

Pierangelo Lora Aprile<sup>1</sup>, Francesco Lapi<sup>2</sup>, Andrea Fanelli<sup>3</sup>, Miriam Levi<sup>2,4</sup>, Carlo Piccini<sup>5</sup>, Monica Simonetti<sup>2</sup>, Iacopo Cricelli<sup>2</sup>, Claudio Cricelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze; <sup>2</sup> Health Search, SIMG, Firenze;

<sup>3</sup> U.O. Anestesia e Terapia Intensiva Postoperatoria, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna;

<sup>4</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze; <sup>5</sup> Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Unità di Farmacologia, Università di Bologna

## Paracetamolo, paracetamolo-codeina, nuove evidenze di sicurezza

### Abstract

**Background.** Il presente studio aveva l'obiettivo di valutare l'insorgenza di eventi cardiovascolari acuti (ECA) e di emorragie digestive superiori (EDS) in una coorte di soggetti con diagnosi di osteoartrosi (OA) in trattamento con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), facenti parte della popolazione in carico ai medici di medicina generale (MMG) aderenti al network Health Search (HS), e valutarne il legame con la terapia a base di paracetamolo e paracetamolo-codeina.

**Metodi.** Sono stati selezionati i pazienti attivi e di età  $\geq 18$  anni in trattamento incidente con FANS tra l'1/1/2002 e il 31/12/2012, con almeno un anno di storia clinica registrata in HS e con diagnosi di OA prima della data di entrata nella coorte, costituita dalla data della prima prescrizione di FANS. La data di insorgenza degli ECA o EDS ha costituito la data indice dell'analisi. L'uso di paracetamolo e paracetamolo-codeina è stato definito "corrente", "recente" o "passato" qualora l'ultima prescrizione fosse stata fatta, rispettivamente, e in maniera mutuamente esclusiva, nei giorni da 0 a 90, da 91 a 180 e da 181 a 365 giorni antecedenti la data indice. In un'analisi multivariata sono state considerate come covariate: stili di vita, comorbidità e terapia farmacologica concomitante. Il tasso di incidenza degli outcome clinici è stato calcolato dividendo il numero degli eventi

per il tempo persona cumulato durante il follow-up da ciascun paziente. Attraverso un modello logistico condizionale abbiamo stimato gli Odds Ratio (OR) e i relativi Intervalli di Confidenza al 95% (IC 95%) per ciascuna categoria di esposizione, considerando come riferimento la categoria di "non utilizzo" di paracetamolo o paracetamolo-codeina. Tutti i modelli sono stati aggiustati per i confondenti sopramenzionati. Ulteriori analisi di sensibilità sono state eseguite per il controllo del bias prototipico (identificazione erronea di un farmaco come fattore di rischio della malattia).

**Risultati.** L'uso corrente, recente o passato di paracetamolo e paracetamolo-codeina non presenta alcuna associazione significativa con l'insorgenza di ECA.

L'uso corrente di paracetamolo, e in particolare di paracetamolo-codeina, in pazienti esposti anche a FANS, mostra un rischio di EDS superiore rispetto al non uso. Nell'analisi di sensibilità condotta il rischio di associazione con l'evento clinico si riduce sensibilmente. Inoltre, stratificando per l'uso FANS nei 150 giorni precedenti la data di insorgenza dell'evento, emerge come tra i pazienti in cui l'impiego del FANS è più vicino all'insorgenza dell'evento EDS, quest'ultimo sia associato all'impiego di paracetamolo. Viceversa, tra i non esposti ai FANS, ma al solo paracetamolo nei 150 giorni che precedono l'insorgenza dell'evento, l'uso di paracetamolo non risulta associato a EDS.

**Conclusioni.** L'analisi conferma il profilo di sicurezza cardiovascolare di paracetamolo e paracetamolo-codeina, evidenziando che l'utilizzo di tali molecole non si associa con un aumento del rischio di ECA.

Il rischio di EDS associato all'uso di paracetamolo sembra essere legato alla maggiore tendenza del medico a prescrivere il paracetamolo nei soggetti che, utilizzatori di FANS come nella presente coorte, e quindi a maggior rischio di sanguinamento gastrointestinale di per sé, passano, per la comparsa di sintomatologia gastroenterica, all'uso di paracetamolo o paracetamolo-codeina, più tollerabili dal punto di vista gastrointestinale. Pertanto, pur con limitazioni di potenza, l'impiego di paracetamolo o paracetamolo-codeina, quando non influenzato dal co-trattamento con FANS, non si associa con EDS.

In generale, i risultati dell'analisi sostengono ulteriormente il profilo di sicurezza di paracetamolo e paracetamolo-codeina, indicando che il rischio di incorrere in un evento acuto si presenta principalmente negli utilizzatori di FANS.

