



Newsletter numero 252 del 01.04.2019

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

- La rilevanza dei fenomeni trombotici ed emorragici nelle donne: problematiche legate al genere nella risposta alle terapie antitrombotiche.
- Terapia antibiotica ed esiti clinici in pazienti ricoverati per esacerbazioni asmatiche e trattati con corticosteroidi sistemici
- Differenze nell'utilizzo di farmaci in pazienti pediatrici ambulatoriali in base al gender: uno studio di coorte realizzato in sud Italia
- Classificazione dei casi di morbillo osservati a livello mondiale nel periodo compreso tra il 2013 e il 2017 dovuti al fallimento o della vaccinazione o dei vari programmi vaccinali: una revisione retrospettiva dei dati di sorveglianza mondiale
- Effetto della supplementazione con omega 3 sull'emicrania

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Il futuro dei registri nell'era della Real-World Evidence per i dispositivi
- Valutazione dei dispositivi medici sperimentali prima della commercializzazione: un'analisi cross-sectional di studi clinici sottoposti ad un comitato etico tedesco

La rilevanza dei fenomeni trombotici ed emorragici nelle donne: problematiche legate al genere nella risposta alle terapie antitrombotiche*A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori*

Il rischio di trombosi e sanguinamento, nonché l'incidenza e la manifestazione di eventi cardiovascolari e relativi esiti, sembrano differire tra i generi maschile e femminile, anche in relazione all'età, alle comorbidità e alla corporatura. Durante la loro vita, le donne presentano variazioni delle attività pro-trombotiche in relazione al ciclo mestruale, all'uso di contraccettivi, allo stato di gravidanza e alla menopausa, tutti fenomeni con un potenziale impatto sulla manifestazione di complicazioni tromboemboliche. Inoltre, rispetto agli uomini, le donne presentano un maggiore rischio di complicazioni di tipo emorragico durante le ospedalizzazioni per sindrome coronarica acuta (SAC) o interventi percutanei coronarici (IPC). Al contempo, i benefici delle terapie antitrombotiche possono differire fra uomini e donne a seconda del tipo di agente antitrombotico utilizzato per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, per la prevenzione di tromboembolismo in pazienti con fibrillazione atriale, e per la prevenzione e il trattamento di tromboembolismo venoso.

I meccanismi fisiopatologici alla base di queste differenze di genere non sono ancora totalmente definiti e un'alterazione di molteplici fattori, nonché la conseguente modificazione di fenomeni come l'attività piastrinica e la coagulazione, potrebbero contribuire. Questa review narrativa riassume le evidenze disponibili in letteratura, al fine di fornire dati relativi a: impatto epidemiologico delle malattie cardiovascolari nelle donne; rischio trombotico ed emorragico nelle donne; funzione piastrinica e coagulativa in relazione al genere; dati genere specifici riguardo a terapie antiaggreganti nella prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria e a terapie anticoagulanti in diversi quadri clinici; l'uso di farmaci antitrombotici in gravidanza.

Dati emersi dai risultati di studi osservazionali e di intervento sembrano confermare le differenze genere-specifiche associate sia a fenomeni trombotici ed emorragici, sia ad esiti clinici correlati all'utilizzo di agenti antitrombotici. Ad esempio, nella prevenzione cardiovascolare primaria, l'assunzione di aspirina comporterebbe una diminuzione di importanti eventi coronarici negli uomini in terapia con aspirina, ma non nelle donne. Inoltre, nonostante non siano emerse differenze significative in relazione al genere relativamente all'efficacia di farmaci antiaggreganti nell'ambito della prevenzione secondaria, dovrebbe essere prestata una particolare attenzione al peso corporeo e al dosaggio terapeutico, quando il trattamento è rivolto al genere femminile. La terapia con anticoagulanti anti-vitamina K per la prevenzione di ictus nelle donne con fibrillazione atriale conduce a minori benefici rispetto agli uomini ma, nonostante le cause alla base di questo esito non siano ancora totalmente comprese, è probabile che la coagulazione abbia una funzionalità migliore nel genere maschile. Poche evidenze mettono in risalto l'esistenza di una differenza di genere nella risposta ai nuovi anticoagulanti orali, ma i dati rimangono ancora poco chiari. Nella valutazione della terapia a lungo termine del tromboembolismo venoso, il rischio di recidiva o di morte associata a tromboembolismo venoso in assenza di anticoagulanti orali, sembra essere significativamente più alto negli uomini rispetto alle donne, mentre appare non differire significativamente nelle donne e negli uomini trattati con nuovi anticoagulanti orali.

