

# FOCUS

## *farmacovigilanza*



► n. 93 MARZO – APRILE 2016 ◀

## Sommario

### PRIMA PAGINA

Farmacovigilanza: scienza o burocrazia? ..... 2

### IL PUNTO

Epoetine biosimilari sotto la lente della sicurezza ..... 7

### RUBRICA FARMACI & ANZIANI

Metformina nell'anziano diabetico: gallina vecchia fa buon brodo ..... 9

### CASE REPORT

Scrivere è difficile per Bastiano ..... 12

### NOTIZIE DALLA LETTERATURA

Inibitori della dipeptidil-peptidasi e scompenso cardiaco ..... 14

Nessun caso di morte dopo una vaccinazione ..... 14

Farmaci anti TNF e ipertensione ..... 15

Cresce la polifarmacia nell'anziano ..... 15

Come ottimizzare la prescrizione di antibiotici? ..... 16

Prevenire la nefropatia da mezzo di contrasto ..... 16

I molti eventi avversi dei trattamenti per coronaropatia ..... 17

**Focus Farmacovigilanza** Anno XXII - n. 93, marzo-aprile 2016  
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

**Direttore responsabile:** Giampaolo Velo (UNIVR)

**Coordinatore scientifico:** Mauro Venegoni (Centro FV Lombardia)  
**Coordinatore editoriale:** Pietro Dri (Zadig)

**Centri promotori e finanziatori dell'iniziativa:**  
Centro FV Emilia-Romagna, Centro FV Lombardia, Centro FV Veneto

#### Comitato di redazione

**coordinatore:** L. Magro<sup>3</sup>

C. Biagi<sup>1</sup>, A. Cocci<sup>2</sup>, A. Conforti<sup>3</sup>, R. Leone<sup>3</sup>, O. Leoni<sup>2</sup>, U. Moretti<sup>3</sup>, D. Motola<sup>1</sup>, E. Sapigni<sup>1</sup>, R. Satolli<sup>6</sup>, M. Tuccori<sup>5</sup>, A. Vannacci<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centro FV Emilia-Romagna, <sup>2</sup> Centro FV Lombardia, <sup>3</sup> Centro FV Veneto, <sup>4</sup> Università di Firenze, <sup>5</sup> Università di Pisa, <sup>6</sup> Zadig

**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:** Tommaso Saita (Zadig)

#### Redazione

c/o Unità semplice organizzativa di Farmacologia, Reference Centre for Education and Communication within the WHO International Programme for Drug Monitoring, AOUI 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: <http://www.farmacovigilanza.eu>

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

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



## Farmacovigilanza: scienza o burocrazia?

Ivor Ralph Edwards<sup>1</sup> e Giampaolo Velo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Senior advisor Uppsala Monitoring Centre

<sup>2</sup> Già Professore ordinario di farmacologia, Università di Verona

### Di che cosa stiamo parlando?

Per iniziare vale la pena di considerare come viene usata la parola “burocrazia”. Secondo *Google definitions*, burocrazia ha quattro significati:

1. Sistema di governo nel quale la maggior parte delle decisioni importanti sono prese da funzionari di stato più che da rappresentanti eletti
2. Stato o organizzazione governata o gestita in maniera burocratica
3. I funzionari in una burocrazia, considerati come un gruppo o una gerarchia
4. Procedure amministrative eccessivamente complicate

La ragione di questo incipit è di sottolineare come la burocrazia riguardi l'amministrazione e miri ad assicurare che tutte le funzioni seguano regole definite. Un termine simile è *governance*. E' l'ultima definizione che ci ricorda come tali sistemi possano diventare troppo pesanti e vincolarci in regole dettagliate per ogni cosa, regole che possono non essere state decise con saggezza. In sintesi una procedura operativa standard (SoP) è uno dei set di regole che compongono la burocrazia e il suo scopo è che se uno la segue raggiungerà alla fine lo stesso risultato desiderato ogni volta. Se, tuttavia, il risultato è mal definito, nessuna dose di buona *governance* potrà assicurare il successo.

Allo stesso modo, la parola “scienza” è definita da *Google* come:

1. L'attività intellettuale e pratica che riguarda lo studio sistematico della struttura e del comportamento del mondo fisico e naturale attraverso l'osservazione e la sperimentazione
2. Un'area particolare della scienza
3. Un corpo di conoscenze organizzate in maniera sistematica su un particolare soggetto.

La parola “sistematica” è importante nella scienza e significa operare secondo un piano o una logica, soggetta a confermare o smentire una sperimentazione. Comprendere la scienza significa anche comprendere le sue relazioni e la sua struttura. L'essenza della scienza è il cambiamento, muovendosi dalle ipotesi alla sperimentazione, a nuove conoscenze attraverso l'induzione/deduzione e a nuove ipotesi. E' un processo iterativo che può non avere mai fine.

Una prospettiva semplicistica della burocrazia rispetto alla scienza, è che la prima funziona basandosi su regole con l'obiettivo di essere efficiente, con la rimozione degli errori, mentre la scienza è interessata a testare le regole e, usando la sperimentazione, a identificare errori o carenze. La burocrazia è utile per la *governance* per assicurare che siano mantenute le migliori pratiche. La scienza è utile per determinare quali siano le migliori pratiche.

### Che cos'è la salute pubblica?

La salute pubblica ha una lunga tradizione nello sviluppo di regole efficaci nell'assicurare che tutti gli aspetti considerati necessari per la buona salute in una popolazione siano rispettati: un esercizio di burocrazia. L'epidemiologia si è sviluppata come uno strumento scientifico fondamentale per fornire le prove alle azioni normative attinenti alla salute.

Sono le grandi preoccupazioni per la salute pubblica che hanno portato i governi a sorvegliare qualità, sicurezza ed efficacia dei nuovi farmaci. Negli anni, si è sviluppata una regolamentazione dei farmaci in commercio. I primi studi su un nuovo farmaco (studi da fase 1 a fase 3) richiedono una



buona *governance* non solo per ragioni etiche, logistiche e legali ma anche per ragioni scientifiche. Gli iter burocratici che sono stati sviluppati dall'ICH e da altri ci hanno consentito di capire molto di ciò che è importante riguardo all'efficacia e al rischio che può associarsi a un nuovo farmaco, evitando nello stesso tempo rischi non necessari ai pazienti.

Noi sappiamo sempre di più su sistemi del corpo isolati e infatti cerchiamo di isolare i sistemi all'interno del corpo quando sottoponiamo a test i farmaci per rimuovere le variabili e ridurre il rumore di fondo negli esperimenti.