### Introduzione

L'OA è una patologia cronica con una prevalenza  $> 50\%$  negli anziani assistiti nel contesto della Medicina Generale italiana. Il trattamento dell'OA è di tipo non farmacologico e farmacologico. Quest'ultimo si avvale dell'uso della terapia analgesica e/o antinfiammatoria: FANS, paracetamolo,

oppioidi, altri antinfiammatori e loro associazioni. Nelle linee guida EULAR (Lega Europea Contro Reumatismo) (2005)<sup>1</sup>, in quelle del *Royal Australian College of General Practitioners* (2009)<sup>2</sup> e dell'*American College of Rheumatology* (2012)<sup>3</sup>, l'impiego del paracetamolo viene considerato come trattamento di prima scelta per l'OA, in particolare per il dolore di origine meccanico-strutturale non infiammatorio, grazie all'elevato rapporto beneficio/rischio di questo farmaco. Per contro, nelle nuove linee guida dell'*Osteoarthritis Research Society International* (OARS)<sup>4</sup>, del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)<sup>5</sup> e dell'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* e nelle relative bozze del 2013, il paracetamolo è stato messo in discussione, a causa di alcune evidenze osservative relative al rischio cardiovascolare<sup>6,7</sup>, gastrointestinale<sup>8,9</sup> e renale<sup>10-12</sup> correlate all'uso del farmaco, oltre a una sua limitata efficacia nell'impiego a lungo termine.

Il razionale biologico alla base di queste considerazioni si fonda sul blando effetto inibitorio esercitato dal paracetamolo sugli enzimi COX-1 e COX-2, tale da ridurre la sintesi di prostaglandine, le quali possiedono un effetto antiaggregante piastrinico, oltre a un'azione indiretta di alterazione delle funzioni endoteliali attraverso la deplezione del glutathione<sup>7</sup>. Tuttavia, gli studi valutati nelle linee guida, data la scarsa presenza di analisi condotte nel paziente con diagnosi di OA, risultano incentrati sulla popolazione generale, non presentano una metodologia in grado di stabilire un forte nesso causale, e sono quasi del tutto assenti le informazioni relative alla sicurezza dell'associazione paracetamolo-codeina.

Obiettivo di questo studio era valutare l'insorgenza di ECA o gastrointestinali (i.e., emorragie del tratto gastrointestinale superiore) in una coorte di soggetti con diagnosi di OA facenti parte della popolazione in carico ai MMG aderente al network HS, in trattamento con paracetamolo e paracetamolo-codeina.

## Materiali e metodi

Sono stati selezionati, per la coorte in studio, i pazienti attivi e di età  $\geq 18$  anni

in trattamento incidente con FANS tra l'1/1/2002 e il 31/12/2012 e con almeno un anno di storia clinica registrata in HSD. La data della prima prescrizione di FANS ha costituito la data di entrata nella coorte studio. Al fine di minimizzare il confondimento da indicazione<sup>13</sup>, i pazienti sono stati ritenuti eleggibili se presentavano una diagnosi di OA prima della data di entrata nella coorte. La data di insorgenza degli ECA o di EDS ha costituito la data indice dell'analisi. Data la presenza di due diversi outcome o eventi clinici, la coorte in studio è stata quindi suddivisa in due coorti, Coorte A (outcome valutato: ECA) e Coorte B (outcome: EDS). Sono stati esclusi i soggetti che, precedentemente alla data di entrata, presentavano diagnosi di: per la coorte A) cardiopatia ischemica o patologie cerebrovascolari o erano stati sottoposti a bypass aorto-coronarico o angioplastica; per la coorte B) diagnosi di ulcera cronica o acuta. La coorte A è stata seguita fino all'insorgenza di un evento cardiovascolare acuto, diagnosi di cardiopatia ischemica o cerebrovascolare di tipo non acuto; la coorte B fino all'insorgenza di EDS o alla diagnosi di ulcera cronica, con o senza sanguinamento. Per entrambe le coorti, inoltre, il periodo di osservazione è terminato in caso di diagnosi di tumore, di malattia epatica cronica, decesso, revoca dal database o termine di disponibilità dei dati (30 giugno 2013), qualsiasi evento si sia verificato per primo.

## Analisi caso-controllo nested

Ogni caso, identificato nella rispettiva coorte, è stato appaiato fino a 5 controlli casualmente selezionati nella coorte in base al sesso, età ( $\pm 5$  anni), data di entrata nella coorte (mese, anno), durata del follow-up. Un caso, attraverso il proprio tempo-persona accumulato durante il follow-up, poteva costituire un controllo di un altro caso. La data indice per i controlli è stata la medesima dei casi a cui i controlli stessi erano appaiati.

