



**Newsletter numero 76 del 15.03.2011**

---

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

---

Sommario

- **Trattamento con antipertensivi e prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari in pazienti senza ipertensione**
- **Visite in Pronto Soccorso e ricoveri per overdose da paracetamolo negli Stati Uniti**
- **Esposizione precoce e tardiva a paracetamolo e sviluppo di asma ed atopia: i risultati del *New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study***
- **Uso di bifosfonati e rischio di fratture subtrocanteriche o diafisarie del femore in donne anziane**
- **Perdita ossea associata a terapia antitumorale: rischio di fratture dell'anca in donne di età media con cancro al seno**
- **Effetto di nitroglicerina unguento sulla densità e sulla resistenza ossea nelle donne in postmenopausa: i risultati di un RCT**
- **Farmacovigilanza post-marketing in pediatria: confronto del profilo di eventi avversi del vigabatrin in bambini ed adulti**
- **Co-prescrizione di macrolidi e calcio-antagonisti e rischio di ipotensione**
- **Trattamento della rinosinusite cronica con poliposi nasale con corticosteroidi per uso orale seguiti da corticosteroidi per uso topico**

**Trattamento con antipertensivi e prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari in pazienti senza ipertensione**

A cura della dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

Le patologie cardiovascolari (CVD) rappresentano la principale causa di morte negli Stati Uniti e nel mondo, essendo responsabili di circa il 30% di tutti i decessi. Un aumento del rischio di CVD comincia a verificarsi a valori di pressione sistolica di almeno 115 mmHg, con il 54% dei casi di stroke e il 46% dei casi di malattia ischemica cardiaca che si manifestano a questi valori pressori. Alcuni trial clinici hanno documentato che una riduzione della pressione sanguigna potrebbe ridurre la mortalità cardiovascolare tra i pazienti ipertesi (*Chobanian AV et al. Hypertension 2003;42:1206-52*). Altri trial hanno mostrato benefici nei pazienti in pre-ipertensione o normotesi (*Remme WJ et al. Cardiovasc Drugs Ther 2009; 23: 161-70*), mentre in altri i benefici non si sono mostrati analoghi (*Yusuf S et al. Lancet 2008; 372: 1174-83*).

Obiettivo di questa metanalisi è stato quello di valutare l'associazione tra trattamento antipertensivo e prevenzione secondaria di eventi associati a CVD e mortalità da tutte le cause in pazienti senza un'ipertensione clinicamente definita (pressione sistolica  $\geq 140$  mmHg, pressione diastolica  $\geq 90$  mmHg, e/o uso di farmaci antipertensivi o storia di ipertensione).

La ricerca degli studi da includere nella metanalisi è stata effettuata su MEDLINE (dal 1950 alla terza settimana di gennaio 2011), EMBASE e *Cochrane Collaboration Central Register of Controlled Clinical Trial* inserendo come parole chiave: *ipertensione* o *pressione sanguigna* o *valori normali di pressione sanguigna* o *preipertensione* o *pre-ipertensione*, o *pre-ipertesi* o *normotesi* o *farmaci antipertensivi* e *patologie cardiovascolari*. La ricerca è stata limitata a RCT in cui sono stati arruolati pazienti di età  $\geq 19$  anni, senza applicare alcuna restrizione di lingua.

Dalla ricerca in letteratura sono stati evidenziati 874 titoli e *abstract* potenzialmente rilevanti.

Nella metanalisi sono stati inclusi RCT controllati per la prevenzione di eventi CVD (stroke fatale o non fatale, infarto del miocardio [MI] fatale o non fatale, insufficienza cardiaca congestizia [CHF], mortalità per CVD) in cui era previsto un trattamento con antipertensivi, in pazienti con pressione sistolica  $< 140$  mmHg e diastolica  $< 90$  mmHg.

Gli studi venivano esclusi dalla metanalisi se gli eventi cardiovascolari non erano correlati a uno stato di ipertensione, se la popolazione in studio non includeva pazienti con preesistente CVD o patologie analoghe alla CVD quali diabete, se il trattamento con antipertensivi non era parte dell'intervento, se l'assegnazione al gruppo di trattamento non era randomizzata o se non era presente una misura di varianza (*p value* o intervallo di confidenza), se i partecipanti allo studio avevano meno di 18 anni, se tra i gruppi di intervento e di controllo sussistevano altre differenze oltre che il trattamento assegnato.

Gli *outcome* registrati includevano valutazione dell'incidenza di stroke, infarto del miocardio e insufficienza cardiaca congestizia, eventi cardiovascolari compositi, mortalità cardiovascolare, e mortalità da tutte le cause.

Degli 874 studi potenzialmente rilevanti identificati attraverso la ricerca iniziale, ne sono stati selezionati 25. La durata degli studi era compresa tra 1,5 e 63 mesi. Nei 25 studi inclusi nella metanalisi erano presenti dati relativi a 64.162 pazienti non ipertesi. L'età media dei partecipanti era compresa tra 55 e 68 anni e il 76% era di sesso maschile. La storia clinica di MI, CHF, diabete, stroke e coronaropatia registrata al basale variava in relazione allo studio considerato.

Rispetto al gruppo di controllo, i pazienti trattati con antipertensivi hanno mostrato una riduzione del rischio relativo per stroke pari al 23% (RR 0,77; IC 95% 0,61-0,98), una riduzione del 20% del rischio di MI (0,80; 0,69-0,93), del 29% del rischio di eventi CHF (0,71; 0,65-0,77), del 15% del

rischio di eventi CVD compositi (0,85; 0,80-0,90), del 17% del rischio di mortalità per eventi CVD (0,83; 0,69-0,99), e del 13% del rischio di mortalità da tutte le cause (0,87; 0,80-0,95).

La corrispondente riduzione del rischio assoluto per 1000 persone è stata -7,7 (da -15,2 a -0,3) per lo stroke, -13,3 (da -28,4 a 1,7) per MI, -43,6 (da -65,2 a -22,0) per eventi CHF, -27,1 (da -40,3 a -13,9) per eventi CVD compositi, -15,4 (da -32,5 a 1,7) per mortalità da CVD e -13,7 (da -24,6 a -2,8) per mortalità da tutte le cause.

Il valore  $I^2$  calcolato al fine di quantificare l'eterogeneità tra gli studi è risultato pari a 26,5% ( $p=0,24$ ) e a 0,0% ( $p=0,85$ ) per MI e eventi CHF, indicando una bassa eterogeneità tra gli studi. Una moderata eterogeneità è stata riscontrata per gli eventi di stroke ( $I^2=61,9\%$ ;  $p=0,02$ ), per gli eventi CVD compositi (35,4%;  $p=0,10$ ); per la mortalità da eventi CVD (43,6%,  $p=0,12$ ) e per mortalità da tutte le cause (46,1%;  $p=0,03$ ).

La metanalisi presenta alcuni limiti quali: scarsità del numero di studi che presentano gli outcome di interesse in pazienti normotesi o in condizione di pre-ipertensione; impossibilità di determinare la relazione dose-risposta tra valori pressori al basale e rischio di prima insorgenza o di recidiva di eventi CVD in pazienti con pressione inferiore a 140/90 mmHg; impossibilità di determinare se i benefici associati all'uso di antipertensivi sono attribuibili effettivamente alla diminuzione della pressione arteriosa o ad altri meccanismi tissutali o neuro-ormonali; impossibilità di escludere un possibile bias di pubblicazione e una possibile influenza dell'eterogeneità tra studi a causa del ridotto numero di studi inclusi; impossibilità di stimare il numero totale di eventi in tutti gli studi.

Tra i pazienti con storia clinica di malattia cardiovascolare, ma senza ipertensione, il trattamento antipertensivo è stato associato ad una riduzione del rischio di stroke, CHF, eventi cardiovascolari compositi e mortalità per tutte le cause.

Tuttavia, per estendere questi risultati ai pazienti non affetti da patologie cardiovascolari, vi è la necessità di dati ulteriori da altri RCT.

Nel commento allo studio si sottolinea che, poiché molti pazienti cominciano il trattamento antiipertensivo già in giovane età e lo proseguono per molti anni, è necessario tenere in considerazione sia i costi associati al trattamento antipertensivo sia l'eventuale insorgenza di reazioni avverse a farmaco. Pertanto, ai pazienti con valori di pressione sanguigna inferiori a 140/90 mmHg, andrebbe consigliato innanzitutto di adottare uno stile di vita sano, che ha dimostrato di ridurre pressione sanguigna, morbilità e mortalità cardiovascolare.