La riduzione del rumore di fondo è molto importante per iniziare a capire se un farmaco funziona e allo stesso tempo per valutare un dato numero di ipotesi riguardo alla sua azione nel corpo: la nostra speranza è avere un farmaco che funzioni nel modo che ci suggeriscono le nostre conoscenze attuali. Nell'uso clinico quotidiano, nelle situazioni non sperimentali, tuttavia la complessità e l'interazione tra farmaci, corpo e malattia può produrre nuovi dati/esiti.

### Che cos'è oggi la Farmacovigilanza?

La pratica della farmacovigilanza è andata in parallelo a quella della farmacologia clinica e allo sviluppo dei prodotti medicinali: è una nuova scienza che si è evoluta nell'arco di 5 o 6 decenni. Noi sappiamo che il corpo umano è molto complesso e che noi non conosciamo con certezza molte delle funzioni corporee, di sicuro non conosciamo i dettagli delle interazioni all'interno del corpo, o con il corpo e la malattia o sostanze chimiche introdotte dall'esterno, inclusi i farmaci.

La farmacovigilanza inizia quando un farmaco viene somministrato e si propone di rispondere alla questione: "Il farmaco funziona in tutte le situazioni e in tutte le persone nel modo che noi ci aspettiamo?". Ci sono anche domande secondarie: "Perché il farmaco non agisce come atteso?", "Che cosa possiamo fare noi riguardo a ciò?". Questo potrebbe essere un importante tema di salute pubblica, ma più spesso sono temi che riguardano una minoranza di pazienti, talvolta gruppi molto piccoli di pazienti.

Dopo il disastro della talidomide, fu il professor David Finney a proporre l'idea della farmacovigilanza per trovare nuovi possibili pericoli causati dai farmaci quando usati nella pratica clinica corrente. Questo perché era chiaro che gli studi controllati e randomizzati sui farmaci erano inadeguati per identificare tutti i rischi che si possono avere quando i farmaci sono usati nella pratica clinica.

L'obiettivo principale era usare le segnalazioni dei medici che ritenevano che un loro paziente avesse avuto una reazione avversa da farmaco e riunirle insieme creando un database globale. La valutazione dei casi da parte di esperti, insieme e singolarmente, usando dati aggiuntivi e l'esperienza in farmacologia e clinica medica avrebbero dovuto portare a ipotesi per definire le azioni successive. Fin dall'inizio perciò la motivazione primaria per la farmacovigilanza era l'essenza della scienza: l'ipotesi.

D'altra parte era chiaro anche che i governi che avevano un'importante responsabilità per la salute pubblica e per la registrazione di farmaci sicuri ed efficaci sul mercato sarebbero stati molto interessati alle ipotesi di rischio e alla loro successiva analisi e interpretazione ai fini della salute pubblica. Inoltre le aziende farmaceutiche hanno pure un grande interesse all'argomento delle conseguenze sulla salute pubblica dei farmaci che producono. Esse non vogliono essere responsabili dei pericoli per la salute dei malati e sopportano le conseguenze delle cause legali e i pagamenti se c'è una prova legale di negligenza, qualunque possa essere la ragione o la causa.

Per questi motivi non è sorprendente che ci si sia concentrati sull'assicurare che gli avvisi tempestivi riguardo ai possibili effetti avversi dei farmaci siano al centro dell'attenzione, soprattutto se il numero dei pazienti danneggiati è ampio e il danno è più grave. Da quando l'epidemiologia è il più



importante strumento di salute pubblica, questa è stata usata come farmacoepidemiologia per dimostrare il rischio. Così non è sorprendente che si sia sviluppata una burocrazia attorno al modo in cui questi obiettivi vengono raggiunti.

La standardizzazione è un processo burocratico molto utile per le definizioni e per le checklist di qualità dei dati e loro gestione, ma l'analisi dei dati dovrebbe rimanere un processo flessibile condotto da persone adeguatamente qualificate. La possibile fiducia burocratica posta sui cosiddetti algoritmi per trovare la conoscenza è ragionevole per identificare tipi già definiti in precedenza di reazioni avverse, singole o in cluster, in qualunque modo siano presentati i dati e a livelli predefiniti di differenza (disproporzionalità). Ma essi non trovano reazioni avverse o altre informazioni che non siano precisamente predefinite, così non possono identificare gli eventi avversi nuovi e inattesi – si intende per l'uomo! Né possono trovare ogni cosa a causa dei limiti di sensibilità.

A causa della quasi inevitabile crescita della burocrazia predetta dal filosofo e sociologo tedesco Max Weber (vedi i suggerimenti alla lettura alla fine dell'articolo), la farmacovigilanza è diventata un esercizio di salute pubblica con ampi sviluppi di supporto burocratico. Sia le agenzie regolatorie sia le aziende farmaceutiche vogliono dimostrare che esse fanno tutto ciò che possono per assicurare che tutte le segnalazioni di reazioni avverse che ricevono vengano raccolte, registrate, unite e che il tutto si traduca in avvertenze appropriate.

Oggi la farmacovigilanza è stata sopraffatta dalla burocrazia perché anche questi ultimi obiettivi limitati sono pensati per richiedere ampie garanzie di qualità al fine di assicurare una buona *governance*. **Uno dei maggiori difetti in questo approccio burocratico è che la sorgente primaria dell'informazione, cioè i medici, non sono integrati nel sistema né per la quantità né per la qualità delle loro segnalazioni.**

1. C'è una considerevole e variabile sottosegnalazione (spesso quantificata attorno al 95%) di sospette reazioni avverse da parte dei medici
2. le informazioni contenute nella segnalazione spesso non sono di qualità adeguata perché un esperto indipendente possa capire se c'è un sospetto di causalità (quali fattori sono stati considerati nella diagnosi clinica del paziente).

Accettare almeno una delle due affermazioni come vera significa che il fondamento della farmacovigilanza merita attenzione e che l'attuale sistema di *governance* è inadeguato se non sbagliato. La burocrazia è conservatrice e le regole sono ormai definite, ma le regole in questo caso sono state mutate da quelle per la segnalazione di sospette reazioni avverse da parte dell'industria con necessità di molte spese e risorse. Non sarebbe meglio fare una valutazione dell'attuale sistema di segnalazioni e della sua performance e poi provare nuovi approcci con un metodo scientifico per ottenere risultati migliori? Si potrebbe pensare di migliorare i sistemi di comunicazione per i medici di base e per i pazienti perché segnalino, con un importante passo avanti.

Tale lavoro è già in corso ma come potremo capire se i cambiamenti apporteranno differenze significative senza un protocollo di ricerca per il cambiamento e senza che i fattori chiave di successo vengano condivisi e valutati? Una cosa è certa: un approccio burocratico manterrà lo status quo che noi sappiamo avere difetti.