## Definizione dell'esposizione

Sono state individuate tutte le prescrizioni di paracetamolo e paracetamolo-codeina somministrate per via orale a partire dalla

data di entrata fino alla data indice. L'uso di paracetamolo o di paracetamolo-codeina è stato definito "corrente", "recente" o "passato" qualora l'ultima prescrizione fosse stata fatta, rispettivamente, e in maniera mutuamente esclusiva, nei giorni da 0 a 90, da 91 a 180 e da 181 a 365 giorni antecedenti la data indice. L'assenza di prescrizioni di paracetamolo e paracetamolo-codeina nell'anno antecedente la data indice ha definito il "non uso".

Gli utilizzatori correnti sono stati classificati in base alle singole formulazioni (paracetamolo o paracetamolo-codeina) o all'uso della terapia combinata (i.e. switching da paracetamolo a paracetamolo-codeina nei 90 giorni precedenti l'esposizione). Abbiamo condotto un'analisi multivariata in cui sono state considerate come covariate le variabili in grado di influenzare sia la probabilità di utilizzo di paracetamolo o paracetamolo-codeina che l'insorgenza di ECA o EDS: stili di vita (al baseline): obesità, fumo, alcol; comorbidità (al baseline): aritmia cardiaca, malattie vascolari periferiche, scompenso cardiaco, BPCO, anemia, diabete, ipertensione, dislipidemie, malattie renali, patologie tiroidee, artrite reumatoide, sindrome del colon irritabile (solo per l'evento EDS); terapia farmacologica concomitante nell'anno prima della data indice: 5+ farmaci concomitanti, terapia cardiaca, antipertensivi, antitrombotici, ipolipidizzanti, vasodilatatori, FANS, corticosteroidi per uso sistemico, aspirina, paracetamolo (nella stessa finestra temporale per l'evento EDS).

## Analisi statistica

Il tasso di incidenza per 10.000 degli outcome clinici è stato calcolato, nelle rispettive coorti, dividendo il numero degli eventi per il tempo-persona cumulato durante il follow-up da ciascun paziente. Attraverso un modello logistico condizionale abbiamo stimato gli OR e i relativi IC 95% per ciascuna categoria di esposizione, considerando i "non utilizzatori" come categoria di riferimento. Tutti i modelli sono stati aggiustati per i confondenti sopramenzionati. Per la valutazione del rischio EDS è stata condotta un'analisi di sensibilità per valutare il peso del bias prototipico sui risultati, ossia lo shifting terapeutico a paracetamolo o

paracetamolo-codeina nei pazienti esposti a FANS, causato dall'insorgenza di sintomatologia gastrointestinale, escludendo la finestra temporale di 90 e, quindi, di 180 giorni antecedenti la data indice per la definizione dell'esposizione. Questa tipologia di paziente risulta infatti a rischio potenzialmente più elevato di danno gastroenterico, che potrebbe però apparire come associato all'uso di paracetamolo. È inoltre ipotizzabile un'interazione tra FANS e paracetamolo. Inoltre, al fine di indagare ulteriormente il ruolo dei FANS nell'insorgenza di EDS potenzialmente associata all'uso di paracetamolo per via orale, i modelli multivariati dell'analisi primaria sono stati stimati nuovamente per il valore mediano (150 giorni) dei giorni di interruzione del FANS rispetto alla data di EDS.

## Risultati

### Eventi cardiovascolari acuti

Gli uomini presentano un rischio cardiovascolare superiore alle donne (incidenza negli uomini: 130,2/10.000, IC 95% 122,1138,9; incidenza nelle donne: 110/10.000, IC 95%: 104,2-116,2), con un trend, fatta eccezione per alcune discontinuità, che aumenta all'aumentare dell'età (Tab. I). La distribuzione delle variabili in studio tra casi e controlli mostra chiare differenze, statisticamente significative ( $p < 0,05$ ), per quanto concerne i noti fattori di rischio per gli ECA: i fumatori correnti sono proporzionalmente superiori nei casi rispetto ai controlli (11,9 vs 9,6%), così come la familiarità per le patologie cardiovascolari (5,3 vs 3,5%), la presenza di malattie vascolari periferiche (6 vs 4,2%), lo scompenso cardiaco (1,7 vs 1,2%), l'ipertensione (57,3 vs 50,1%), le dislipidemie (43,4 vs 36,5%) e il diabete mellito (16,7 vs 11,6%). In linea con questi valori proporzionali sono i relativi valori legati all'impiego dei farmaci per specifiche patologie. Non abbiamo individuato, per gli utilizzatori correnti, recenti o passati di paracetamolo o paracetamolo-codeina, alcuna associazione significativa con l'insorgenza di ECA.