La gravidanza è una particolare condizione ad alto rischio di eventi tromboembolici, conseguenza del fenomeno pro-trombotico necessario a prevenire eventi emorragici durante il parto. Questi cambiamenti a livello dell'equilibrio emostatico, dovuti ad un aumento della concentrazione di estrogeni, si manifestano prevalentemente durante il terzo trimestre e influenzano sia l'attività piastrinica sia la coagulazione. Sono disponibili varie indicazioni riguardo l'uso di farmaci antitrombotici in gravidanza, tuttavia, i dati clinici presenti in letteratura sono scarsi relativamente a questo contesto, poiché le donne in gravidanza sono solitamente escluse da studi randomizzati e, in questo caso, il profilo di sicurezza del farmaco è una questione cruciale e ancora aperta.

Sono diversi i fattori coinvolti nella funzione piastrinica e nei meccanismi di coagulazione a livello dei vari letti vascolari che potrebbero contribuire a differenze di genere nella risposta

alle terapie antitrombotiche, e molti sono correlati allo stato ormonale. In particolare, è stato ipotizzato che la differenza di genere nella funzione piastrinica, osservata in sperimentazioni *ex vivo*, possa essere il risultato dell'azione diretta di ormoni estrogeni, androgeni e progesterone; inoltre, un ulteriore coinvolgimento di tipo indiretto di tali ormoni nella regolazione del sistema circolatorio non è escluso. Differenze genere-specifiche associate sia a fenomeni trombotici ed emorragici, sia ad esiti clinici correlati all'utilizzo di agenti antitrombotici sembrano essere confermate, tuttavia, nelle donne, sottoposte durante la loro vita a frequenti perturbazioni dell'equilibrio emostatico, gli effetti dei livelli endogeni di estrogeni nel ritardare l'insorgenza di eventi aterotrombotici sono ancora dibattuti.

Parole chiave: terapia antitrombotica; sanguinamento; coagulazione; medicina di genere; trombosi.

Conflitto d'interessi: nessuno.

Riferimenti bibliografici: Renda G, Patti G, Lang IM, Siller-Matula JM, Hylek EM, Ambrosio G, Haas S, De Caterina R; Working Group on Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. Thrombotic and hemorrhagic burden in women: Gender-related issues in the response to antithrombotic therapies. *Int J Cardiol.* 2019 Feb 8. pii: S0167-5273(18)35120-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.004.

Terapia antibiotica ed esiti clinici in pazienti ricoverati per esacerbazioni asmatiche e trattati con corticosteroidi sistemici

A cura del Dott. Domenico Motola

L'asma è la patologia cronica più comune negli Stati Uniti, dove colpisce oltre 24 milioni di individui. Le riacutizzazioni asmatiche sono responsabili di circa 1,7 milioni visite al pronto soccorso, 440.000 ospedalizzazioni e più di 50 miliardi di dollari in spese sanitarie ogni anno. Le attuali linee guida per il trattamento di pazienti ospedalizzati per un'esacerbazione dell'asma richiedono una valutazione obiettiva della funzione polmonare, la somministrazione controllata di ossigeno, i broncodilatatori β_2 -agonisti per via inalatoria e corticosteroidi sistemici, tuttavia diversi studi hanno documentato una limitata aderenza a queste linee guida oltre a variazioni di cura in fase acuta o cronica dell'asma. Recenti revisioni Cochrane non hanno trovato dati sufficienti a favore del trattamento antimicrobico nelle esacerbazioni dell'asma con le attuali linee guida che invece raccomandano l'uso di routine della terapia antibiotica. In un recente studio su un grande campione nazionale, è stato dimostrato che il 49,1% dei pazienti ospedalizzati per asma ha ricevuto un trattamento con antibiotici in assenza di una forte indicazione all'uso della terapia antibiotica.

Obiettivi

Valutare l'associazione tra l'uso di antibiotici in aggiunta ai corticosteroidi sistemici ed esiti clinici in un ampio campione rappresentativo di pazienti ospedalizzati per esacerbazioni asmatiche. L'ipotesi è che la terapia antibiotica non sia associata ad esiti clinici migliori.