**Conflitto di interesse:** non è stato dichiarato alcun conflitto di interesse. Gli autori hanno ricevuto dei *grant*, ma nessuno ha influenzato il disegno e la conduzione dello studio.

**Parole chiave:** antipertensivi, patologie cardiovascolari, metanalisi.

#### Riferimenti bibliografici

Thompson AM et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension. A meta-analysis. JAMA. 2011; 305: 913-22.

Ventura HO, Lavie CJ. Antihypertensive therapy for prehypertension. Relationship with cardiovascular outcomes. JAMA, 2011; 305: 940-1.

#### Visite in Pronto Soccorso e ricoveri per overdose da paracetamolo negli Stati Uniti

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

Alcuni studi hanno stimato un aumento delle visite in Pronto Soccorso (PS) e delle ospedalizzazioni per *overdose* da paracetamolo tra il 1993 e il 2000 negli Stati Uniti. Nel 2004, l'FDA ha sollevato il

problema dell'epatotossicità da paracetamolo, lanciando una campagna educativa nazionale per un uso sicuro di paracetamolo.

Questo studio riporta una stima aggiornata degli accessi in PS e dei ricoveri relativi all'uso di paracetamolo.

Sono stati utilizzati il *National Electronic Injury Surveillance System* (NEISS) e il *National Hospital Ambulatory Medical Care Survey* (NHAMCS) per valutare il numero delle visite clinicamente rilevanti in PS tra il 2000 e il 2007, mentre il *National Hospital Discharge Survey* (NHDS) è stato usato per calcolare il numero di ospedalizzazioni negli USA tra 1991 e 2006.

NEISS è un sistema di sorveglianza, rappresentativo della situazione nazionale, che provvede a valutare gli effetti tossici dei farmaci tramite la *Consumer Product Safety Commission* (CPSC) negli USA, che comprende un registro di informazioni sulle visite in PS ed è basato su un campionamento probabilistico estratto da tutti gli ospedali (con un minimo di 6 posti letto e PS 24h) degli USA (esclusi gli istituti psichiatrici e quelli penali).

Due componenti speciali di NEISS, il progetto *Cooperative Adverse Drug Events Surveillance* (NEISS-CADES) e l'*All Injury Program* (NEISS-AIP), i quali includono 63 ospedali che collaborano al NEISS, sono stati utilizzati per identificare le visite in PS associate ad *overdose* da paracetamolo.

Nel 2004, i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e l'FDA hanno collaborato con CPSC per l'attivazione del progetto NEISS-CADES nell'individuare le visite in PS causate da eventi avversi non intenzionali da farmaci e NEISS-AIP per valutare le visite in PS associate a probabili e sospetti tentativi auto-lesivi, compresi quelli relativi ad un uso improprio dei farmaci.

Per questo studio, sono state identificate le visite in PS (registrate nel 2006-2007) associate ad *overdose* involontaria da paracetamolo tramite il NEISS-CADES, mentre quelle da *overdose* intenzionale dal NEISS-AIP.

NHAMCS è un'indagine nazionale condotta dal *National Center for Health Statistics* (NCHS) dei CDC su un campione probabilistico per registrare dati sull'utilizzazione e sulla fornitura di servizi di assistenza ambulatoriale in PS.

I dati di ciascun paziente sono stati inseriti da personale qualificato negli ospedali selezionati in un registro delle visite per un campione di pazienti selezionato casualmente durante un periodo di registrazione di 4 settimane, anche questo assegnato in maniera random.

Per ciascuna visita, sono state riportate un massimo di tre cause di accesso, tre tipologie di tossicità e tre diagnosi mediche codificate tramite ICD-9.

NHDS è un'indagine annuale nazionale condotta su un campione probabilistico di pazienti in dimissione ospedaliera negli USA condotta dal NCHS per registrare informazioni sui pazienti ospedalizzati.

Durante il periodo in studio, circa 500 ospedali hanno partecipato alla NHDS. Qualsiasi ospedalizzazione associata a paracetamolo non registrata come intenzionale o non-intenzionale, è stata considerata indeterminata.

È stata calcolata una media annuale di visite in PS associate ad *overdose* da paracetamolo di 44.348 nel NHAMCS (2000-2007) o 78.414 nel NEISS (2006-2007) e 33.520 ospedalizzazioni in NHDS (2000-2006).

Nel periodo 2000-2006, è stato calcolato un tasso aggiustato per età di 13,9 ospedalizzazioni associate ad *overdose* da paracetamolo per 100.000 americani, con un tasso più elevato (15,7) tra il 2005 e il 2006.

Tra il 1991 e 2006, non è stata osservata una riduzione di ricoveri per *overdose* da paracetamolo intenzionale o non-intenzionale. La maggior parte delle *overdose* riportate in NEISS (69,8%) e

NHDS (74,2%) è stata classificata come intenzionale (suicidi o tentativi di suicidio), mentre in NHAMCS l'intenzionalità era distribuita in modo uniforme.

È stato inoltre osservato un numero più elevato di ricoveri per *overdose* da paracetamolo nelle femmine rispetto ai maschi. Una distribuzione simile per genere è stata notata nelle visite in PS nel database NEISS, ma non in quello NHAMCS; questa discrepanza è dovuta probabilmente ad un basso numero di visite intenzionali registrate in NHAMCS rispetto a NEISS.

L'incidenza più elevata di ospedalizzazioni per *overdose* da paracetamolo si è manifestata nelle donne sotto i 30 anni.

Sebbene NEISS e NHAMCS siano entrambi campionamenti probabilistici che forniscono stime nazionali di proiezioni sulle visite in PS, è stata osservata una discrepanza nella media annuale delle visite in PS correlate a paracetamolo. NEISS riporta 34.066 visite in più rispetto a NHAMCS, ma questa discordanza è prevalentemente dovuta alla differenza nel numero di visite associate ad *overdose* intenzionali (33.589 visite in più in NEISS). E' probabile che i metodi per identificare l'*overdose* da paracetamolo e le relative codifiche influiscano sulle stime delle visite associate ad *overdose* intenzionale e non-intenzionale.

I risultati di questo studio suggeriscono che nonostante una campagna educativa per enfatizzare l'uso di dosi appropriate di paracetamolo nel 2004, sia l'*overdose* intenzionale che non intenzionale rimangono un problema significativo per la sanità pubblica. Tra il 1991 e il 2006 non sono state rilevate riduzioni nel numero di ospedalizzazioni correlate ad *overdose* intenzionale o non intenzionale. Nel periodo 2005-2006 si è registrato il tasso più alto dell'intero periodo 1991-2006.

Tenendo bene in considerazione le loro caratteristiche metodologiche e le loro limitazioni, i database selezionati per questo studio sono utili per caratterizzare le visite in PS e le ospedalizzazioni associate ad *overdose* da paracetamolo.

Fonti di informazione alternative e studi futuri potrebbero aiutare a caratterizzare ulteriormente questo problema di salute pubblica.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** paracetamolo *overdose*, visite in PS e ricoveri.

#### Riferimento bibliografico

Manthripragada AD et al. Characterization of acetaminophen overdose-related emergency department visits and hospitalizations in the United States *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; doi: 10.1002/pds.2090.

### Esposizione precoce e tardiva a paracetamolo e sviluppo di asma ed atopia: i risultati del *New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study*

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

Negli ultimi decenni è stato osservato un aumento della prevalenza dell'asma, soprattutto nei Paesi sviluppati, per cui sono state ipotizzate diverse spiegazioni, come varianti genetiche e fattori ambientali. Diversi studi hanno dimostrato che l'uso di paracetamolo è associato ad un aumento del rischio di asma nei bambini, mentre sono controversi i dati relativi allo sviluppo di asma in bambini esposti *in utero*.

Nell'ambito del *New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study*, che ha reclutato donne in stato di gravidanza a Wellington e Christchurch, in Nuova Zelanda, tra il 1997 e il 2001, è stata valutata

l'associazione tra uso di paracetamolo durante l'infanzia e sviluppo di atopìa ed allergie in bambini di 5-6 anni.