Tale risultato è in linea con quanto riportato da recenti studi che confermano il buon profilo di sicurezza cardiovascolare del parace-

## TABELLA I.

Caratteristiche dei pazienti con ECA e dei rispettivi controlli.

Caratteristiche	Casi (n = 2215)	Controlli (n = 10301)
<b>Classi di età</b>		
18-22	-	-
23-27	1 (0,05)	-
28-32	2 (0,09)	5 (0,05)
33-37	4 (0,18)	5 (0,05)
38-42	8 (0,36)	36 (0,35)
43-47	21 (0,95)	107 (1,04)
48-52	45 (2,03)	250 (2,43)
53-57	96 (4,33)	456 (4,43)
58-62	163 (7,36)	827 (8,03)
63-67	286 (12,91)	1404 (13,63)
68-72	368 (16,61)	1750 (16,99)
73-77	399 (18,01)	1994 (19,36)
78-82	380 (17,16)	1796 (17,44)
83-87	271 (12,23)	1158 (11,24)
88-92	115 (5,19)	426 (4,14)
≥ 93	56 (2,53)	87 (0,84)
<b>Sesso</b>		
Femmine	1288 (58,1)	6120 (59,4)
Maschi	927 (41,9)	4181 (40,6)
<b>Durata media (DS) del follow-up</b>	3,71 (2,71)	3,70 (2,71)
<b>Stile di vita</b>		
<b>Obesità*</b>		
BMI ≤ 30	418 (18,9)	1718 (16,7)
BMI > 30	191 (8,6)	757 (7,3)
Missing	1606 (72,5)	7826 (76)
<b>Fumo*</b>		
No	807 (36,4)	3753 (36,4)
Si	264 (11,9)	984 (9,6)
Ex	302 (13,6)	1402 (13,6)
Missing	842 (38)	4162 (40,4)

(continua)

Tabella I (segue)

Caratteristiche		
	Casi (n = 2215)	Controlli (n = 10301)
<b>Alcolismo e malattie correlate</b>		
No	2207 (99,6)	10252 (99,5)
Sì	8 (0,4)	49 (0,5)
<b>Familiarità patologie cardiovascolari</b>		
No	145 (6,5)	580 (5,6)
Sì	118 (5,3)	360 (3,5)
Missing	1952 (88,1)	9361 (90,9)
<b>Comorbidità</b>		
Aritmie cardiache	146 (6,6)	563 (5,5)
Malattie vascolari periferiche	132 (6)	431 (4,2)
Scompenso cardiaco congestizio	37 (1,7)	119 (1,2)
BPCO/asma	223 (10,1)	840 (8,2)
Anemia	122 (5,5)	399 (3,9)
Diabete mellito	369 (16,7)	1195 (11,6)
Iperensione	1269 (57,3)	5157 (50,1)
Disordini del metabolismo lipidico	961 (43,4)	3761 (36,5)
Malattie renali	565 (25,5)	2213 (21,5)
Patologie tiroidee	135 (6,1)	586 (5,7)
Artrite reumatoide	19 (0,9)	58 (0,6)
<b>Terapia farmacologica concomitante*</b>		
Numero di molecole $\geq 5^{**}$	1528 (69,0)	5459 (53,0)
Terapia cardiaca	352 (15,9)	1014 (9,8)
Antipertensivi	1640 (74,0)	6568 (63,8)
Antitrombotici	583 (26,3)	1607 (15,6)
Ipolipidizzanti	723 (32,6)	1963 (19,1)
Vasodilatatori	204 (9,2)	330 (3,2)
Corticosteroidi per uso sistemico	309 (14)	1503 (14,6)
FANS/Aspirina	1803 (81,4)	7314 (71)

\* Nell'anno precedente la data indice; \*\* Numero complessivo di molecole (5° livello ATC) prescritte nei sei mesi precedenti la data indice.

tamolo. Anche in pazienti con un alto rischio di eventi cardiovascolari o quando usato per trattamenti a lungo termine il paracetamolo non è associato a un incrementato rischio di

ictus e infarto al miocardio<sup>6</sup>; non determina inoltre incremento della pressione sanguigna, compreso nei pazienti con storia clinica di ipertensione<sup>15</sup>.

## Emorragie digestive superiori

Anche in questo caso gli uomini presentano un rischio superiore alle donne (incidenza negli uomini = 32,7/10.000, IC 95%: 28,437,8; incidenza nelle donne: 29,3/10.000, IC 95%: 26-32,9), con un trend che aumenta all'aumentare dell'età. La distribuzione tra casi e controlli delle variabili in studio mostra differenze statisticamente significative ( $p < 0,05$ ) per quanto concerne i noti fattori di rischio per l'insorgenza di EDS (Tab. II): sono proporzionalmente superiori nei casi rispetto ai controlli i fumatori correnti (10,2 vs 9,6%), l'ipertensione (52,8 vs 47,2%) e l'esposizione a un trattamento poli-farmacoterapeutico con 5 o più terapie farmacologiche (64,5 vs 41,3%). Come atteso, inoltre, risulta superiore nei casi rispetto ai controlli anche l'impiego di corticosteroidi per uso sistemico (6,7 vs 3,7%), di FANS o aspirina (50,2 vs 36,9%), degli inibitori di pompa protonica (31,6 vs 11,1%) e degli antagonisti H2 (1,1 vs 0,2%).