Disegno dello studio

Studio di coorte retrospettivo su dati di 19.811 pazienti adulti ospedalizzati per esacerbazione dell'asma e trattati con corticosteroidi sistemici in 542 ospedali per acuti negli Stati Uniti dal 1° gennaio 2015 fino al 31 dicembre 2016. L'analisi è stata limitata a pazienti trattati con corticosteroidi sistemici (corticosteroidi per via orale o endovenosa) ad un dosaggio equivalente a 20 mg/die di prednisone, poiché i corticosteroidi sistemici sono raccomandati per i pazienti con esacerbazione di grado moderato o severo. Sono stati esclusi pazienti con una potenziale indicazione per terapia antibiotica, compresi i pazienti con una diagnosi secondaria di bronchite cronica acuta, BPCO, enfisema o bronchiectasie; quelli con una diagnosi di sinusite, sepsi, polmonite, infezione urinaria e infezione cutanea o dei tessuti molli presenti e pazienti con esame colturale di sangue o espettorato al momento del ricovero.

Il trattamento antibiotico precoce è stato definito come trattamento con un antibiotico iniziato durante i primi 2 giorni di ospedalizzazione e prescritto per un minimo di 2 giorni. Gli antibiotici

sono stati raggruppati nelle seguenti categorie: macrolidi, chinoloni, cefalosporine e tetracicline.

Nella nostra analisi primaria, i pazienti con trattamento antibiotico iniziato dopo il giorno 2 di ospedalizzazione sono stati raggruppati con quelli non trattati perché il trattamento tardivo può essere un marker di deterioramento delle condizioni cliniche del paziente, che può essere associato alla decisione di non usare la terapia antibiotica al momento del ricovero.

End-point

L'end-point primario misurava la durata del ricovero in ospedale. Altre misure sono state il fallimento del trattamento (inizio della ventilazione meccanica, trasferimento all'unità di terapia intensiva dopo il giorno 2 dell'ospedale, mortalità ospedaliera o riammissione per asma) entro 30 giorni dalla dimissione, i costi ospedalieri e l'incidenza di casi di diarrea da antibiotici.

Risultati

Dei 19.811 pazienti, l'età media era di 46 anni (34-59), 14.389 (72,6%) erano donne, 8771 (44,3%) erano bianchi e il Medicare era la principale forma di assicurazione sanitaria per 5120 (25,8%). Gli antibiotici sono stati prescritti a 8788 pazienti (44,4%). Rispetto ai pazienti non trattati con antibiotici, i pazienti trattati erano più anziani (mediana, 48 vs 45 anni), bianchi (48,6% vs 40,9%) e fumatori (6,6% vs 5,3%) e avevano un numero più elevato di comorbidità (es. insufficienza cardiaca congestizia, 6,2% vs 5,8%). Quelli trattati con antibiotici hanno avuto una degenza ospedaliera significativamente più lunga (mediana, 4 vs 3 giorni) e un analogo tasso di fallimento del trattamento (5,4% vs 5,8%). La prescrizione di antibiotici è stata associata a una degenza ospedaliera più lunga del 29% (tasso di lunghezza dell'ospedalizzazione 1,29, IC95%, 1,27-1,31) e un costo più elevato (costo mediano, \$ 4776 vs \$ 3641) ma senza alcuna differenza nel rischio di fallimento del trattamento (OR=0,95, IC95% 0,82-1,11). L'analisi multivariata, così come diverse analisi di sensibilità hanno prodotto risultati simili.

Discussione

In questo studio osservazionale su circa 20000 pazienti ospedalizzati per asma in più di 500 ospedali statunitensi, è stato evidenziato che, sebbene l'uso di antibiotici durante i primi 2 giorni di ospedale fosse comune, il trattamento antibiotico non era associato a risultati migliori per il paziente. Al contrario, il trattamento antibiotico era associato a una degenza ospedaliera più lunga, a costi ospedalieri più alti e a un aumento del rischio di diarrea legata agli antibiotici. Questi risultati erano coerenti in molteplici analisi di sensibilità volte a ridurre la possibilità di bias di selezione e confondenti non misurati. Queste nuove evidenze riflettono l'esperienza di pazienti non selezionati, curati nella pratica clinica routinaria e danno un forte sostegno alle attuali linee guida che non raccomandano l'uso di antibiotici in assenza di concomitante infezione. Inoltre, questi risultati evidenziano la necessità di ulteriori indagini per migliorare la gestione antimicrobica del paziente asmatico. Infatti, i dati sul ruolo del trattamento antibiotico in pazienti con l'esacerbazione dell'asma sono limitati e deriva da 6 studi condotti su un totale di 681 pazienti adulti e bambini. La maggior parte delle evidenze ha analizzato la risoluzione dei sintomi o le misurazioni della funzione polmonare e non ha esaminato altri esiti, come la necessità di ventilazione meccanica, riammissione o morte. I nostri risultati confermano la mancanza di valore del trattamento a breve termine con antibiotici in aggiunta ai corticosteroidi sistemici in pazienti ospedalizzati per esacerbazione di asma. L'uso inappropriato di antibiotici è un problema di salute pubblica con il rischio di resistenze batteriche e di effetti indesiderati correlati agli antibiotici. Le esacerbazioni di asma sono una causa importante di ospedalizzazioni e la riduzione dell'uso improprio di antibiotici si inserisce bene nella iniziative nazionali per la lotta ai batteri resistenti agli antibiotici. La convalida di biomarcatori noti, come il livello di procalcitonina, per guidare una terapia antibiotica mirata è una strategia che potrebbe influenzare i medici circa la prescrizione o meno di antibiotici nei pazienti con asma.