3. Il ricorso alla farmacoepidemiologia come modo per provare la non causalità è logicamente scorretto
4. Le modalità di comunicazione di conoscenze utili sulla sicurezza e l'efficacia dei farmaci sia ai pazienti sia agli operatori sanitari non sono adatte allo scopo
5. Molti pericoli vengono da errori terapeutici che si possono verificare in ogni momento della catena di attività: dalla diagnosi non corretta dell'indicazione al farmaco, all'aderenza al



farmaco da parte del paziente, a situazioni collaterali che interferiscono con queste attività. Le precedenti tre affermazioni mirano a sottolineare che gli approcci di salute pubblica “top-down” (dall’alto al basso) per la farmacovigilanza sono limitanti. Per molti rischi segnalati la loro relativa rarità li rende molto meno probabili come causa rispetto ad altre condizioni di malattia. La dimensione del campione di molti studi non ha la potenza statistica per riconoscere cause rare di rischio.

La farmacoepidemiologia si occupa di probabilità relative e per gli operatori sanitari sarebbe molto utile nelle loro considerazioni diagnostiche e di scelta di terapia conoscere quali siano le probabilità relative. In più le segnalazioni di farmacovigilanza insieme alle informazioni epidemiologiche dovrebbero dirci molto di più sui gruppi di rischio e sulla loro possibile prevenzione. Ci sono due punti fondamentali: il focus della farmacovigilanza è su singoli individui o piccoli gruppi di persone e questa non è la norma per la salute pubblica, inoltre l’idea che la produzione di benefici dall’attività di farmacovigilanza dipenda dall’incremento delle conoscenze sia dei pazienti sia degli operatori sanitari. Fornire semplicemente informazioni, come nel foglietto illustrativo e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del farmaco non è sufficiente. Per una buona pratica in ogni campo occorre una conoscenza approfondita e una comprensione adeguata. Perché questa sia realizzata è essenziale usare le migliori tecniche di comunicazione e la migliore tecnologia. Ciò è particolarmente vero in un campo che cambia rapidamente come quello dei farmaci.

Un altro modo in cui la burocrazia può essere di aiuto è di assicurare che siano fatti tutti gli sforzi per comunicare informazioni clinicamente utili agli operatori sanitari e ai pazienti nel modo più utile. Non ci sono oggi linee guida che rendano le istituzioni responsabili per fornire informazioni agli operatori sanitari, che lo facciano al loro meglio e che aiutino anche a comprenderle.

La burocrazia produce sempre più informazioni e il sovraccarico di informazioni riduce l’acquisizione di conoscenze e il pensiero critico.

### Conclusioni

La scienza si basa su ipotesi, che erano e sono lo scopo principale della farmacovigilanza.

Approcci normativi ampi di salute pubblica ed epidemiologia hanno avuto probabilmente un piccolo impatto sulla sicurezza e sull’efficacia dell’uso dei farmaci nelle decisioni individuali prese nella pratica clinica, anche se non si è realmente tentato di valutare ciò. D’altra parte, molti problemi legati ai farmaci hanno un grande impatto sulla salute pubblica perché i farmaci sono molto usati.

La standardizzazione è stata importante per definire sia il contenuto sia i processi che devono essere usati globalmente permettendo che i dati siano raggruppati e le performance confrontate.

L’aspetto principale che manca per avere una più saggia decisione terapeutica – per lo più benefici e meno rischi – è la conoscenza. La scienza deve essere il caposaldo e la burocrazia usata solo con molta attenzione perché il sistema di *governance* assicuri che tutte le informazioni siano affidabili e facilmente disponibili.

Il miglior sostegno alla comunicazione per migliorare le conoscenze degli operatori sanitari sui rischi e i benefici dei farmaci potrebbe essere un focus più efficace sulla burocrazia.

### Lettere consigliate

1. Su burocrazia e farmacovigilanza:

Hugman B. Protecting the People? Risk communication and the chequered history and performance of bureaucracy. *Drug Saf* 2012;35:1005-25.



2. Sull'informazione rispetto alla conoscenza e al pensiero:

Stiegler B, Ross D. States of shock: stupidity and knowledge in the 21st century, 2015, Polity, ISBN 978-0-7456-6494.

3. Una recensione del libro sopra citato:

Benson P. States of shock by Bernard Stiegler. Philosophy 2016;111:43-44.

## Epoetine biosimilari sotto la lente della sicurezza

L'insufficienza renale cronica oggi costituisce un problema di salute pubblica di prima grandezza su scala mondiale: in Italia si stima che una persona su sette abbia una compromissione della funzione renale di grado moderato, cioè una funzionalità renale dimezzata o più che dimezzata rispetto alla norma.<sup>1</sup> Nell'insufficienza renale cronica si osserva la perdita progressiva e irreversibile delle funzioni renali fino al raggiungimento di un stadio terminale che, inevitabilmente, richiede l'instaurarsi di un trattamento sostitutivo rappresentato dalla dialisi o dal trapianto renale. Inoltre lo stato di nefropatia cronica è generalmente associato allo sviluppo di anemia, la cui causa principale è rappresentata da un'inadeguata sintesi di eritropoietina (Epo) da parte delle cellule interstiziali peritubulari del rene. Prima della disponibilità delle eritropoietine iniettabili le trasfusioni erano l'unico strumento di correzione dello stato anemico di un paziente, con tutti i rischi a esse connessi; nel 1988, grazie alla tecnica del DNA ricombinante, è stata commercializzata la prima epoetina alfa approvata per l'uso clinico, divenuta poi la molecola capostipite degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (Erythropoietin Stimulating Agents, ESA). In particolare le linee guida raccomandano l'utilizzo di eritropoietina ricombinante nell'anemia associata a insufficienza renale cronica nei pazienti dializzati allo scopo di mantenere l'emoglobina tra i 10 e i 12 g/dl. In seguito allo scadere del brevetto, avvenuto nel 2004, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha approvato tre versioni biosimilari di epoetina, cioè molecole biologicamente attive comparabili con il farmaco originatore in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.

Nonostante la commercializzazione dei biosimilari sia stata ben accolta dalla comunità scientifica perché ha consentito una riduzione della spesa farmaceutica e il conseguente accesso alla terapia a più pazienti, permane una certa diffidenza verso il loro utilizzo dovuta da un lato a una non completa informazione sul processo normativo di approvazione, dall'altro a timori circa una presunta maggiore tossicità dei biosimilari rispetto ai farmaci originatori.<sup>2,3</sup>

Alla luce di queste titubanze la regione Veneto ha promosso uno studio di coorte multicentrico prospettico finanziato nell'ambito dei progetti interregionali AIFA sulla farmacovigilanza, la cui raccolta dati è iniziata a fine 2013, che ha coinvolto altre tre regioni italiane (Liguria, Molise e Sardegna). ESAVIEW è uno studio di farmacovigilanza il cui obiettivo primario è mettere a confronto l'epoetina originatore con i biosimilari in termini di sicurezza, valutando l'incidenza di eventi avversi, e in secondo luogo di efficacia, attraverso il conteggio delle DDD (dose giornaliera definita).