Alle donne reclutate è stato sottoposto un questionario al momento dell'arruolamento, a 3 e a 15 mesi dalla nascita della prole e poi annualmente fino a 6 anni. Ad ogni contatto è stato valutato il tasso di prevalenza di dispnea, febbre da fieno, rinite ed eczema, utilizzando quesiti standard dell'*International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, lievemente modificati per delimitare il periodo rispetto all'ultimo questionario somministrato, al fine di garantire una continuità dei dati. Con la stessa metodologia, è stata misurata anche la prevalenza di asma e rash.

Nella coorte sono stati raccolti i dati relativi all'esposizione a paracetamolo tra la nascita e 15 mesi di vita in 505 bambini di Christchurch e a 5-6 anni nel campione totale (Wellington e Christchurch; n=914).

L'*outcome* includeva la presenza di asma corrente, dispnea ed atopìa (misurata con prick test cutaneo) nei bambini all'età di 6 anni.

Nel gruppo di bambini di Christchurch, l'89,9% aveva ricevuto almeno 1 dose di paracetamolo a 15 mesi contro il 95,1% del campione totale (bambini di 5-6 anni di età).

#### Uso di paracetamolo prima dei 15 mesi e outcome osservati a 6 anni a Christchurch

L'uso precoce di paracetamolo è stato associato in misura statisticamente significativa ad atopìa, definita con il prick test, a 6 anni (OR 2,85; IC 95% 1,08-7,50). Dopo aggiustamento, tale associazione aumentava (OR aggiustato 3,61; 1,33-9,77). Questo effetto non risultava modificato dalla presenza o assenza di atopìa a 15 mesi (p=0,63). Tuttavia, la correlazione era più forte tra i soggetti non atopici a 15 mesi (OR aggiustato 8,48; 1,07-67,06).

Il rischio di asma corrente e dispnea a 6 anni è risultato elevato a seguito dell'uso precoce di paracetamolo ed era maggiore nei sottogruppi con asma corrente atopico e dispnea atopica.

Non è stata osservata un'associazione tra uso precoce di paracetamolo ed insorgenza di eczema, rash pruriginoso, febbre da fieno e rinite a 6 anni prima e dopo l'aggiustamento.

#### Uso di paracetamolo a 5-6 anni e outcome osservati a 6 anni nel campione totale

È stata osservata una forte associazione dose-dipendente, statisticamente significativa, tra uso di paracetamolo a 5-6 anni ed asma corrente e dispnea a 5-6 anni, che persisteva dopo aggiustamento per i fattori di confondimento. L'associazione era più forte nei soggetti non atopici rispetto a quelli atopici con asma corrente e dispnea.

È stata osservata un'interazione statisticamente significativa tra terapia antibiotica e uso di paracetamolo pari a 3-10 volte (p=0,009) e >10 volte (p=0,003) per asma corrente.

Nel sottogruppo di bambini che non hanno utilizzato antibiotici, l'uso di paracetamolo per 3-10 volte e per >10 volte aumentava l'OR relativo allo sviluppo di asma corrente, rispettivamente, a 2,42 (1,17-5,06) e a 3,94 (1,80-8,60).

In un'analisi *post hoc*, in cui l'infezione respiratoria rappresentava l'unica variabile, è stato osservato che, nei bambini che avevano assunto paracetamolo >10 volte, l'OR per asma corrente diminuiva da 2,83 (1,63-4,88) a 2,22 (1,26-3,91), mantenendosi statisticamente significativo (p=0,006), così come l'OR per dispnea corrente diminuiva da 3,25 (1,88-5,60) a 2,53 (1,44-4,43), rimanendo anch'esso statisticamente significativo (p=0,001).

Per quanto riguarda l'asma severo, è stato osservato che, rispetto ad un utilizzo pari a 0-2 volte, l'utilizzo di paracetamolo pari a 3-10 volte e >10 volte era associato a dispnea con disturbi del linguaggio (OR aggiustato, rispettivamente, 2,87 [0,64-12,87] e 5,36 [1,19-24,21]) e a disturbi del sonno dovuti a dispnea (OR aggiustato, rispettivamente, 2,44 [0,69-8,60] e 4,42 [1,25-15,63]).

In un'analisi univariata, l'uso del paracetamolo tra 5 e 6 anni ha dimostrato un'associazione dose-dipendente con l'insorgenza di rash pruriginoso e di eczema durante lo stesso periodo di tempo

( $p=0,003$ ). Dopo aggiustamento, tale associazione rimaneva statisticamente significativa solo per il rash ( $p=0,04$ ).

L'associazione tra uso precoce di paracetamolo e sviluppo tardivo di atopia può essere dovuto a fattori di confondimento, in quanto l'atopia nell'infanzia rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di atopia nella crescita. Tuttavia, nello studio è stato evidenziato un maggiore rischio nel sottogruppo non atopico all'età di 15 mesi.

Inoltre, il paracetamolo potrebbe essere stato utilizzato nel trattamento di patologie associate a dispnea. Anche le infezioni virali possono rappresentare un fattore di confondimento indipendente associato ad esacerbazioni di asma e ad uso di paracetamolo.

Non sono stati raccolti dati sull'indicazione d'uso del paracetamolo, anche se i risultati sono indipendenti dalle infezioni del tratto respiratorio inferiore e dall'uso di antibiotici per via sistemica, che rappresentano potenziali fattori di confondimento nell'associazione tra impiego di paracetamolo ed asma. Infine, non sono state raccolte informazioni sull'esposizione in gravidanza e pertanto non è possibile trarre conclusioni a tal proposito.

In questo studio è stata osservata una possibile associazione tra esposizione a paracetamolo e sviluppo di atopia e mantenimento dei sintomi asmatici.

**Conflitto di interesse:** lo studio ha ricevuto un grant dall'Health Research Council of New Zealand e da David e Cassie Anderson Bequest (Wellington).

**Parole chiave:** paracetamolo, asma, studio di coorte.

#### Riferimento bibliografico

Wickens K et al. The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 399–406.

### Uso di bifosfonati e rischio di fratture subtrocanteriche o diafisarie del femore in donne anziane

A cura della Dott.ssa Maria Rosa Luppino

Il numero di *case report* di fratture al livello della regione subtrocanterica o diafisaria del femore in donne in terapia a lungo termine con bifosfonati, in genere in seguito a traumi di lieve entità, è in aumento. Queste fratture vengono definite atipiche per la loro localizzazione e le loro caratteristiche radiografiche. La FDA, recentemente, ha reso noto che l'incidenza di fratture atipiche correlate all'uso dei bifosfonati verrà attentamente monitorata (*FDA Drug Safety Communication; 2010. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm204127.htm>*). Inoltre, l'*American Society for Bone and Mineral Research* ha pubblicato un *report* nel quale vengono specificati la definizione di tali fratture, la loro epidemiologia e la necessità di effettuare ulteriori ricerche in merito (*Shane E et al. J Bone Miner Res. 2010; 25: 2267-94*).

L'obiettivo dello studio, caso-controllo di tipo nested basato sulla popolazione, era quello di esaminare l'associazione tra uso di bifosfonati e fratture in una coorte di donne residenti in Ontario di età  $\geq 68$  anni trattate con un bifosfonato (alendronato, risedronato o etidronato) nel periodo 1 aprile 2002-31 marzo 2008.

La data della prima prescrizione della terapia con un bifosfonato rappresentava la data di ingresso nella coorte; era consentito lo *switch* tra i diversi bifosfonati considerati. Sono state escluse le donne con una storia di cancro nei precedenti 10 anni, condizioni correlate con l'alterazione dell'integrità dell'osso come osteomalacia, osteopetrosi, iperparatiroidismo, ipercalcemia, epilessia, morbo celiaco, morbo di Paget, osteodistrofia renale o bypass gastrico nei precedenti 5 anni, le donne

trattate nell'anno precedente con raloxifene, calcitonina, sodio fluoruro, clodronato, pamidronato o acido zoledronico.

Le donne incluse nella coorte sono state seguite fino alla prima frattura subtrocanterica o diafisaria del femore, al decesso o alla conclusione dello studio.