Conclusioni

In conclusione, è stato osservato che il trattamento antibiotico non è associato a migliori esiti clinici e non dovrebbe essere prescritto di routine nei pazienti adulti ospedalizzati per esacerbazioni asmatiche trattate con corticosteroidi.

Parole chiave

Asma, esacerbazione, antibiotici

Conflitti d'interesse

Gli autori Jerry A. Krishnan, Peter K. Lindenauer e David H. Au dichiarano conflitti di interessi.

Riferimento bibliografico

Mihaela S. Stefan, Meng-Shiou Shieh, Kerry A. Spitzer, Penelope S. Pekow, Jerry A. Krishnan, David H. Au, Peter K. Lindenauer. Association of Antibiotic Treatment With Outcomes in Patients Hospitalized for an Asthma Exacerbation Treated With Systemic Corticosteroids. JAMA Internal Medicine 2019; 2019;179(3):333-339. doi:10.1001/jamainternmed.2018.5394.

Differenze nell'utilizzo di farmaci in pazienti pediatrici ambulatoriali in base al gender: uno studio di coorte realizzato in sud Italia

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

L'efficacia e la sicurezza dei farmaci nei bambini sono dedotti, in gran parte, dai trial clinici sugli adulti. L'estrapolazione è limitata dalla natura dei parametri farmacocinetici e farmacodinamici nei bambini, molto differente rispetto a quella degli adulti. Negli ultimi anni la sensibilità relativa a questa problematica si è accresciuta ed ha coinvolto la governance Europea. L'esposizione ai farmaci dei bambini è molto elevata, essendo stata stimata una prevalenza di utilizzo nel 60% dei bambini che vivono nei Paesi sviluppati. In Italia, in particolare, l'esposizione dei bambini agli antibiotici è 3-4 volte più alta rispetto ai bambini Inglesi o Olandesi.

Obiettivo principale di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare il pattern di utilizzo dei farmaci nella popolazione pediatrica ambulatoriale secondo il gender.

Lo studio retrospettivo di coorte è stato condotto usando la banca dati delle ASL di Caserta (Campania, Italia). La popolazione annotata sui registri comprende 1118355 residenti. La banca dati riporta dati anonimi relativi alla demografia dei pazienti, la dispensazione dei farmaci, le dimissioni dall'ospedale, la mortalità e il tipo di patologia. Le annotazioni relativamente ai farmaci dispensati riguardano esclusivamente quelli rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e prescritti principalmente dal pediatra o medico di famiglia o dallo specialista che lavora nel settore pubblico o privato. Nel registro sono anche presenti i farmaci somministrati direttamente dalla ASL o dagli ospedali ai pazienti non ricoverati.

Sono stati considerati elegibili per lo studio tutti i pazienti della ASL di Caserta con un'età inferiore ai 18 anni tra il primo gennaio 2010 e il 31 dicembre 2015. In particolare, sono stati considerati neonati (età inferiore ai 28 giorni), infanti (età compresa tra 28 giorni e 2 anni), bambini (età compresa tra 2 e 11 anni), e adolescenti (età compresa tra 12 e 17 anni) nati durante questo periodo o che fossero presenti nella banca dati per almeno 6 mesi.

Sono stati inclusi nello studio 283878 pazienti (25,4% della popolazione totale). La prevalenza annuale dell'uso di farmaci è leggermente ma significativamente diminuita nel corso degli anni passando da 56,7% nel 2010 a 53,5% nel 2015 ($p < 0,001$). In particolare, gli autori hanno osservato una diminuzione rilevante nella prescrizione di antibiotici (da 48,9% nel 2010 a 42,9% nel 2015). La stratificazione per gender ha dimostrato una prevalenza nell'utilizzo dei farmaci lievemente maggiore nei maschi rispetto alle femmine.