Alla data d'inizio sono stati inclusi i pazienti dializzati già in trattamento con un'epoetina (*prevalenti*), mentre nei 6 mesi successivi è stato possibile reclutare i nuovi utilizzatori, definiti *incidenti*. Ciascun paziente è stato osservato ove possibile per 12 mesi, o comunque fino all'uscita dallo studio per decesso, trapianto o trasferimento alla dialisi peritoneale o ad altro centro non incluso nella sperimentazione. Monitor appositamente formati hanno registrato mensilmente su una piattaforma online i dati riguardanti la terapia intradialitica, la terapia domiciliare, alcuni parametri di laboratorio significativi, le eventuali trasfusioni e gli eventi gravi, che hanno costretto il paziente ad accedere al Pronto soccorso o al ricovero. L'intento dello studio è stato perciò quello di raccogliere informazioni su ciò che avviene abitualmente nei centri di emodialisi, in particolare rispetto alla gestione della terapia con epoetina nel paziente emodializzato. La raccolta dati è terminata lo scorso anno e a oggi è in corso l'analisi statistica. Questo scritto è solo un anticipo dello studio, a conclusione dell'analisi vi proporremo l'articolo con i risultati.

**Giovanna Stoppa**

Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona

**Bibliografia**

1. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1946-53. CDI □□□
2. Oncologist 2009;14(Suppl 1):16-21.
3. Evidence 2015;7(11):e1000124 CDI □□□



## Rubrica Farmaci & Anziani

a cura di **Graziano Onder**, Centro Medicina dell’Invecchiamento, Policlinico A. Gemelli, università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, e **Luca Pellizzari**, Geriatria A, Azienda Ospedaliera universitaria Integrata, Verona

### Metformina nell’anziano diabetico: gallina vecchia fa buon brodo

A oggi i diabetici di età superiore ai 65 anni rappresentano per patologia circa la metà dei pazienti che si rivolgono ai medici di medicina generale. Se la patogenesi del diabete in età geriatrica è assimilabile a quella del giovane i *gold standard* del trattamento e le condizioni cliniche sono estremamente variabili rendendo necessario un approccio sempre più individualizzato.<sup>1</sup> In questo contesto una recente revisione indica che manca una chiara evidenza sull’obiettivo glicemico ottimale nell’anziano e che è necessario considerare nelle scelte terapeutiche le preferenze del paziente e il carico farmacologico, oltre ai possibili rischi e benefici di ogni singolo trattamento.<sup>2</sup> Questo studio indica anche come *target* glicemico ottimale nell’anziano un valore di HbA1c tra 7,5% e 9,0%.

#### Step della terapia individualizzata del diabete nell’anziano<sup>2</sup>

1. Stimare i benefici desiderati sulla base dell’aspettativa di vita
2. Stimare i rischi potenzialmente legati a un controllo glicemico troppo stringente (età, polifarmacoterapia, durata della malattia, supporto sociale)
3. Individuare il target glicemico desiderato
4. Minimizzare il rischio di polifarmacoterapia
5. Considerare le preferenze del paziente

Adattato dalla voce bibliografica 2

In particolare nell’anziano l’insorgenza di ipoglicemia è un evento spesso associato a conseguenze severe ed essa è facilitata da innumerevoli fattori, quali la polifarmacoterapia e il rischio di interazioni conseguenti, gli errori dovuti alla ridotta capacità di gestire i farmaci, l’incapacità di valutare il rapporto tra carboidrati introdotti e terapia, la scarsa sintomatologia legata a neuropatie e la ridotta risposta adrenergica.<sup>3</sup> Il rischio basale di ipoglicemia aumenta in relazione all’età e pertanto nell’anziano diabetico è spesso preferibile evitare un trattamento ipoglicemizzante ‘intensivo’ che aumenti il rischio di ipoglicemia<sup>4</sup> e devono essere privilegiati i farmaci che espongano a un basso rischio di ipoglicemie anche a scapito di un controllo glicemico non ottimale. In questo contesto, la metformina, farmaco disponibile sul mercato sin dal 1950, è a oggi considerata, nonostante le numerose opzioni terapeutiche disponibili, un farmaco di prima scelta nell’anziano.

A differenza dei farmaci secretagoghi, la metformina non agisce direttamente sulla beta cellula e quindi sul rilascio pronto di insulina bensì sui processi controregolatori ripristinando la sensibilità insulinica dei tessuti. Pertanto il rischio di ipoglicemia legato a questo farmaco è molto basso. La metformina si è dimostrata efficace nel ridurre le complicanze sia micro sia macrovascolari legate al diabete influenzando il tasso di infarto del miocardio e la mortalità globale e relativa al



diabete.<sup>5</sup> La protezione diretta sul sistema cardiovascolare è mediata dalla riduzione del tasso di trigliceridi, colesterolo LDL, peso corporeo e il livello plasmatico di alcune molecole infiammatorie coinvolte in molteplici processi legati all'invecchiamento cellulare e alla cancerogenesi.<sup>6</sup> La metformina è in grado di determinare una riduzione del peso corporeo e questo effetto è particolarmente importante negli anziani, spesso affetti da sindrome metabolica, obesità centrale, ipomobilità e osservanti un regime alimentare scorretto. Inoltre il legame minimo alle proteine del plasma e l'assenza di metaboliti attivi abbassa il rischio di interazioni farmacologiche. Va segnalato infine che non essendo un farmaco insulino-secreto non è necessario somministrarlo prima dei pasti, che l'80% della efficacia massima si ottiene con una dose giornaliera di 1.500 mg e che può essere facilmente associato ad altri farmaci antidiabetici.

L'utilizzo della metformina nell'anziano è limitato da alcune controindicazioni tra le quali l'insufficienza renale, a causa dell'aumentato rischio di acidosi lattica associato a questa condizione. Va tuttavia ricordato che questa non rappresenta una controindicazione assoluta e che l'acidosi lattica indotta da metformina è in realtà una complicanza molto rara, stimata tra l'1 su 23.000-30.000 persone/anno rispetto all'1 su 18.000-21.000 persone anno che utilizzano antidiabetici diversi dalla metformina. Dati della letteratura indicano però che il passaggio da metformina ad altri farmaci ipoglicemizzanti in pazienti affetti da insufficienza renale moderata conduce a un aumentato rischio di ipoglicemia o scompenso cardiaco.<sup>7</sup> Metanalisi dimostrano che anche se la sua *clearance* si riduce in presenza di insufficienza renale, la metformina resta nel range terapeutico fino a valori di *clearance* superiori a 30 ml/min senza influenzare i livelli plasmatici di lattati. Utilizzando il farmaco con maggiore cautela nei pazienti complessi e in presenza di potenziali fattori precipitanti il rischio di acidosi lattica, la metformina può essere pertanto una valida opzione terapeutica fino agli ultimi stadi di insufficienza renale (vedi tabella).