Gli utilizzatori correnti, in pazienti esposti anche a FANS, presentano un'associazione significativa con l'insorgenza di EDS (Tab. III) rispetto al non uso.

Il rischio stimato sembra essere principalmente dovuto all'impiego di paracetamolo-codeina, laddove, allo stato attuale, non risulta alcuna associazione tra codeina e EDS. Ciò potrebbe quindi essere legato alla maggiore tendenza del medico a prescrivere il paracetamolo o paracetamolo-codeina nei soggetti che, utilizzatori di FANS come nella presente coorte, e quindi a maggior rischio di sanguinamento per sé, passano, per la comparsa di sintomatologia gastroenterica, all'uso di paracetamolo o paracetamolo-codeina. Inoltre, l'impiego dell'associazione paracetamolo-codeina è più frequente nei pazienti con algia più elevata, ovvero in quelli con maggiore severità clinica. Questa interpretazione è supportata dai risultati dell'analisi di sensibilità condotta escludendo la finestra temporale dei 90 e, successivamente, dei 180 giorni antecedenti la data indice per la definizione dell'esposizione; il rischio di associazione con l'evento clinico si riduce sensibilmente. In particolare, il lag di 180 giorni, pur avendo un numero di casi esposti sufficienti per catturare ( $n = 32$  vs

TABELLA II.

Caratteristiche dei pazienti con EDS e dei rispettivi controlli.

Caratteristiche	Casi (n = 462)	Controlli (n = 2075)
<b>Classi di età</b>		
18-22	1 (0,2)	-
23-27	1 (0,2)	-
28-32	2 (0,4)	3 (0,1)
33-37	3 (0,6)	8 (0,4)
38-42	6 (1,3)	16 (0,8)
43-47	17 (3,7)	62 (3)
48-52	17 (3,7)	79 (3,8)
53-57	39 (8,4)	188 (9,1)
58-62	48 (10,4)	225 (10,8)
63-67	47 (10,2)	236 (11,4)
68-72	54 (11,7)	273 (13,2)
73-77	77 (16,7)	337 (16,2)
78-82	62 (13,4)	327 (15,8)
83-87	50 (10,8)	203 (9,8)
88-92	31 (6,7)	94 (4,5)
≥ 93	7 (1,5)	24 (1,2)
<b>Sesso</b>		
Femmine	275 (59,5)	1284 (61,9)
Maschi	187 (40,5)	791 (38,1)
<b>Durata media (DS) del follow-up</b>	3,6 (2,6)	3,6 (2,6)
<b>Stile di vita</b>		
<b>Obesità *</b>		
BMI ≤ 30	76 (16,5)	266 (12,8)
BMI > 30	38 (8,2)	128 (6,2)
Missing	348 (75,3)	1681 (81,0)
<b>Fumo*</b>		
No	160 (34,6)	714 (34,4)
Sì	47 (10,2)	199 (9,6)
Ex	78 (16,9)	250 (12,0)
Missing	177 (38,3)	912 (44)

(continua)

37 dell'analisi principale) un'associazione significativa, non riporta IC 95% che escludono l'unità (Tab. IV).

In Tabella V sono riportati i risultati relativi al rischio di EDS associato all'uso corrente (nell'arco dei 90 giorni dalla data indice) di paracetamolo stratificando per il valore mediano (150 giorni) dei giorni di interruzione del FANS rispetto alla data di insorgenza dell'evento. Tra i pazienti in cui l'impiego del FANS è più vicino all'insorgenza dell'evento EDS, quest'ultimo risulta significativamente associato (OR = 2,01; IC 95%: 1,03-3,92) all'impiego di paracetamolo. Per contro, nel caso di interruzione dell'esposizione a FANS prima dei 150 giorni che precedono l'insorgenza dell'evento, non si osserva associazione tra uso di paracetamolo e EDS (OR = 1,29; IC 95%: 0,22-7,68). Pur con limitazioni di potenza, per il basso numero di casi esposti, l'impiego di paracetamolo o paracetamolo-codeina, quando non influenzato dal co-trattamento con il FANS, non risulta associato con EDS, a conferma della tollerabilità gastrointestinale di paracetamolo e codeina.