Tra le donne che avevano intrapreso la terapia con bifosfonati, i casi erano rappresentati da soggetti ospedalizzati con una frattura subtrocanterica o diafisaria del femore nel periodo in studio in base ai rispettivi codici ICD-10. La data dell'ospedalizzazione rappresentava la data indice. Se durante lo studio si verificavano più fratture, veniva presa in considerazione solo la prima ospedalizzazione. Per ciascun caso sono stati selezionati fino a 5 controlli nell'ambito di una coorte non ospedalizzata con fratture subtrocanteriche o diafisarie del femore, correlati ai casi in funzione dell'età e della data di ingresso nello studio.

L'analisi principale dello studio ha valutato l'associazione tra l'ospedalizzazione per fratture subtrocanteriche o diafisarie del femore e la durata cumulativa del trattamento con bifosfonati per più di 5 anni. Per esaminare l'associazione in corrispondenza dell'uso di basse dosi di bifosfonati sono state valutate anche durate di trattamenti da 3 a 5 anni e da 100 giorni a 3 anni. Le donne che avevano iniziato la terapia che non era stata proseguita oltre i 100 giorni (uso transitorio) sono state utilizzate come gruppo di riferimento per tutte le analisi.

Nell'analisi secondaria è stata testata la specificità del disegno dello studio valutando la correlazione tra uso di bifosfonati e fratture osteoporotiche tipiche del collo del femore o intratrocanteriche mediante il confronto tra i relativi *odds ratio* con i risultati di trial randomizzati sui bifosfonati.

In oltre 7 anni, sono state identificate 205.466 donne che incontravano i criteri di inclusione dello studio, tra le quali 716 (0,35%) avevano subito una frattura subtrocanterica o diafisaria del femore in seguito al trattamento con bifosfonati. Questi casi sono stati correlati con 3.580 controlli. I casi presentavano un'età mediana di 83 anni e sono stati seguiti per un periodo mediano di 4 anni dall'inizio della terapia con bifosfonati.

Nell'analisi primaria, l'uso dei bifosfonati per  $\geq 5$  anni, rispetto all'impiego transitorio, è stato associato ad un aumento del rischio di fratture subtrocanteriche o diafisarie del femore (OR aggiustato 2,74; IC 95% 1,25-6,02). Al contrario, una durata d'uso inferiore non è stata correlata ad un incremento statisticamente significativo del rischio.

Nell'analisi secondaria, nella quale è stato valutato il rischio di fratture osteoporotiche tipiche, sono state identificate 9.723 donne con fratture a livello del collo del femore o della regione intertrocanterica femorale verificatesi durante la terapia. Come atteso, l'uso di bifosfonati per un periodo  $\geq 5$  anni è stato associato ad un rischio ridotto di fratture rispetto all'impiego transitorio (OR aggiustato 0,76; 0,63-0,93). Anche una durata intermedia (3-5 anni) di trattamento con bifosfonati è stata correlata ad un basso rischio di frattura, con il limite superiore dell'intervallo di confidenza prossimo all'unità (OR aggiustato 0,86; 0,73-1,00) mentre, una durata inferiore (da 100 giorni a 3 anni), è stata associata ad una riduzione non significativa del rischio di frattura (OR aggiustato 0,93; 0,81-1,07).

La percentuale attribuibile di donne esposte era il 64%, suggerendo che più della metà delle fratture subtrocanteriche o diafisarie del femore verificatesi durante una terapia con bifosfonati  $>5$  anni era da attribuirsi al trattamento a lungo termine con tali farmaci. L'incidenza attribuibile alla popolazione era l'11% ed indicava che circa 1 frattura su 10 a livello subtrocanterico o diafisario del femore avrebbe potuto essere prevenuta evitando un'esposizione ai bifosfonati  $>5$  anni.

Delle 52.595 donne che avevano assunto bifosfonati per una durata  $>5$  anni, è stato stimato che 71 donne (rischio assoluto 0,13%) sarebbero andate incontro ad una frattura subtrocanterica o diafisaria del femore nell'anno seguente e 117 donne entro i 2 anni successivi (0,22%).

In donne anziane, il trattamento con bifosfonati per una durata maggiore di 5 anni è stata associata ad aumento del rischio di fratture subtrocanteriche o diafisarie del femore. La stima del rischio assoluto, invece, è risultata bassa.

Lo studio rappresenta la più ampia valutazione su questo tema finora pubblicata. Come atteso, la terapia con bifosfonati è stata anche associata ad un rischio ridotto di fratture osteoporotiche tipiche che conferma quanto evidenziato da *trial* randomizzati su questa classe terapeutica. Tra i limiti dello studio va rilevato il mancato accertamento della corrispondenza con le caratteristiche radiologiche descritte dal *report* sulle fratture atipiche del femore dell'*American Society of Bone and Mineral Research*.

**Conflitto di interesse:** uno degli autori dello studio riporta conflitti di interesse con diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** bifosfonati, fratture atipiche, studio caso-controllo di tipo nested.

#### Riferimento bibliografico

Park-Wyllie LY et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011; 305: 783-89..

### Perdita ossea associata a terapia antitumorale: rischio di fratture dell'anca in donne di età media con cancro al seno

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Gli inibitori dell'aromatasi, utilizzati con successo nel trattamento oncologico, sono stati recentemente associati alla comparsa di fratture dell'anca. Questi farmaci, riducendo i livelli circolanti di estrogeni, determinano un aumento della perdita ossea e di conseguenza un maggiore rischio di fratture. Tuttavia, nei trial clinici l'incidenza di frattura dell'anca è raramente riportata.

In questo studio sono stati descritti casi di fratture dell'anca in donne di età media con cancro al seno allo stadio iniziale e con valutazione dell'impatto funzionale a 12 mesi.

Sono state considerate donne con cancro al seno che avevano avuto una frattura dell'anca tra i 25 e i 60 anni, osservate presso il *Bone Health and Osteoporosis Center della Northwestern University* dal gennaio 2005 al dicembre 2007. La valutazione clinica consisteva in: esame fisico, densitometria ossea, valutazione funzionale pre-frattura, valutazione di cause secondarie di perdita ossea (carenza di vitamina D, malassorbimento di calcio, malattia renale cronica, gammopatia monoclonale di incerto significato). A 12 mesi è stata eseguita una valutazione fisica e funzionale.

La valutazione funzionale è stata effettuata attraverso un questionario, il *National Health Interview Survey* (NHIS), relativo a: preparazione del cibo, lavori domestici pesanti, abilità a salire 10 gradini, fare compere e uscire da un'auto, utilizzando una scala da 0 a 3 in ordine di difficoltà crescente.

È stata inoltre effettuata una revisione sistematica di *case report*, *case series* e *database* osservazionali in riferimento alle conseguenze sull'osso della terapia oncologica, utilizzando MEDLINE, PubMed, EMBASE e FDA *Adverse Event Reporting System* (FDA AERS) (periodo gennaio 1998-dicembre 2008).

Sono state identificate 6 donne caucasiche con frattura dell'anca, con un'età mediana di 53,5 anni, 5 delle quali presentavano osteopenia e 1 osteoporosi. In 2 casi sono stati osservati carenza di vitamina D e malassorbimento di calcio, mentre un altro caso presentava carenza di vitamina D con elevata perdita urinaria di calcio. L'età mediana al momento della diagnosi e dell'induzione della

menopausa da chemioterapici è stata di 48 anni. Le pazienti avevano ricevuto come trattamenti chirurgia, radioterapia e chemioterapia con citoxano e adriamicina. In 4 casi, la positività per il recettore degli estrogeni ha portato all'impiego di inibitori dell'aromatasi (anastrozolo). Le fratture si sono verificate da 1 a 4 anni dopo la diagnosi di cancro.

Il declino funzionale clinicamente rilevante è stato osservato a 12 mesi, con maggiori difficoltà nei lavori domestici pesanti, nel salire le scale e nel fare la spesa.

### FDA AERS

All'interno di questo database, sono stati identificati 228 casi di fratture associate a chemioterapia e/o inibitori dell'aromatasi. Tra le donne  $\leq 64$  anni sono state identificate 78 fratture, di cui 15 casi con fratture dell'anca o del femore. Gli inibitori dell'aromatasi sono risultati i farmaci più comunemente associati alle fratture (149 casi).

### Studi osservazionali

Uno studio caso-controllo (Mincey BA et al. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 127-32) ha evidenziato che le donne che avevano ricevuto anastrozolo mostravano più fratture dopo correzione per fattori di confondimento (OR 1,21; IC 95% 1,03-1,43; P = 0,02).