**Tabella. Uso di metformina in base ai valori di funzione renale<sup>8</sup>**

Stadio del danno renale	<i>Clearance</i> della creatinina (ml/min)	Dose massima giornaliera (mg)	Altre raccomandazioni
1	≥90	2.550	
2	60-90	2.550	
3a	45-60	2.000	Evitare se è atteso un peggioramento della funzione renale o se essa è instabile; considerare un follow up più stringente
3b	30-45	1.000	Non introdurre in terapia in questo stadio; possibile continuare il farmaco se già introdotto. Evitare se è atteso un peggioramento della funzione renale o se essa è instabile. Considerare un follow up più stringente
4	15-30	Non utilizzare	
5	<30	Non utilizzare	

Adattato dalla voce bibliografica 8

Nausea, vomito e diarrea restano gli effetti avversi più frequentemente associati al farmaco anche se generalmente moderati e transitori. La somministrazione post prandiale associata a un'eventuale riduzione della dose e formulazione a lungo rilascio determinano un netto miglioramento della tollerabilità del farmaco.<sup>9</sup> Va segnalato inoltre l'effetto anoressizzante, che è parte dell'azione terapeutica di questo farmaco e ne limita l'utilizzo in pazienti anziani malnutriti o sottopeso.

In conclusione, sulla base delle evidenze attuali e dei diversi obiettivi terapeutici da perseguire nel paziente anziano, osservando alcuni accorgimenti la metformina, nonostante sia sul mercato da oltre 50 anni e nonostante la disponibilità di nuovi farmaci ipoglicemizzanti, resta un farmaco estremamente maneggevole, economico, dall'ottimo profilo farmacocinetico e utile in termini di prevenzione cardiovascolare. A oggi, nessuna terapia può essere considerata sicura a priori nel paziente diabetico anziano; le 5 principali variabili che condizionano la scelta terapeutica sono integrità cognitiva e motoria, profilo di rischio cardiovascolare, patologie coesistenti, complicanze legate al diabete e grado di dipendenza dal *caregiver*. La metformina, usata razionalmente, soddisfa gli obiettivi generali della terapia del diabete nell'anziano essendo un farmaco maneggevole, a basso costo e dal buon profilo rischio-beneficio.

**Graziano Onder<sup>1</sup>, Elena Ortolani<sup>1</sup>, Luca Pellizzari<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Centro Medicina dell'Invecchiamento, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>2</sup> Geriatria A, Azienda Ospedaliera universitaria Integrata, Verona

### Bibliografia

1. Diab Care 2015;38(suppl 1):S1-S93.
2. JAMA 2016;315:1034-45. CDI ■□□
3. Management of Diabetes Mellitus Guideline Update Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus, 2010. Updated August 2010. CDI: □□□
4. N Engl J Med 2009;360:129-139. CDI ■■■
5. Clin Pharmacokinet 2011;50:81-98. CDI ■■■
6. Trends Pharmacol Sci 2013;34:126-35.
7. Int J Cardiol 2013;162:112-6. CDI ■□□
8. JAMA 2014;312:2668-75. CDI ■■■
9. Lancet 1998;352:854-65. CDI NS



## Scrivere è difficile per Bastiano

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

Bastiano ha 61 anni ed è affetto da un disturbo bipolare di tipo II. Nel 2003, in seguito alla diagnosi di cancro della prostata e leucemia linfatica cronica è andato incontro a una profonda depressione. La sua vita è andata avanti con ricorrenti episodi di anedonia (incapacità a provare appagamento o interesse per attività comunemente ritenute piacevoli, come cibo o sesso), depressione, pessimismo e disperazione. A causa delle sue elucubrazioni negative ha cominciato ad avere difficoltà nel compiere le comuni attività quotidiane e ha sofferto di alcuni episodi ipomaniacali, per lo più caratterizzati da logorrea, irritabilità e disturbi del sonno. Dopo averlo sottoposto alle osservazioni cliniche del caso, lo psichiatra ha ritenuto opportuno iniziare una terapia con escitalopram, quetiapina e venlafaxina combinata con acido valproico. Inizialmente le terapie hanno avuto un parziale beneficio, ma nel lungo periodo non hanno controllato efficacemente la depressione che ha cominciato ad alternarsi alle crisi ansiose. Nel settembre del 2014 il medico curante ha deciso di trattare Bastiano con mirtazapina e sertralina a basso dosaggio (50 mg/die), poi aumentato fino a 200 mg/die, in modo da raggiungere la piena efficacia clinica.

Purtroppo a distanza di qualche mese, Bastiano ha manifestato episodi di discinesia buccali, tremori muscolari a riposo e disgrafia; tutti sintomi estremamente invalidanti che hanno minato i risultati ottenuti. Risentito il parere dello psichiatra si è deciso di ridurre gradualmente la dose di sertralina ritornando a 50 mg/die. I sintomi negativi sono completamente regrediti senza pregiudicare l'efficacia del trattamento e Bastiano ha potuto quindi proseguire la terapia senza ulteriori complicazioni.

### Il possibile meccanismo farmacologico

La disgrafia è un disturbo dell'apprendimento dell'età evolutiva a causa del quale non si riesce a scrivere in modo corretto e intellegibile. La disgrafia può essere dovuta a deficit di coordinazione motoria, che rende difficoltosi i movimenti tesi a un determinato fine, oppure a una incompleta lateralizzazione, ovvero a una incompleta coordinazione mano-occhio che in genere consente movimenti sincroni e precisi come quelli della scrittura.<sup>1</sup> Può essere anche un sintomo secondario dovuto a disordini neurologici tipici della demenza e della malattia di Parkinson; inoltre, non si può escludere una possibile causa iatrogena. L'atto grafico è un movimento articolato molto complesso che coinvolge molte parti del cervello tra cui il nucleo della *pars compacta* e della *substantia nigra*, appartenenti ai nuclei basali e controllati dal sistema dopaminergico, e il nucleo del rafe, che è controllato dal sistema serotoninergico.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono potenti inibitori della pompa di ricaptazione neuronale della serotonina (5-HT), con effetti minimi sugli altri siti di azione. La selettività degli SSRI si fonda infatti sulla mancanza di inibizione dei recettori per i neurotrasmettitori quali acetilcolina, istamina, NA, 5-HT e monoamino ossidasi (MAO).<sup>2</sup> Nonostante questi farmaci si equivalgano in termini di efficacia e tollerabilità, si differenziano nel profilo farmacocinetico. Nello specifico la sertralina ha un'emivita di 24 ore con una concentrazione plasmatica lineare dose dipendente. È noto che le concentrazioni plasmatiche possono essere del 35-40% più basse nei giovani rispetto agli anziani.<sup>3</sup> Gli SSRI sono noti per causare disturbi motori reversibili o irreversibili attraverso alterazioni fisiopatologiche a livello dei gangli basali del sistema motorio. In questa



condizione patologica vengono inibiti i recettori postsinaptici della dopamina che provocano una condizione di Parkinsonismo<sup>4</sup> a cui è associabile la condizione di disgrafia.