## Discussione

A nostra conoscenza, questo è il primo studio di popolazione condotto in utilizzatori di paracetamolo o paracetamolo-codeina con diagnosi di OA in cui è stato indagato il rischio di eventi cardiovascolari o gastrointestinali acuti. Mentre non abbiamo rilevato alcuna associazione statisticamente significativa tra l'uso di paracetamolo o paracetamolo-codeina e l'insorgenza di ECA, per quanto riguarda l'impiego di paracetamolo o paracetamolo-codeina e insorgenza di EDS è stata messa in evidenza un'associazione non attesa per l'associazione paracetamolo-codeina superiore all'uso della formulazione con il solo paracetamolo. È stato quindi ritenuto opportuno effettuare un'analisi di sensibilità al fine di valutare il peso del bias protopatico sui risultati, ossia dello shifting terapeutico a paracetamolo o paracetamolo-codeina nei pazienti esposti a FANS, per l'insorgere di sintomi a carico dell'apparato gastrointestinale. A dimostrazione della presenza di questo bias, è stata osservata una sensibile riduzione del

Tabella II (segue)

Caratteristiche		
	Casi (n = 462)	Controlli (n = 2075)
<b>Alcolismo e malattie correlate</b>		
No	458 (99,1)	2067 (99,6)
Sì	4 (0,9)	8 (0,4)
<b>Familiarità patologie cardiovascolari</b>		
No	32 (6,9)	111 (5,3)
Sì	19 (4,1)	74 (3,6)
Missing	411 (89,0)	1890 (91,1)
<b>Comorbosità</b>		
Aritmie cardiache	24 (5,2)	119 (5,7)
Malattie vascolari periferiche	30 (6,5)	94 (4,5)
Scopenso cardiaco congestizio	6 (1,3)	31 (1,5)
BPCO/asma	42 (9,1)	149 (7,2)
Anemia	26 (5,6)	84 (4)
Diabete mellito	64 (13,9)	246 (11,9)
Iperensione	244 (52,8)	979 (47,2)
Disordini del metabolismo lipidico	177 (38,3)	764 (36,8)
Malattie renali	123 (26,6)	437 (21,1)
Patologie tiroidee	36 (7,8)	127 (6,1)
Artrite reumatoide	2 (0,4)	9 (0,4)
Sindrome del colon irritabile	7 (1,5)	21 (1,0)
<b>Terapia farmacologica concomitante*</b>		
Numero di molecole $\geq 5^{**}$	298 (64,5)	856 (41,3)
Terapia cardiaca	53 (11,5)	210 (10,1)
Antipertensivi	301 (65,2)	1185 (57,1)
Antitrombotici	94 (20,3)	254 (12,2)
Ipolipidizzanti	105 (22,7)	439 (21,2)
Vasodilatatori	30 (6,5)	105 (5,1)
<b>Corticosteroidi per uso sistemico</b>		
Non uso	406 (87,9)	1891 (91,1)
Uso corrente <sup>o</sup>	31 (6,7)	77 (3,7)
Uso recente/passato	25 (5,4)	107 (5,2)

(continua)

rischio di associazione con l'evento clinico, che permette di confermare la tollerabilità del paracetamolo e dell'associazione paracetamolo-codeina a livello gastrico. Dalle ricerche condotte nell'ambito della Medicina Generale italiana il paracetamolo, utilizzato come antalgico alla dose di 1000 mg nella terapia del dolore cronico, risulta assai meno prescritto rispetto ad altri Paesi Europei (dati di Health Search circa il 6%), mentre al contrario sono molto prescritti i farmaci antinfiammatori. L'evidenza della efficacia e del profilo di sicurezza di paracetamolo ha sempre fatto rilevare questo dato come una criticità da superare promuovendone l'uso. Nel mondo "reale" è necessario tenere conto dell'assunzione contemporanea di FANS, di analgesici OTC e dell'esposizione pregressa a FANS, che sappiamo per certo essere un fattore di rischio per eventi cardiovascolari, gastrointestinali e renali. Questo perché i soggetti già più gravi in condizioni basali potrebbero essere caratterizzati "per sé" da una maggior probabilità di essere trattati con paracetamolo. In questo caso infatti, come i risultati dello studio evidenziano, il farmaco potrebbe essere stato preferito in seguito all'esistenza di condizioni di gravità clinica o sintomatologie tali da controindicare l'uso di altri trattamenti. È evidente che in situazioni come questa è la gravità clinica della malattia o altra sintomatologia a condizionare l'esposizione al paracetamolo e non l'esposizione a paracetamolo a condizionare la gravità della malattia. Questo problema è abbastanza comune nell'interpretazione dei risultati della letteratura osservazionale, e dovrebbe essere affrontato dalle singole ricerche utilizzando tecniche adeguate in sede di progetto e/o di analisi. Possibile limite dello studio è rappresentato dalla potenziale misclassificazione dell'esposizione dovuta alla mancanza di informazioni circa eventuali esposizioni a farmaci da banco. Ciononostante, l'impiego di una coorte di utilizzatori di paracetamolo con diagnosi di OA ha consentito di minimizzare il confondimento da indicazione, ossia la possibilità di individuare un maggior rischio biased di eventi cardiovascolari o gastrointestinali acuti tra gli esposti al farmaco rispetto ai non esposti a causa delle ragioni di trattamento e non per l'uso del farmaco. Ciò ha consentito anche di ridurre gli effetti di un'eventuale misclassifica-