Dall'analisi degli studi epidemiologici è emerso che nel *Women's Health Initiative Study* (Chen Z et al. *Arch Int Med* 2005; 165: 552-8) le pazienti sopravvissute presentavano un aumentato rischio per fratture (RR 1,31; IC 95% 1,21-1,41;) rispetto alle donne di pari età non affette da cancro.

Allo stesso modo, il rischio di frattura dell'anca e di caduta aumentava nelle donne in post-menopausa dopo la diagnosi di cancro al seno (rispettivamente, HR 1,55; IC 95%: 1,13-2,1 e 1,15; 1,06.1,25) (Chen HF et al. *Diabetes Care* 2008; 31: 75-80).

Un altro studio (Kanis JA et al. *Br J Cancer* 1999; 79: 1179-81) ha dimostrato che l'incidenza di fratture vertebrali nelle donne con diagnosi di cancro al seno è aumentata (5,4% versus 1,5%). Questo effetto è stato più marcato nelle donne con una frattura prevalente all'entrata nello studio (OR 3,4). Dopo aggiustamento per età, durata del follow-up e fratture prevalenti, il rischio è stato di 4,7 (2,3-9,9; P<0,0001) nelle donne con nuova diagnosi di cancro al seno e 22,7 (9,1-57,1; P <0,0001) nelle donne con cancro al seno recidivante.

In un ampio studio di popolazione caso-controllo (Vestergaard P et al. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 334-40), gli inibitori dell'aromatasi erano associati ad un rischio 2 volte maggiore di fratture (IC 95% 1,05-3,93) e 4 volte maggiore di fratture dell'anca (IC 95% 1,03-2,09).

I risultati degli studi clinici disponibili suggeriscono che i 3 inibitori dell'aromatasi di terza generazione (anastrozolo, letrozolo, exemestano) incidono sul turnover osseo, la densità minerale ossea e il rischio di fratture e che la diminuzione della densità minerale ossea, la recidiva di malattia ed il rischio di fratture sono aumentati in caso di trattamento ritardato con acido zoledronico.

La perdita ossea indotta dai trattamenti antitumorali si traduce nell'insorgenza di fratture dell'anca in donne di età media con cancro al seno, con un considerevole declino funzionale. Queste fratture si verificano in soggetti più giovani e con densità minerale ossea maggiore, rispetto alle pazienti della stessa età, ma non affette da cancro al seno.

Lo studio presenta alcuni limiti: 1) le segnalazioni contenute nel FDA AERS possono essere di bassa qualità in merito a completezza ed accuratezza; 2) non è possibile eliminare eventuali ridondanze all'interno di questo database.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** terapia antitumorale, fratture, case-series e revisione sistematica.

### **Riferimento bibliografico**

Edwards BJ et al. Cancer therapy associated bone loss: implications for hip fractures in mid-life women with breast cancer. Clin Cancer Res; 2011, 17: 560-8.

### **Effetto di nitroglicerina unguento sulla densità e sulla resistenza ossea nelle donne in postmenopausa: i risultati di un RCT**

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

La nitroglicerina stimola la formazione dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo, è un farmaco poco costoso ed ampiamente disponibile. Tuttavia, i suoi effetti sulla densità ossea, la struttura ossea e la resistenza ossea sono al momento sconosciuti.

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'applicazione giornaliera, per 24 mesi, in sede lombare di un unguento a base di nitroglicerina sulla densità ossea (*Bone Mineral Density*, BMD).

Gli obiettivi secondari comprendevano gli effetti dell'unguento sulla densità ossea a livello dell'anca, sugli indici della geometria ossea e della resistenza del radio e della tibia distali e sui marcatori della formazione delle ossa e del riassorbimento osseo.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stato condotto a Toronto, nell'Ontario, Canada, a partire dal novembre 2005 e fino a marzo 2010.

Sono state incluse donne di età  $\geq 50$  anni in postmenopausa da almeno 1 anno e con T score di BMD a livello della colonna lombare compresi tra 0 e -2,0 e a livello dell'anca  $< -2,0$ .

Sono state escluse le donne con condizioni mediche che potevano influenzare il metabolismo osseo, in trattamento con androgeni, calcitonina, estrogeni, progesterone, fluoro, raloxifene, tamoxifene, etidronato, prednisone o farmaci equivalenti alla dose di 5 mg/die per  $\geq 12$  mesi; trattamento con litio od antiepilettici nei 6 mesi precedenti l'entrata nello studio; uso riferito di alendronato o risedronato per almeno 4 settimane nei 3 anni precedenti. Sono state inoltre escluse le pazienti con anamnesi positiva per patologie cardiovascolari, trattate con nitrati o con ipersensibilità a questi farmaci.

Le partecipanti sono state inizialmente trattate per una settimana con un unguento a base di nitroglicerina (15 mg/die) applicato al momento di coricarsi. Le donne che avevano ricevuto tutte le dosi di nitroglicerina sono state randomizzate a continuare il trattamento con un unguento di nitroglicerina applicato ogni giorno prima di coricarsi oppure ad utilizzare il placebo. Entrambi i gruppi sono stati seguiti per 2 anni.

Le principali misure di esito comprendevano BMD a livello della colonna lombare, del collo femorale e di tutta l'anca.

Gli *outcome* secondari comprendevano gli indici di geometria ossea e di forza al distale del radio e della tibia, i biomarcatori della formazione dell'osso (fosfatasi alcalina osso-specifica) e del riassorbimento osseo (N-telopeptide urinario).

Durante le interviste telefoniche sono state poste delle domande generali sugli eventi avversi, compresi quelli gravi (definiti come visite al pronto soccorso, ricoveri e visite alla clinica in cui è stato condotto lo studio) e nello specifico sulla presenza di fratture, mal di testa, nausea e vertigini.

Su 400 donne entrate nella fase iniziale di prova, 243 sono state randomizzate a nitroglicerina unguento (n = 126) o placebo (n = 117). Trenta partecipanti (23,8%) del gruppo nitroglicerina e 15 (12,8%) di quello placebo hanno interrotto lo studio.

Paragonate con il placebo, le donne randomizzate al gruppo nitroglicerina hanno avuto incrementi significativi dell'area del BMD a livello della colonna lombare (6,7%; IC 95%: 5,2%-8,2%;

P<0,001), dell'anca totale (6,2%; 5,6%-7,0%, P<0,001) e del collo del femore (7,0%; 5,5%-8,5%; P<0,001) a 24 mesi.

Durante i 24 mesi di trattamento, le pazienti che avevano ricevuto nitroglicerina avevano riportato aumenti della BMD volumetrica trabecolare (11,9%, 8,1% -15,7% a livello del radio e 8,5%; 4,3%-12,7% a livello della tibia), della BMD corticale (2,2%; 0,6% -3,7% a livello del radio e 1,5%; 0,8% -2,3% a livello della tibia), dello spessore corticale (13,9%; 6,0%-21,7% a livello del radio e 24,6%; 18,9%-30,4% a livello del tibia), e della circonferenza periostale (7,4%; 4,3%-10,4% a livello del radio e 2,9%; 1,0%-6,8% a livello della tibia) rispetto al gruppo di controllo con placebo.

Il trattamento con un unguento a base di nitroglicerina è stato anche associato ad aumenti degli indici di resistenza ossea. Rispetto al placebo a 3, 12 e 24 mesi, il trattamento con la nitroglicerina è stato significativamente associato ad un 14,4%, 20,7% e 34,8% di incremento (P <0,001) nella fosfatasi alcalina specifica dell'osso e a un 20,1%, 32,8%, 54,0% di decremento (P <0,001) nelle urine di N-telopeptide.

Sebbene l'incidenza di eventi avversi gravi non sia stata diversamente rilevata tra il gruppo con nitroglicerina (5 [4,2%]) e il gruppo con placebo (5 [4,3%]), tra le donne che hanno continuato il trattamento per 24 mesi, il mal di testa è stato riportato da 40 (35%) pazienti nel gruppo con nitroglicerina e da 6 (5,4%) nel gruppo con placebo durante il primo mese, 11 (9,6%) e 2 (1,8%) rispettivamente nei primi 6 mesi, 6 (5,3%) e 1 (0,9%) rispettivamente durante i successivi 6 mesi, e 2 (2%) nel gruppo nitroglicerina negli ultimi 12 mesi. Sono stati rilevati due casi di fratture, una in ciascun gruppo, e 1 decesso per ictus nel gruppo con nitroglicerina.