La sertralina è il prototipo degli SSRI, il suo utilizzo è indicato nelle sindromi depressive, nei disturbi compulsivi, negli attacchi di panico e negli stati ansiosi, sia negli adulti sia nei bambini. In un'estesa metanalisi, che ha messo a confronto SSRI e SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina), la sertralina è il farmaco che ha evidenziato con minore frequenza gli effetti collaterali,<sup>5</sup> motivo per cui ha una maggiore preferenza da parte del paziente e del medico.

Nel caso di Bastiano, escludendo un evento traumatico, è plausibile ipotizzare che le alterazioni causate dalla sertralina sul sistema dopaminergico nella *substantia nigra* e sul sistema serotoninergico nel nucleo del rafe abbiano scatenato i disturbi neurologici, tra cui la disgrafia. I tempi di insorgenza dei sintomi sono coerenti con la condizione di Parkinsonismo iatrogeno che è insorto durante il miglioramento dello stato depressivo. È possibile inoltre che l'associazione con la mirtazapina abbia potenziato l'effetto inibitorio della sertralina sul sistema extrapiramidale, facendo insorgere la disgrafia che si è risolta in seguito alla riduzione della dose.

Un'altra possibilità interessante è che la sertralina, inibendo i nuclei basali nella via dopaminergica, possa aver causato una distonia periferica;<sup>6</sup> secondo questo modello già osservato in letteratura è plausibile quindi che la disgrafia si sia verificata come effetto secondario o associato alla distonia durante l'atto grafico.<sup>6</sup> In un *case report* di un paziente di 58 anni affetto da disturbo bipolare, si è ipotizzato che l'acido valproico abbia scatenato una sindrome extrapiramidale e iperammoniemia.<sup>7</sup> Considerando in maniera simile il caso di Bastiano, che soffre anche di un disturbo bipolare, la terapia con acido valproico potrebbe aver contribuito alla crisi extrapiramidale. Un possibile meccanismo vedrebbe l'acido valproico attivare il circuito intermedio neuronale, caratterizzato da interneuroni gabaergici di tipo inibitorio, e bloccare la via dopaminergica in maniera sinergica con la sertralina. Si ricorda infine che si tratta di una reazione attesa.

**Marco Maticena<sup>1</sup>, Marta Gentili<sup>1</sup>, Paola Marianna Marinaccio<sup>2</sup>, Cesare Galimberti<sup>2</sup>, Carla Carnovale<sup>1</sup>, Emilio Clementi<sup>3</sup>, Caterina Viganò<sup>2</sup>, Sonia Radice<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, AO L. Sacco-Polo Universitario, Milano

<sup>2</sup> Unità di Psichiatria, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, AO L. Sacco-Polo Universitario

<sup>3</sup> Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, AO L. Sacco-Polo Universitario, Milano 20157, Italia.

### Bibliografia

1. Basic facts about dyslexia and other reading problems. 2008, Baltimore, The International Dyslexia Association.
2. Clin Pharmacokinet 1997;32(Suppl 1):1-21.
3. J Clin Diagn Res 2015;9:VD01-VD02. CDI □□□
4. J Am Geriatr Soc 2015;63:1002-9. CDI □□□
5. Psychiatr Serv 2002;53:1477-8. CDI NS
6. Brain 1998;121:1195-212. CDI NS
7. Encephale 2005;31:98-101.



## Inibitori della dipeptidil-peptidasi e scompenso cardiaco

Una revisione sistematica<sup>1</sup> condotta da un gruppo di ricerca internazionale ha esplorato l'associazione tra l'impiego di inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) o gliptine, farmaci usati nel diabete, e lo scompenso cardiaco. La selezione della letteratura scientifica, aggiornata a giugno 2015, ha fornito un buon numero di fonti: 43 studi controllati e randomizzati (68.775 pazienti con diabete di tipo 2, confronto con placebo, cambiamento dello stile di vita o altro farmaco attivo) e 12 studi osservazionali (1.777.358 pazienti).

Dai 38 studi che avevano adottato come esito l'insorgenza di scompenso cardiaco è emersa un'associazione non significativa (odds ratio 0,97, limiti di confidenza al 95% da 0,61 a 1,56) corrispondente a una differenza del rischio di 2 eventi per 1.000 pazienti in trattamento nell'arco di 5 anni (limiti di confidenza al 95% da -19 a 28). I risultati erano simili qualunque fosse il confronto (con placebo o un altro farmaco).

I 4 studi osservazionali che si erano concentrati sull'insorgenza di scompenso fornivano risultati simili, ma non si è potuto condurre una metanalisi per la eterogeneità degli studi.

Restringendo il campo alla valutazione del rischio di ricovero per scompenso cardiaco, la metanalisi di 5 studi controllati e randomizzati ha stimato un aumento significativo del rischio (odds ratio 1,13, limiti di confidenza al 95% da 1,00 a 1,26) corrispondente a una differenza di 8 eventi per 1.000 pazienti in trattamento nell'arco di 5 anni (limiti di confidenza al 95% da 0 a 16). I risultati degli 8 studi osservazionali erano coerenti con questo dato ma senza significatività statistica (odds ratio 1,41, limiti di confidenza al 95% da 0,95 a 2,09).

Questa revisione non risolve del tutto l'incertezza sul profilo di rischio cardiaco già emersa dopo studi sui singoli farmaci della classe degli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (gliptine). L'associazione con lo scompenso cardiaco resta fortemente sospetta. I dati al momento disponibili suggeriscono quindi di prescrivere questi farmaci con cautela in caso di comorbilità cardiache o condizioni preesistenti di rischio cardiovascolare, peraltro frequenti nella popolazione dei diabetici di tipo 2.