Tabella II (segue)

Caratteristiche		
	Casi (n = 462)	Controlli (n = 2075)
<b>FANS/ASA</b>		
Non uso	118 (25,5)	734 (35,4)
Uso corrente°	232 (50,2)	765 (36,9)
Uso recente/passato	112 (24,2)	576 (27,8)
<b>Inibitori pompa protonica</b>		
Non uso	294 (63,6)	1742 (84)
Uso corrente°	146 (31,6)	231 (11,1)
Uso recente/passato	22 (4,8)	102 (4,9)
<b>Antagonisti H<sub>2</sub></b>		
Non uso	454 (98,3)	2066 (99,6)
Uso corrente°	5 (1,1)	5 (0,2)
Uso recente/passato	3 (0,6)	4 (0,2)

\* Esposizione ai farmaci nell'anno precedente la data indice; \*\* Numero complessivo di molecole (5° livello ATC) prescritte nei sei mesi precedenti la data indice; ° Finestra temporale 90 giorni.

zione dell'esposizione per l'impiego di farmaci dispensati senza ricetta medica e di aggiustare per fattori di confondimento omogenei nella popolazione in studio.

## Conclusioni

La nostra analisi ha evidenziato che l'uso di paracetamolo/paracetamolo-codeina non

presenta alcuna associazione significativa con un aumento del rischio di ECA nella popolazione con diagnosi di OA e in trattamento con FANS. Nella medesima coorte è stata evidenziata la possibilità di interazione tra l'impiego di paracetamolo/paracetamolo-codeina e FANS, in relazione al loro eventuale uso "concomitante", per quanto riguarda l'insorgenza di sintomi dell'appa-

rato gastrointestinale. È stato comunque confermato che l'uso di paracetamolo o paracetamolo-codeina non influenzato da terapia con FANS non si associa ad eventi gastroenterici acuti.

I risultati dell'analisi, la prima a valutare in Italia la sicurezza dei trattamenti in una popolazione con diagnosi di OA e che ha analizzato a fondo i fattori di confondimento, confermano che l'uso di paracetamolo e la sua associazione con la codeina sono da considerarsi opzioni terapeutiche sicure per la gestione del dolore nell'ambito della medicina generale, in quanto non si associano ad ECA e gastroenterici, distretti particolarmente sensibili nel paziente con dolore da OA.

## Bibliografia

- Zhang W, Doerthy M, Arden N, et al. *EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*. Ann Rheum Dis 2005;64:669-81.
- Brand C, Buchbinder R, Wluka A, et al. *Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis*. Royal Australian College of General Practitioners 2009.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. *American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee*. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:465-74.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. *OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis*. Osteoarthritis Cartil 2014;22:363-88.

## TABELLA III.

Rischio di EDS e utilizzo di paracetamolo o paracetamolo-codeina\*.

	Casi (n = 449)	Controlli (n = 2075)	Odds Ratio (IC 95%)	
			Crudo	Aggiustato**
Non uso	393 (87,5)	1950 (94)	1	1
Uso corrente°	37 (8,2)	47 (2,3)	4,15 (2,64-6,52)	2,83 (1,72-4,65)
Paracetamolo	8 (21,6)	19 (40,4)	2,29 (0,98-5,36)	1,58 (0,63-3,94)
Paracetamolo-codeina	27 (73)	28 (59,6)	4,91 (2,85-8,45)	3,25 (1,79-5,92)
Misti	2 (5,4)	-	-	-
Uso recente/passato	19 (4,2)	78 (3,8)	1,2 (0,7-2,05)	0,93 (0,52-1,66)

\* Il numero di casi cambia dalla descrizione dei casi e controlli all'analisi dell'esposizione poiché, per alcuni casi, non è stato possibile identificare i controlli con cui effettuare il matching; ° Finestra temporale 90 giorni; si considera l'impiego di paracetamolo o paracetamolo-codeina; \*\* Per tutte le covariate presenti in Tabella II.