La somministrazione giornaliera di un unguento a base di nitroglicerina incrementa la formazione ossea e la riduzione del riassorbimento osseo, sostanzialmente migliorando la BMD, la struttura ossea e gli indici della resistenza ossea, almeno tanto quanto i trattamenti esistenti.

Mettendo assieme tutte queste informazioni, i dati suggeriscono che la nitroglicerina giornaliera può ridurre il rischio di fratture vertebrali e fratture non-vertebrali. Inoltre, i nitrati hanno un potenziale vantaggio dovuto alla facile somministrazione come unguento, cerotti o pillole e hanno un'ampia disponibilità di preparazioni generiche.

Nell'editoriale di accompagnamento allo studio viene sottolineato come i risultati suggeriscono modesti effetti benefici dei nitrati sul tessuto osseo nelle donne in postmenopausa. Anche se questi dati indicano che la terapia con nitroglicerina abbia le potenzialità di ridurre le fratture, lo studio è stato sottodimensionato per valutare il rischio di frattura, con solo 2 fratture in entrambi i gruppi in trattamento con nitroglicerina e uno con placebo. In aggiunta, il mal di testa è stato rilevato più frequentemente tra le donne che hanno ricevuto nitroglicerina. I risultati riportati in questo studio dovrebbero gettare le basi per uno studio di adeguata potenza, più ampio, che valuti il rischio di fratture come esito. Se tale studio dimostrasse l'efficacia nel ridurre le fratture, i medici avrebbero una nuova terapia poco costosa per l'osteoporosi.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal *Canadian Institute of Health Research (CIHR)* e dal *Physicians' Services Incorporated*. L'autore dell'editoriale ha riferito di far parte di un advisory board di Amgen.

**Parole chiave:** nitroglicerina unguento, densità ossea, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Jamal SA et al. Effect of nitroglycerin ointment on bone density and strength in postmenopausal women: a randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 800-7.

Khosla S. Is nitroglycerin a novel and inexpensive treatment for osteoporosis? *JAMA* 2011; 305: 826-7.

**Farmacovigilanza post-marketing in pediatria: confronto del profilo di eventi avversi del vigabatrin in bambini ed adulti**

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Al momento dell'introduzione in commercio di un farmaco, i dati disponibili relativamente al suo impiego nei bambini sono piuttosto limitati considerato che i trial clinici sono condotti principalmente negli adulti. L'attuale legislazione europea obbliga quindi le ditte farmaceutiche a presentare un Piano di Investigazione Pediatrico (PIP) per tutte le nuove sostanze medicinali, indicazioni e formulazioni.

Gli studi pediatrici per i nuovi principi attivi vengono generalmente posticipati fino a quando si rendono disponibili maggiori evidenze sul loro profilo rischio-beneficio negli adulti. Considerato che in pediatria è molto comune l'uso off-label, la farmacovigilanza post-marketing costituisce lo strumento principale per il monitoraggio e la valutazione della sicurezza dei farmaci nei bambini.

Alla luce delle differenze esistenti tra bambini ed adulti per ciò che concerne farmacocinetica, farmacodinamica, fasi dello sviluppo e patologie, il profilo di tollerabilità dei farmaci potrebbe variare molto sulla base dell'età dei pazienti. Anche i metodi utilizzati in farmacovigilanza dovrebbero essere adattati alla popolazione pediatrica, al fine di individuare potenziali segnali d'allarme.

Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare il profilo di eventi avversi del vigabatrin nei bambini e negli adulti utilizzando metodi modificati di ricerca del segnale (*Signal Detection Methods*, SDMs).

La metodologia del *Prescription-Event Monitoring* (PEM) è compatibile con i requisiti etici richiesti dalle linee guida internazionali per la ricerca biomedica da effettuare su soggetti umani.

Il PEM è uno studio di coorte osservazionale di farmacovigilanza condotto su farmaci di nuova introduzione in commercio prescritti in medicina generale. I pazienti vengono identificati tramite le prescrizioni effettuate dai medici di medicina generale e dispensate tramite il *National Health Service* in Inghilterra.

I medici inglesi sono stati contattati subito dopo aver effettuato la prima prescrizione di vigabatrin. Dopo 6 mesi dalla prescrizione iniziale, per ciascun paziente è stata compilata la *Green Form*, contenente informazioni su dati demografici, indicazione d'uso, dose, eventi avversi, motivi di interruzione del trattamento. Tutti gli eventi avversi sono stati raccolti nel database della *Drug Safety Research Unit* (DRSU).

I pazienti sono stati identificati tramite le prescrizioni di vigabatrin effettuate tra il giugno 1991 ed il giugno 1995. Sono stati esaminati i dati di una coorte di 10.177 pazienti relativamente a reazioni avverse da farmaco, motivi di interruzione del trattamento e mortalità. I dati degli eventi avversi sono stati stratificati sulla base dell'età in due gruppi: bambini (0-17 anni; sottogruppi <2 anni, 2-11 anni, 12-17 anni) ed adulti ( $\geq 18$  anni).

In questo studio il termine "segnale di evento avverso" ha incluso: sospette reazioni avverse da farmaco, motivi di interruzione del trattamento, eventi avversi imputabili in maniera possibile o probabile a vigabatrin, differenze significative nelle densità di incidenza, valori significativi di *Proportional Reporting Ratio* (PRR), valori significativi dei rapporti dei tassi di incidenza, decessi attribuiti a vigabatrin.

Le densità di incidenza di eventi avversi in bambini e adulti comparsi durante il primo mese di terapia sono state confrontate a quelle calcolate tra due e sei mesi. I tassi di eventi avversi dei bambini sono stati infine comparati a quelli degli adulti, calcolando, a differenza dei metodi standard, PRR e rapporti dei tassi di incidenza, per ciascun gruppo di età.

Su una coorte di 10.177 pazienti, circa il 30% era rappresentato da bambini, di cui 419 con età inferiore ai due anni. Il periodo di osservazione mediano è stato di 299 giorni per i bambini (range interquartile, IQR, 256-488) e 330 giorni per gli adulti (263-634). L'indicazione è stata riportata per 8.362 pazienti (82,2% del totale); l'impiego per indicazioni non autorizzate (es. nevralgia) è stato identificato in 49 pazienti.

Sono state individuate differenze nella frequenza complessiva di eventi avversi riportati in bambini ed adulti e quelli descritti durante i primi 30, 90 e 180 giorni di trattamento. Negli adulti sono state segnalate reazioni avverse psichiatriche specifiche (es. allucinazioni, sogni anormali) più frequentemente rispetto ai bambini ( $P < 0,05$ ). Gli eventi avversi riportati più comunemente nei bambini sono stati le anomalie del comportamento (PRR 5,3) e l'iperattività (PRR 4,5), mentre negli adulti sono stati la confusione (PRR 25,0) e la psicosi (PRR 12,5).

Il termine "deficit del campo visivo" è stato descritto più comunemente negli adulti rispetto ai pazienti pediatrici ( $p < 0,05$ ). La forza di questo segnale aumentava tra i 30 ed i 90 giorni di terapia, mentre restava stabile tra i 90 ed i 180 giorni.

L'11,8% delle reazioni avverse individuate nei bambini ed il 27,3% di quelle riscontrate negli adulti sono state segnalate alle autorità regolatorie.

Una percentuale sovrapponibile tra i due gruppi ha sospeso la terapia con vigabatrin ed una proporzione più piccola di reazioni avverse è stata descritta nei bambini. Le ragioni più comuni di interruzione di terapia sono state i disturbi psichiatrici nei bambini e le condizioni neurologiche negli adulti. Una proporzione più elevata di pazienti pediatrici rispetto agli adulti ha interrotto il trattamento a causa di mancata efficacia terapeutica (57,7% vs 47,5%).

Complessivamente sono stati registrati 139 decessi (1,4%). Le cause più comuni di morte sono state polmonite (9 casi) e paralisi cerebrale (6) nei bambini, epilessia (28 casi) e accidente cerebrovascolare (6) negli adulti. La causa non è stata individuata per 6 pazienti (4,3%). A parere dei medici segnalatori, nessun decesso era attribuibile al vigabatrin.