1. Li L, Li S, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMJ* 2016;352:i610. CDI □□□

## Nessun caso di morte dopo una vaccinazione

I vaccini non aumentano il rischio di morte a breve termine. E' questa la rassicurante conclusione di una revisione del Vaccine Safety Datalink (VSD), il sistema di farmacovigilanza vaccinale coordinato dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitensi.<sup>1</sup>

Nel periodo gennaio 2005-dicembre 2011, una popolazione composta da circa 2,2 milioni di soggetti tra i 9 e i 26 anni ha ricevuto 8.472.685 vaccinazioni. Delle 1.100 morti registrate, soltanto 76 (7%) si sono verificate nel mese successivo a una vaccinazione. Il rischio di morte non era però aumentato né rispetto alla mortalità generale (rischio relativo dopo qualsiasi vaccinazione 0,72, limiti di confidenza al 95% da 0,56 a 0,91; dopo la vaccinazione per l'influenza 0,44, limiti di confidenza al 95% da 0,28 a 0,65) né rispetto alla mortalità per tutte le cause escluse quelle esterne, vale a dire gli incidenti, gli omicidi e i suicidi (rispettivamente rischio relativo 0,57, limiti di confidenza al 95% da 0,38 a 0,83; rischio relativo 0,44, limiti di confidenza al 95% da 0,24 a 0,8).

In nessun caso è emerso un nesso di causalità tra vaccino e decesso. In particolare, i 25 decessi da cause non esterne erano riconducibili a malattia tumorale (5 casi), circolatorie (6 casi), respiratorie



(3 casi), morbo di Addison, sindrome di Rett, paralisi cerebrale, malattia di Takayasu, anemia aplastica, convulsioni epilettiche, diabete, complicanze ostetriche, malformazione cardiaca congenita, shock settico, obesità grave (1 caso ciascuna).

Questo importante studio, tra i più ampi mai condotti per indagare la relazione tra vaccini ed eventi avversi mortali, conferma ancora una volta la sicurezza dei vaccini. I casi aneddotici di eventi fatali o gravi a seguito degli interventi di immunizzazione vanno quindi ricondotti a un filone di informazione non scientifica, che, scoraggiando le vaccinazioni, può rappresentare un pericolo per i singoli e per l'intera comunità.

1. McCarthy NL, Gee J, et al. Vaccination and 30-day mortality risk in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 2016; doi: 10.1542/peds.2015-2970. **CDI** □□□

## Farmaci anti TNF e ipertensione

Uno studio di coorte<sup>1</sup> condotto sulla base delle denunce di sinistri delle assicurazioni sanitarie statunitensi stabilisce che nei pazienti in trattamento farmacologico per l'artrite reumatoide il rischio che insorga un'ipertensione arteriosa è simile se si utilizzano farmaci biologici inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa e farmaci tradizionali che modificano il decorso della malattia (DMARs).

Relativamente al periodo 2001-2012, i ricercatori del Brigham and Women's Hospital di Boston hanno identificato 4.822 soggetti che avevano iniziato per la prima volta il trattamento con farmaci anti TNF alfa e 2.4000 soggetti che iniziavano il trattamento con farmaci DMARs. Dopo correzione per la durata dell'esposizione alla terapia, il rischio di ipertensione è risultato simile (hazard ratio 0,95, limiti di confidenza al 95% da 0,74 a 1,12) con la classe di biologici (36 casi per 1.000 anni-persona limiti di confidenza al 95% da 32 a 41) e con i farmaci tradizionali (42 casi per 1.000 anni-persona, limiti di confidenza al 95% da 34 a 51).

Nella scelta dei farmaci per il trattamento dell'artrite reumatoide si tiene in genere conto delle controindicazioni relative al singolo paziente e degli effetti avversi più probabilmente associati a ciascun farmaco. Per quanto riguarda un possibile innalzamento dei livelli pressori, i dati di questo studio mettono sullo stesso piano le due opzioni terapeutiche di più comune impiego nella pratica clinica. Viene invece confermata un'associazione tra l'uso della leflunomide (un farmaco DMARs) e l'ipertensione (hazard ratio: 2,3, limiti di confidenza al 95% da 1,7 a 3,0).

1. Desai RJ, Solomon DH, et al. Tumor necrosis factor-[alpha] inhibitor use and the risk of incident hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 2016; doi:0.1097/EDE.0000000000000446. **CDI** □□□

## Cresce la polifarmacia nell'anziano

I ricercatori del Karolinska Institutet di Stoccolma hanno aggregato i dati di 3 studi di coorte a lungo termine per verificare l'andamento della prescrizione e dell'uso di farmaci nella terza età.<sup>1</sup>

Il campione esaminato consisteva di 4.304 soggetti sopra i 78 anni di età residenti in un'area della Svezia centrale. L'arco temporale esaminato era molto ampio, di oltre un ventennio a partire dalla fine degli anni '80.

Si è osservata una inarrestabile crescita della prevalenza dell'uso di farmaci e anche della polifarmacia (uso contemporaneo di almeno 5 farmaci) nell'anziano, più marcata tra le donne.

Negli ultimi anni di osservazione il consumo maggiore si verificava negli anziani ricoverati in case di cura.



Considerando le varie classi di farmaci, era particolarmente marcato l'incremento del ricorso agli antidolorifici, mentre l'impiego di antipsicotici si è ridotto nel tempo.

La situazione descritta in questo studio si riferisce alla realtà svedese, ma è facilmente trasferibile a qualsiasi contesto sanitario occidentale. Il fenomeno è destinato ad accentuarsi per il progressivo invecchiamento della popolazione anziana e per la spinta prescrittiva determinata dall'ingresso continuo di nuovi farmaci sul mercato; richiede pertanto l'adozione di contromisure e di un livello di sorveglianza adeguato per la segnalazione degli effetti avversi.

1. **Craftman AG, Johnell K, et al. Time trends in 20 years of medication use in older adults: findings from three elderly cohorts in Stockholm, Sweden. Arch Gerontol Geriatr 2016;63:28-35. CDI □□□**

## Come ottimizzare la prescrizione di antibiotici?

Con un intervento educativo sui medici di medicina generale il sistema sanitario nazionale britannico ha cercato di migliorare l'appropriatezza dell'impiego degli antibiotici.<sup>1</sup>

Dopo aver selezionato dagli archivi amministrativi i 3.227 medici di base che si collocavano nel quintile più alto quanto ad attività prescrittiva di antibiotici, li ha assegnati al braccio di controllo (prosecuzione della pratica abituale) o a quello di intervento in due passaggi. Nel primo passaggio i medici di medicina generale hanno ricevuto una lettera di richiamo, autorevole in quanto firmata dal ministro della sanità, che suggeriva tre modalità per contenere la prescrizione di antibiotici: fornire consigli ai pazienti, ritardare la prescrizione e confrontarsi con i colleghi. Nel secondo passaggio, dopo una nuova randomizzazione a distanza di 3 mesi, sono stati distribuiti agli ambulatori assegnati al braccio di intervento materiali di comunicazione destinati al paziente accompagnati da una lettera al direttore dell'ambulatorio.