## TABELLA IV.

Rischio di EDS e utilizzo di paracetamolo o paracetamolo-codeina escludendo i 90 o i 180 giorni antecedenti la data indice.

Escludendo i 90 giorni antecedenti la data indice			Odds Ratio (IC 95%)	
	Casi (n = 449)	Controlli (n = 2075)	Crudo	Aggiustato*
Non uso	409 (91,1)	1974 (95,1)	1	1
Uso corrente <sup>o</sup>	25 (5,6)	46 (2,2)	2,77 (1,66 - 4,63)	2,75 (1,07 - 7,02)
Uso recente/passato	15 (3,3)	55 (2,7)	1,27 (0,7 - 2,31)	0,8 (0,25 - 2,56)
Escludendo i 180 giorni antecedenti la data indice			Odds Ratio (IC 95%)	
	Casi (n = 449)	Controlli (n = 2075)	Crudo	Aggiustato*
Non uso	417 (92,9)	2006 (96,7)	1	1
Uso corrente <sup>e</sup>	32 (7,1)	69 (3,3)	2,3 (1,46 - 3,61)	2,02 (0,92 - 4,45)

<sup>o</sup> Finestra temporale 90 giorni; i 90 giorni precedenti alla data indice non vengono considerati per la definizione dell'esposizione; si considera l'impiego di paracetamolo o paracetamolo-codeina; <sup>e</sup> Finestra temporale 181-365 giorni; i 180 giorni precedenti alla data indice non vengono considerati per la definizione dell'esposizione; si considera l'impiego di paracetamolo o paracetamolo-codeina; \* Per tutte le covariate presenti in Tabella II, ad eccezione dei PPI e degli antagonisti H<sub>2</sub> per assenza di variabilità nelle categorie di esposizione; anche le covariate non vengono definite nei 180 giorni precedenti alla data indice.

## TABELLA V.

Rischio di EDS e utilizzo di paracetamolo o paracetamolo-codeina: analisi per categoria di interruzione (giorni dall'insorgenza dell'evento) di FANS.

			Odds Ratio (IC 95%)	
			Crudo	Aggiustato**
<b>Uso FANS ≤ 150 (giorni dalla data indice)<sup>o</sup></b>				
Non uso paracetamolo	207 (85,5)	567 (88,7)	1	1
Uso corrente <sup>o</sup>	26 (10,7)	34 (5,3)	2,14 (1,22 - 3,76)	2,01 (1,03 - 3,92)
Uso recente/passato	9 (3,7)	38 (5,9)	0,54 (0,25 - 1,16)	0,41 (0,17 - 0,99)
<b>Uso FANS &gt; 150</b>				
Non uso paracetamolo	148 (92,5)	399 (93,2)	1	1
Uso corrente <sup>o</sup>	5 (3,1)	7 (1,6)	1,97 (0,54 - 7,19)	1,29 (0,22 - 7,68)
Uso recente/passato	7 (4,4)	22 (5,1)	0,83 (0,32 - 2,12)	0,57 (0,19 - 1,74)

\*Nella categoria "Non uso FANS" non ci sono sufficienti casi/controlli per stimare il modello multivariato; <sup>o</sup> Valore mediano della distanza in giorni tra ultima prescrizione di FANS e data dell'evento; \*\* Per tutte le covariate presenti in Tabella 2, escluso l'utilizzo di FANS.

<sup>5</sup> National Clinical Guideline Centre. *Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults*. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence 2013.

<sup>6</sup> De Abajo FJ, Gil MJ, Garcia Poza P, et al. *Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:1128-38.

<sup>7</sup> Chan AT, Manson JE, Albert CM, et al. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events*. *Circulation* 2006;113:1578-87.

<sup>8</sup> González-Pérez A, García Rodríguez LA. *Upper gastrointestinal complications among*

*users of paracetamol*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:297-303.

<sup>9</sup> Rahme E, Barkun A, Nedjar H, et al. *Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada*. *Am J Gastroenterol* 2008;103:872-82.

<sup>10</sup> McLaughlin JK, Lipworth L, Chow WH et al. *Analgesic use and chronic renal failure: A critical review of the epidemiologic literature*. *Kidney Int* 1998;54:679-86.

<sup>11</sup> Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. *Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs*. *N Engl J Med* 1994;331:1675-9.

<sup>12</sup> Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, et al. *Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure*. *N Engl J Med* 2001;345:1801-8.

<sup>13</sup> Salas M, Hofman A, Stricker BH. *Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology*. *Am J Epidemiol* 1999;149:981-3.

<sup>14</sup> De Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, et al. *Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database*. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:691-701.

<sup>15</sup> Dawson J, Fulton R, McInnes GT, et al. *Acetaminophen use and change in blood pressure in a hypertensive population*. *J Hypertens* 2013;31:1485-90.