Al tempo dello studio PEM (1991-1995), il vigabatrin era stato autorizzato come terapia aggiuntiva nelle forme di epilessie non controllate con le terapie convenzionali. È possibile quindi che il rischio di eventi avversi o ADR sia stato condizionato da un bias di selezione relativamente a pazienti con epilessia non facilmente trattabile, che assumevano più farmaci anticonvulsivanti e con presenza di comorbidità. In alcuni casi, inoltre, i medici potrebbero essere stati più riluttanti a compilare le *Green Forms* per pazienti con storie mediche complesse. Anche negli studi PEM è infatti possibile una sottosegnalazione ed una sottostima delle incidenze degli eventi avversi.

Utilizzando metodi modificati di ricerca del segnale, questo studio ha dimostrato che esistono differenze nel profilo di tollerabilità del vigabatrin tra bambini ed adulti.

Le patologie basali, la politerapia, la farmacodinamica, la farmacocinetica e la fase dello sviluppo potrebbero spiegare tali differenze.

**Conflitto di interesse:** la DSRU è un'organizzazione indipendente senza fini di lucro finanziata tramite contributi liberali delle aziende farmaceutiche, inclusa la Sanofi-Aventis, che non hanno alcun controllo sulla conduzione o la pubblicazione degli studi. Un autore ha partecipato come esperto a favore della Sanofi in alcune cause legali riguardanti il vigabatrin.

**Parole chiave:** vigabatrin, pediatria, Prescription-Event Monitoring.

#### Riferimento bibliografico

Aurich-Barrera B et al. Paediatric post-marketing pharmacovigilance: comparison of the adverse event profile of vigabatrin prescribed to children and adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; doi: 10.1002/pds.2105.

**Co-prescrizione di macrolidi e calcio-antagonisti e rischio di ipotensione**

A cura della Dott.ssa Laura Franceschini

I macrolidi (eritromicina, claritromicina e azitromicina) sono gli antibiotici più prescritti, con oltre 66 milioni di ricette dispensate solo negli Stati Uniti nel corso del 2008.

Anche se generalmente ben tollerati, possono provocare interazioni farmacologiche attraverso diversi meccanismi, uno dei quali implica l'inibizione degli enzimi del citocromo P450 e in particolare dell'isoenzima CYP 3A4, che svolge un ruolo importante nel metabolismo di molti farmaci ed è fortemente inibito da eritromicina e claritromicina.

I farmaci metabolizzati dal CYP 3A4, in presenza di un inibitore di questo isoenzima, vanno incontro ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche con potenziale rischio di tossicità.

Questo isoenzima ha molti substrati di rilevanza clinica, tra cui molto importanti i calcio-antagonisti. Diversi case report hanno descritto una significativa tossicità cardiovascolare nei pazienti in trattamento con un calcio-antagonista in associazione a eritromicina o claritromicina, ma non con azitromicina, che non inibisce il CYP 3A4.

Dato il largo impiego di macrolidi e calcio-antagonisti, ogni anno milioni di pazienti in tutto il mondo sono probabilmente esposti a questa combinazione di farmaci; ciononostante, la potenziale interazione tra questi farmaci non è tenuta in particolare considerazione e nessuno studio rigoroso ne ha analizzato le conseguenze cliniche.

Per caratterizzare le conseguenze cliniche dell'uso di macrolidi in pazienti trattati con calcio-antagonisti è stato eseguito uno studio di popolazione con disegno case-crossover su pazienti  $\geq 66$  anni residenti in Ontario (Canada), utilizzando database di prescrizione (*Ontario Drug Benefit Claims Database*), di ricovero ospedaliero (*Canadian Institute for Health Information's Discharge Abstract Database*) e di servizi sanitari (*Registered Persons Database e Ontario Health Insurance Plan Database*).

È stata individuata una coorte di pazienti ( $\geq 66$  anni) a cui era stato prescritto un calcio-antagonista (verapamile, diltiazem, nifedipina, amlodipina o felodipina) tra aprile 1994 e marzo 2009. L'uso continuativo è stato definito come rinnovo della ricetta del farmaco entro 180 giorni dalla precedente.

Sono stati esclusi i pazienti che avevano prescrizioni per più di un macrolide nei 30 giorni precedenti il ricovero in ospedale e i pazienti per i quali non vi era la certezza di dati completi.

Nell'analisi primaria sono stati identificati i pazienti ricoverati in ospedale per il trattamento di ipotensione o shock, esaminando solo i dati dei pazienti nei quali l'ipotensione era presente al momento del ricovero.

È stato utilizzato un approccio analitico di appaiamento a coppie per confrontare l'esposizione di ciascun paziente ad ogni macrolide (eritromicina, claritromicina o azitromicina) in un periodo "a rischio" di 7 giorni immediatamente prima del ricovero e un periodo di controllo di 7 giorni, un mese prima della data del ricovero.

Per ciascun antibiotico è stato stimato il rischio di ipotensione o shock durante la terapia con calcio-antagonista, mettendo a confronto l'esposizione durante il periodo a rischio e il periodo di controllo.

Sono stati identificati 999.234 pazienti (età mediana 71 anni [IQR = 67-78 anni]) in trattamento con un calcio-antagonista durante il periodo in esame; all'interno di questa coorte, 7.100 pazienti sono stati ricoverati per il trattamento di ipotensione; poco più della metà di questi pazienti era di sesso femminile, con un'età mediana di 77 anni (IQR 72-83); 176 pazienti avevano avuto la prescrizione di un macrolide durante gli intervalli di rischio o di controllo.

È stata osservata una forte associazione tra eritromicina e ricovero ospedaliero per ipotensione (OR 5,8; IC 95% 2,3-15,0) e un rischio più basso, ma statisticamente significativo, per claritromicina (3,7; 2,3-6,1). Non è invece emersa alcuna associazione tra uso di azitromicina e rischio di ipotensione (1,5; 0,8-2,8).

Risultati simili sono stati osservati in un'analisi stratificata su pazienti che avevano ricevuto un calcio-antagonista diidropiridinico (nifedipina, amlodipina o felodipina).

Diversi i limiti dello studio: 1) non è stato possibile quantificare l'aderenza al trattamento, né il tipo e la gravità dell'infezione; 2) l'accuratezza per la diagnosi di ipotensione non è stata validata; 3) l'ipotensione riconosce diverse possibili cause, tra cui la risposta all'infezione piuttosto che la conseguenza di un'interazione farmacologica; 4) lo studio non ha una potenza statistica sufficiente per valutare come *outcome* anche la bradicardia, che potrebbe accompagnarsi all'ipotensione nei pazienti trattati con verapamile e diltiazem; 5) non è stata caratterizzata l'entità dell'interazione per ciascuno dei calcio-antagonisti. Questo aspetto è importante perché l'inibizione di eritromicina e claritromicina sul CYP 3A4 dovrebbe portare ad un aumento più rilevante di quei calcio-antagonisti sottoposti ad una maggiore eliminazione presistemica (in particolare felodipina).

Tuttavia, questi limiti si applicano a tutti gli antibiotici macrolidi, inclusa azitromicina, e non sono sufficienti a spiegare il differente rischio associato a claritromicina ed eritromicina, biologicamente plausibile e prevedibile sulla base della loro farmacocinetica.

In questo studio, i pazienti anziani in terapia con calcio-antagonisti hanno mostrato un aumentato rischio di ricovero ospedaliero per ipotensione o shock dopo l'assunzione di claritromicina o eritromicina, ma non di azitromicina.

Pertanto, quando è necessario l'impiego di un macrolide nei pazienti anziani in terapia con un calcio-antagonista, dovrebbe essere considerato preferenziale l'utilizzo di azitromicina.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori hanno prestato servizi di consulenza per diverse ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** macrolidi, calcio-antagonisti, studio case-crossover.

#### Riferimento bibliografico

Wright AJ et al. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *CMAJ* 2011; 183: 303-7.

### Trattamento della rinosinusite cronica con poliposi nasale con corticosteroidi per uso orale seguiti da corticosteroidi per uso topico

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La rinosinusite cronica con poliposi nasale è una particolare forma di rinosinusite cronica, con una prevalenza del 3-5%, una percentuale di ricaduta più elevata dopo il trattamento e un'importante sintomatologia che può persistere anche per più di 12 settimane, caratterizzata da ostruzione nasale, secrezione, dolore o pressione facciale e riduzione della sensibilità olfattiva.