Un'analisi più dettagliata delle prescrizioni è stata compiuta con riferimento all'anno 2015. Relativamente alle classi di farmaci più usate è stata osservata quasi sempre una leggera prevalenza di utilizzo significativamente maggiore nei maschi rispetto alle femmine. In particolare, sono state osservate differenze per i farmaci antinfettivi (43,5% versus 42,3%), i farmaci attivi sul tratto respiratorio (29,0% versus 26,1%) e gli ormoni (13,1% versus 11,3%), ma non per i farmaci attivi sul tratto gastro-intestinale e sul metabolismo (4% in entrambi i sessi). La differenza tra maschi e femmine è stata osservata in tutte le fasce d'età, ma è risultata particolarmente elevata negli infanti rispetto ai farmaci antinfettivi (44,3% versus 40,8%) e negli infanti (15,3% versus 12,7%) e nei bambini (13,4% versus 11,5%)

rispetto agli ormoni. La prescrizione dei farmaci attivi sul tratto respiratorio è risultata sbilanciata a favore dei maschi in tutte le fasce d'età (aumento oscillante tra il 3,2% e il 2,5%).

Per quanto riguarda i sottogruppi terapeutici, sono stati osservate differenze di prevalenza molto piccole ma statisticamente significative sempre a favore dei maschi. Ad esempio, la prevalenza dell'utilizzo degli antibiotici sistemici nel 2015 è stata uguale al 42,6% nei bambini e al 41,3% nelle bambine, l'utilizzo dei farmaci per il trattamento delle patologie ostruttive polmonari è stato del 25,3% versus 23,2%, quello dei corticosteroidi sistemici è stato del 12,8% versus 11,0% e quello degli antistaminici sistemici è stato del 8,0% versus 6,2%.

Considerando i singoli farmaci, quella più utilizzata è stata l'associazione amoxicillina/clavulanato (35%), seguita da beclometasone (28%), cefixime (21%), betametasona (20%), azitromicina e claritromicina (15%), salbutamolo in associazione con ipratropio (11%) o da solo (10%), cetirizina e amoxicillina (9%). D'altra parte, il beclometasone è risultato il farmaco più utilizzato in entrambi i sessi nei neonati (36-42%) e negli infanti (44-45%). La prevalenza di prescrizione dei farmaci sopra menzionata è stata maggiore nei maschi sempre, ad eccezione della cefixima prescritta leggermente di più alle donne (21,4 versus 20,7, $p=0,008$) e il beclometasone prescritto nella stessa misura.

L'analisi relativa ai farmaci o alla famiglia di farmaci prescritti in modo ricorrente (3 o più prescrizioni l'anno) conferma una tendenza a prescrivere più farmaci ai maschi rispetto alle femmine.

In un'analisi secondaria, la proporzione di dose definita giornaliera per 1000 persone per giorno è stata trovata simile tra maschi e femmine con qualche eccezione.

Il primo dato interessante del lavoro è la diminuzione di prescrizione degli antibiotici. Negli ultimi 12 anni l'AIFA ha promosso 5 campagne d'informazione per favorire l'uso consapevole degli antibiotici. I risultati riportati suggeriscono che queste campagne hanno avuto un esito favorevole. Il tipo di prescrizioni qui riportato è molto simile a quello riportato per l'Italia del nord, relativamente ai 10 farmaci più prescritti. Invece, dal punto di vista della frequenza, amoxicillina/clavulanato e amoxicillina da sola sono prescritte di più al Nord Italia che nel territorio indagato da questo studio (41,6% vs 35,3% per l'associazione e 18,2% vs 8,7% per la sola amoxicillina). Differenze di frequenza di prescrizione di segno opposto sono state descritte per cefixima. È difficile dire se queste differenze siano dovute ad una diversa prevalenza di ceppi batterici specifici nelle diverse parti d'Italia o se, invece, siano dovute ad abitudini prescrittive diverse. Farebbe propendere per questa seconda ipotesi il fatto che una diversa frequenza di prescrizione è osservata anche per il beclometasone.

