggiu-

stamento per i fattori di rischio) che, se applicate correttamente, permettono il controllo dei fattori di confondimento e quindi stime dei rischi più accurate.

Finora abbiamo discusso delle differenze (o della concordanza) dei risultati ottenuti tra diversi disegni di studio per un determinato intervento. Questo è possibile ovviamente quando abbiamo a disposizione più di uno studio controllato e randomizzato e più di uno studio osservazionale che provano a rispondere a un determinato quesito clinico; pertanto, *a posteriori* è possibile accorgersi delle differenze, rianalizzare i dati e fornire le interpretazioni più appropriate. Molto più complesso è il caso in cui si abbia a disposizione solo uno studio controllato e randomizzato o solo uno studio osservazionale sulla base del quale bisogna prendere una decisione; in questo caso rimane un livello inevitabile di incertezza dovuta alla mancanza di possibilità di confrontare i dati ottenuti in diverse popolazioni e con diversi disegni. Per limitare l'incertezza e prendere decisioni che possano essere supportate da prove valide è necessario andare verso la replicazione degli studi, rispondendo a un quesito clinico relativo alla sicurezza o efficacia dei trattamenti attraverso la conduzione di più di uno studio adottando, ove possibile, diversi disegni di studio.

*"Le opinioni espresse dall'autore sono personali e non riflettono necessariamente quelle dell'istituzione di appartenenza".*

#### Bibliografia

1. NEJM 2000;342:1887-92. **CDI NS**
2. N Engl J Med 2000;342:1878-86. **CDI NS**
3. JAMA 2001;285:437-43. **CDI NS**
4. Brit Med J 1998;317:1185-90. **CDI □□□**
5. Brit Med J 2011;343:d7020. **CDI □□□**
6. Brit Med J 1999;319:312.1. **CDI □□□**
7. N Engl J Med 2000;342:1907-9. **CDI NS**
8. Plos Med 2011;8:e1001026. **CDI □□□**
9. CMAJ 2006;174:635-41. **CDI □□□**
10. JAMA 2002;288:321-33. **CDI NS**
11. Lancet 2009;373:1233-5. **CDI □□□**
12. Plos Med 2011;10.1371/journal.pmed.1001098 **CDI NS**

**FOCUS farmacovigilanza** indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

- CDI □□□** assenza di conflitti d'interesse dichiarati  
**CDI ■□□** presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati  
**CDI ■■□** presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche  
**CDI ■■■■** presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)  
**CDI NS** non specificati

**Focus Farmacovigilanza** Anno XVIII - n. 73, novembre 2012  
 Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009  
 Proprietà di: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona e Università degli Studi di Verona

**Direttore responsabile:** Giampaolo Velo  
**Coordinatore scientifico:** Mauro Venegoni  
**Coordinatore editoriale:** Pietro Dri  
**Comitato di redazione coordinatore:** L. Magro<sup>5</sup>

C. Biagi<sup>2</sup>, A. Capuano<sup>1</sup>, A. Conforti<sup>5</sup>, R. Leone<sup>5</sup>, O. Leoni<sup>3</sup>, U. Moretti<sup>5</sup>, D. Motola<sup>2</sup>, AL. Rivolta<sup>2</sup>, G. Roberto<sup>2</sup>, F. Rossi<sup>1</sup>, R. Satolli<sup>6</sup>, S. Scotto<sup>3</sup>, L. Sportiello<sup>1</sup>, M. Tuccori<sup>4</sup>, A. Vannacci<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centro FV Campania, <sup>2</sup> Centro FV Emilia-Romagna, <sup>3</sup> Centro FV Lombardia, <sup>4</sup> Centro FV Toscana, <sup>5</sup> Centro FV Veneto, <sup>6</sup> Zadig

**Comitato di collaborazione scientifica**  
 E. Arzenton<sup>1</sup>, C. Barbui<sup>2</sup>, D. Busetto<sup>2</sup>, O. Codella<sup>2</sup>, F. Del Zotti<sup>3</sup>, P. D'Incau<sup>4</sup>, M. Donati<sup>1</sup>, M. Gangemi<sup>3</sup>, P. Minuz<sup>2</sup>, S. Opri<sup>1</sup>, L. Pellizzari<sup>2</sup>, E. Viola<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona,

<sup>2</sup> Medici universitari/ospedalieri, <sup>3</sup> Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta, <sup>4</sup> Farmacisti

**Editore:** Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano  
 tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it

**Sito internet:** [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)  
**Segreteria di redazione:** C. Acquani (Zadig)

**Grafica:** Giovanna Smiriglia - **Stampa:** Cierre Grafica Scarl, Verona  
**Redazione**

c/o Servizio di Farmacologia, AOUI di Verona, Reference Centre for Education and Communication within the WHO Program for International Drug Monitoring, Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona  
 tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876  
 e-mail: [focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it](mailto:focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it)  
 sito web: <http://www.sfm.univr.it>

La riproduzione dei contenuti di **FOCUS farmacovigilanza** è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.

Stampato su carta ecologica

ELEMENTAL  
 CHLORINE  
**FREE**  
 GUARANTEED