Le attuali linee guida raccomandano l'uso di corticosteroidi per uso nasale e, quando necessario, irrigazioni nasali saline e farmaci antiallergici. In caso di inefficacia terapeutica dopo 3 mesi e in caso di poliposi severe e refrattarie, l'otorinolaringoiatra può ricorrere all'uso di corticosteroidi per via orale.

La monoterapia steroidea per via nasale può indurre a lungo termine una persistente perdita di controllo della sintomatologia e gli interventi chirurgici, oltre a non essere scevri da complicanze, non consentono una completa guarigione, se non temporanea. Tuttavia, le evidenze che supportano

che una iniziale terapia steroidea orale a breve termine, nota come *medical polypectomy*, potrebbe migliorare l'efficacia terapeutica a lungo termine dei corticosteroidi locali, sono ancora molto deboli.

Alla luce del fatto che una terapia iniziale steroidea orale potrebbe diminuire sostanzialmente le dimensioni di un polipo nasale e migliorare la sensibilità olfattiva, la respirazione nasale e la qualità della vita, è stato condotto il primo RCT per valutare il profilo efficacia/sicurezza della terapia corticosteroidica orale a base di prednisolone per due settimane seguita da quella topica a base di fluticasone per altre 26 settimane in pazienti affetti da rinosinusite cronica con poliposi nasale.

Lo studio è stato condotto su pazienti con una diagnosi specialistica di rinosinusite cronica con poliposi nasale, asmatici e non, che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione: non fumatori, una presenza di poliposi nasale bilaterale di dimensione da moderata ad ampia (poliposi di grado >1 in accordo alla scala Lildholdt) rilevata tramite esame endoscopico, e con almeno due dei seguenti sintomi: ostruzione e secrezione nasale posteriore o anteriore e diminuzione della sensibilità olfattiva per >12 settimane.

I criteri di esclusione erano rappresentati da terapie corticosteroidiche orali nei 3 mesi precedenti, chirurgia ai seni nasali nell'anno precedente, recenti infezioni delle vie respiratorie superiori, ostruzione meccanica delle vie aeree per oltre il 50% dovuta a deviazione del setto, gravidanza o allattamento.

Tutti i pazienti, dopo uno screening iniziale, sono stati randomizzati a ricevere 25 mg/die di prednisolone o placebo per 2 settimane; entrambi i gruppi sono stati poi sottoposti ad un trattamento topico di 8 settimane con 400µg/BID di fluticasone in gocce nasali, seguito da 200µg/BID di fluticasone in formulazione spray per 18 settimane.

Non erano ammesse terapie antibiotiche, né altre terapie per la rinite, inclusi antistaminici, anti-leucotrienici, corticosteroidi intranasali e decongestionanti nasali.

Al fine di definire la tipologia della patologia respiratoria e di identificare i potenziali fattori predittivi che potessero influenzare l'efficacia terapeutica, sono state misurate al basale alcune variabili come la presenza e la gravità dell'asma tramite diagnosi pregresse, spirometria, pletismografia corporea, livelli di ossido nitrico nasale e test della metacolina bronchiale, sensibilità all'aspirina, eventuali atopie, livelli plasmatici delle IgE, conta degli eosinofili e percentuale di opacizzazione delle scansioni tomografiche dei seni paranasali.

L'*end point* primario era rappresentato dal grading di poliposi misurato tramite rinoscopia.

Gli *end point* secondari di efficacia comprendevano: score per iposmia e test di valutazione della sensibilità olfattiva, oggettiva e soggettiva; score totale per la sintomatologia nasale; tasso del picco di flusso inspiratorio; test di valutazione della qualità della vita (*Juniper mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ); livelli plasmatici della neurotossina eosinofilo-derivata e della proteina C reattiva ad alta sensibilità.

Le misure di esito secondarie di sicurezza includevano: cortisolo urinario libero, rapporto cortisolo/creatinina, livelli plasmatici di cortisolo al mattino, test di stimolazione a basse dosi (1µg) di adrenocorticotropina e marker specifici del turnover osseo.

Durante il periodo di studio, Gennaio 2005 - Febbraio 2008, sono stati arruolati 60 pazienti, 51 dei quali hanno completato lo studio. Hanno interrotto il trattamento 3 pazienti del gruppo trattato e 6 del gruppo placebo. Al basale, le caratteristiche della popolazione in studio erano distribuite uniformemente tra i due gruppi.

Dopo 2 settimane di trattamento, il grado di poliposi diminuiva in media di 2,1 unità (DS±1,1) nel gruppo in trattamento attivo e di 0,1 unità (DS±1,0) nel gruppo placebo, con una differenza media tra i due gruppi di -1,8 unità (IC 95% da -2,4 a -1,2; p<0,001). La differenza tra i due gruppi era di -

1,08 unità (da -1,74 a -0,42;  $p=0,001$ ) dopo 10 settimane e di -0,8 unità (da -1,8 a 0,2;  $p=0,11$ ) dopo 28 settimane.

Dopo 2 settimane, lo score di iposmia (sulla scala visiva) era diminuito in media di 31,12 mm ( $DS\pm 30,1$ ) nel gruppo in trattamento attivo e di 1,41 mm ( $DS\pm 30,6$ ) nel gruppo placebo, con una differenza media tra i due gruppi di -28,33 mm (da -42,71 a -13,96;  $p=0,002$ ). La differenza tra i due gruppi era di -16,06 mm (-30,99 a -1,13;  $p=0,03$ ) dopo 10 settimane e di -12,13 mm (da 30,55 a 6,29  $p=0,19$ ) dopo 28 settimane.

Sotto il profilo della sicurezza, il gruppo in trattamento attivo ha manifestato in seguito alla terapia orale con prednisolone una soppressione transitoria della funzionalità surrenalica ed una diminuzione dell'attività osteoblastica con conseguente aumento del turnover osseo, regredite entrambe alle condizioni basali dopo il passaggio alla terapia topica.

In pazienti affetti da rinosinusite cronica con poliposi nasale di grado almeno moderato, una iniziale terapia steroidea orale, seguita dalla terapia topica, sembra avere maggiore efficacia per un periodo di sei mesi rispetto alla sola terapia topica, nel diminuire la dimensione dei polipi e nel migliorare la sensibilità olfattiva, senza importanti eventi avversi.

I limiti di questo studio sono correlati essenzialmente a due motivi: 1) l'utilizzo di un unico centro specialistico otorinolaringoiatrico, che limita la generalizzabilità dei risultati; 2) la mancanza di misurazioni seriali dei marker dell'infiammazione come ossido nitrico e citochine.

L'editoriale di accompagnamento sottolinea che:

- l'entusiasmo nei confronti del successo della terapia steroidea orale dovrebbe essere mitigato dalla presenza di eventi avversi sistemici sulla funzionalità surrenalica e sul metabolismo osseo, eventi che si manifestano in particolar modo in pazienti anziani, donne in post-menopausa e pazienti sottoposti a ripetuti cicli di terapia steroidea;
- il trattamento orale andrebbe iniziato solo nei pazienti con poliposi nasale in cui una terapia intranasale di 3 mesi si è mostrata inefficace, raccomandando di cominciare con una dose giornaliera di 0,5-1 mg/kg da aggiustare dopo 2 settimane, facendola poi seguire dalla terapia corticosteroidica intranasale.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato sponsorizzato da Chief Scientist Office, Scotland; National Health Service Tayside Small Grants Scheme e da un grant della University of Dundee. Un autore ha dichiarato di aver ricevuto grant da alcune aziende farmaceutiche.

**Parole chiave:** terapia steroidea orale e topica, rinosinusite cronica con poliposi nasale, RCT.

#### Riferimenti bibliografici

Vaidyanathan S et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids. *Ann Intern Med* 2011; 154: 293-302.

Mullol J, Alobid I. Combined oral and intranasal corticosteroid therapy: an advance in the management of nasal polyposis? *Ann Intern Med* 2011; 154: 365-7.



#### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](http://sifcese@comm2000.it).

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO  
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Laura Franceschini (Università di Brescia) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**  
**Archivio newsletter “SIF-Farmaci in Evidenza”**

---

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---