L'intervento complessivo ha determinato una significativa riduzione delle confezioni di antibiotico prescritte (confezioni per 1.000 assistiti: gruppo di intervento 126,98, limiti di confidenza al 95% da 125,68 a 128,27 rispetto al gruppo di controllo 131,25, limiti di confidenza al 95% da 130,33 a 132,16; rapporto tra i tassi di incidenza 0,967, limiti di confidenza al 95% da 0,957 a 0,977,  $p < 0,0001$ ) con un risparmio stimato di 73.406 confezioni nell'arco di 6 mesi.

Questo risultato non sembra ascrivibile al secondo passaggio, quello mirato alla comunicazione al paziente (confezioni per 1.000 assistiti: 135, limiti di confidenza al 95% da 133,77 a 136,22 rispetto a 133,98, limiti di confidenza al 95% da 133,06 a 134,9; rapporto tra i tassi di incidenza 1,01, limiti di confidenza al 95% da 1,00 a 1,02,  $p = 0,105$ ).

I rischi della prescrizione inappropriata di antibiotici sono ben noti e spaziano dall'insorgenza dell'antibioticoresistenza all'aumento ingiustificato della spesa sanitaria. La possibilità di correggere questa pratica con un'attività di controllo e richiamo dei professionisti appare promettente.

1. **Hallsworth M, Chadborn T, et al. Provision of social norm feedback to high prescribers of antibiotics in general practice: a pragmatic national randomised controlled trial. Lancet 2016;DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00215-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00215-4). CDI □□□**

## Prevenire la nefropatia da mezzo di contrasto

Secondo una revisione sistematica finanziata dall'Agency for Healthcare Research and Quality statunitense<sup>1</sup> solo la N-acetilcisteina è in grado di contenere il danno renale indotto dalla somministrazione di mezzo di contrasto. Gli autori hanno escluso gli studi che si riferivano a mezzi di contrasto iperosmolari, non più usati nella pratica clinica, e hanno riconsiderato 86 studi



controllati e randomizzati pubblicati dal 1998 al 2015 che avevano confrontato, N-acetilcisteina, sodio bicarbonato, statine e acido ascorbico aggiunti all'infusione per via endovenosa o endoarteriosa di fisiologica rispetto alla fisiologica da sola.

Una riduzione clinicamente e statisticamente significativa del rischio di danno renale iatrogeno (definito come aumento della creatinina >25% rispetto al basale o >0,5 mg/dl nei primi 3 giorni successivi all'indagine radiologica) è emersa con N-acetilcisteina. In particolare risultava protettiva in tre diversi confronti:

1. a basso dosaggio associata alla fisiologica rispetto alla sola fisiologica (rapporto di rischio 0,75, limiti di confidenza al 95% da 0,63 a 0,89)
2. a dosaggio normale associata alla fisiologica rispetto alla sola fisiologica nei pazienti che avevano ricevuto un mezzo di contrasto iposmolare (rapporto di rischio 0,69, limiti di confidenza al 95% da 0,58 a 0,84)
3. a dosaggio normale associata alla fisiologica e a una statina rispetto alla N-acetilcisteina associata alla sola fisiologica (rapporto di rischio 0,52, limiti di confidenza al 95% da 0,29 a 0,93).

Relativamente agli altri farmaci (acido ascorbico, sodio bicarbonato e statine) non sono state raggiunte conclusioni significative dal punto di vista statistico, talora anche per la limitata disponibilità di dati. C'era però una tendenza protettiva del sodio bicarbonato rispetto alla fisiologica in caso di mezzi di contrasto iposmolari, di statine più fisiologica rispetto a sola fisiologica e di acido ascorbico rispetto alla fisiologica.

La nefropatia da mezzo di contrasto è un problema tutt'altro che trascurabile nella pratica clinica, anche perché spesso i pazienti che necessitano di esami radiologici con contrasto hanno una compromissione della funzione renale già in atto, per comorbidità o più semplicemente per ragioni anagrafiche. I mezzi di contrasto di ultima generazione sono meno dannosi, ma è importante avere la possibilità di migliorare la nefroprotezione con interventi mirati. Questa revisione dimostra solo per l'N-acetilcisteina associata o meno a statine una provata efficacia.

1. **Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;164:406-16. CDI** □□□

## I molti eventi avversi dei trattamenti per coronaropatia

Uno studio condotto da ricercatori statunitensi e svedesi<sup>1</sup> ha valutato la frequenza e la gravità degli eventi avversi segnalati in 4 trial clinici (APPRAISE-2, PLATO, TRACER, TRILOGY ACS) che avevano come comune denominatore l'aver effettuato valutazioni di efficacia e sicurezza di nuovi antiaggreganti orali e/o il confronto con antiaggreganti tradizionali nella sindrome coronarica acuta. Nell'ampia popolazione di pazienti (n=48.118), sono stati segnalati complessivamente 84.901 eventi avversi entro il primo anno dalla dimissione ospedaliera dopo l'episodio acuto; di questi il 14,4% era grave (SAEs, Serious Adverse Events) e la restante parte non grave (AEs). In termini di pazienti il 16,3% ha avuto un evento avverso grave e il 37,7% un evento avverso non grave, mentre il 46,1% non ha avuto alcun effetto avverso con i farmaci impiegati.

Per quanto riguarda il tipo di reazione avversa erano coinvolti praticamente tutti i principali apparati (gastrointestinale 10%, respiratorio 9%, cardiovascolare 8,4%). Erano poi segnalate complicanze infettive (10%) e generali (11%). Gli eventi avversi gravi erano soprattutto di tipo cardiovascolare (14%).

Per quanto riguarda il momento di insorgenza, erano particolarmente critici i tre mesi



immediatamente successivi alla dimissione, successivamente la frequenza si riduceva con il passare del tempo.

Dall'analisi multivariata, risultavano particolarmente a rischio di eventi avversi da farmaco gli anziani e le donne, oltre che alcuni sottogruppi con comorbidità, come la BPCO (hazard ratio 1,58, limiti di confidenza al 95% da 1,44 a 1,74) e lo scompenso cardiaco (hazard ratio 1,55, limiti di confidenza al 95% da 1,40 a 1,70).

I dati di questo studio indicano che il trattamento farmacologico della sindrome coronarica acuta si associa a eventi avversi in oltre la metà dei pazienti, in una certa percentuale dei quali gravi. Questo profilo di rischio non favorevole va confrontato ovviamente con la necessità di trattare un evento acuto potenzialmente grave o fatale con farmaci efficaci.

I risultati di questa indagine suggeriscono inoltre che i trial clinici rappresentino una fonte informativa affidabile e preziosa, ma probabilmente non pienamente utilizzata per la farmacovigilanza.

1. André Zimerman A, Lopes RD, et al. Pooled analysis of adverse event collection from 4 acute coronary syndrome trials. April 2016;174:60-7. CDI □□□