Per quanto riguarda la maggiore frequenza di prescrizione dei farmaci ai maschi rispetto alle femmine, questo studio conferma altri studi tranne che uno di questi ha dimostrato una tendenza invertita negli adolescenti, inversione non osservata in questo studio. La differenza di gender nella prescrizione ricorrente di beclometasone inalatorio, non presente nella frequenza di prescrizione acuta, è stata già osservata in un'altra pubblicazione. Dal momento che il beclometasone è prescritto anche in soggetti non asmatici e, in Italia, questa diversa indicazione è molto più frequente che in altri Paesi, è ragionevole ritenere che la differenza di gender nella prescrizione ricorrente di beclometasone inalatorio non indichi una differente incidenza di asma in maschi e femmine.

I dati relativi agli effetti avversi dei farmaci in età pediatrica dimostrano una più alta incidenza di effetti avversi nei maschi che nelle femmine fino all'età di 12 anni. Il maggior utilizzo di farmaci da parte dei maschi potrebbe spiegare questa osservazione. Al contrario, gli effetti avversi sono più frequenti nelle adolescenti che negli adolescenti, mentre questo studio dimostra un maggior utilizzo di farmaci da parte dei maschi. Questa discrepanza potrebbe essere dovuta all'utilizzo, nelle adolescenti, di farmaci non registrati nella banca dati utilizzata dagli autori, quali, ad esempio, i FANS che possono essere acquistati senza utilizzo di ricetta medica.

La principale forza di questo studio è l'aver valutato le differenze relative al gender nella prescrizione dei farmaci e la dimensione della popolazione studiata. Un limite dello studio è che il numero di prescrizioni ai neonati è stata sottostimata dal momento che il pediatra di famiglia può essere scelto fino ad un mese dopo la nascita. Un altro limite è la possibilità che la prescrizione dei farmaci sia sottostimata anche nelle fasce di età maggiore. Infatti, sebbene il costo degli antibiotici e dei farmaci anti-asma sia parzialmente rimborsato dallo stato, il costo è relativamente basso. Dunque, la tendenza dei genitori a rivolgersi a pediatri privati insieme a

quella di pagare di tasca propria queste medicine può aver portato a sottostimare il numero di prescrizioni.

Questo studio, effettuato su larga scala in una popolazione pediatrica dell'Italia del sud, dimostra che non sono presenti grandi differenze tra i sessi nella frequenza di prescrizione dei farmaci più usati. D'altra parte, lo studio dimostra una piccola ma significativa differenza a favore dei maschi nella prescrizione di antibiotici, di farmaci attivi sull'apparato respiratorio e di ormoni.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse relativamente allo studio effettuato.

Parole chiave: studio retrospettivo di coorte, popolazione pediatrica, gender

Riferimenti bibliografici

Ferrajolo C et al. Gender differences in outpatient pediatric drug utilization: A cohort study from southern Italy. *Front. Pharmacol.* 10:11. doi: 10.3389/fphar.2019.00011

Classificazione dei casi di morbillo osservati a livello mondiale nel periodo compreso tra il 2013 e il 2017 dovuti al fallimento o della vaccinazione o dei vari programmi vaccinali: una revisione retrospettiva dei dati di sorveglianza mondiale

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

Nonostante la copertura vaccinale, nel 2017 globalmente si sono registrati 172939 casi di morbillo con 110000 morti. Tale dato allarmante impone una riflessione, ovvero se alla base vi è un fallimento dei diversi programmi vaccinali o delle campagne di immunizzazione. Al fine di poter dare una risposta a tale questione, si dovrebbe procedere categorizzando i casi di morbillo in "casi programmaticamente prevenibili" e "casi non-programmaticamente prevenibili" così come suggerito dal piano strategico globale per morbillo e rosolia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). In particolare i casi di morbillo dovuti a cause programmaticamente prevenibili rappresentano coloro i quali sono stati vaccinati in accordo allo specifico programma previsto ma non hanno ricevuto il numero raccomandato di dosi; al contrario, i casi non-programmaticamente prevenibili sono da attribuirsi a quelle situazioni in cui un soggetto nonostante abbia completato il numero di dosi di vaccino previste sia rimasto suscettibile o per il quale due dosi non risultino raccomandate (un soggetto, ad esempio troppo giovane). Tale classificazione risulta utile per poter stabilire se siano necessari eventuali modifiche alle campagne vaccinali o ai diversi programmi di immunizzazione. Tale strategia è stata perseguita negli Stati Uniti di America dove è emerso che il 66% dei casi, relativi al periodo compreso tra il 1985 e 1986, non era prevenibile in quanto la maggior parte di essi avevano ricevuto una singola dose, così come raccomandato; alla luce di ciò si è provveduto alla modifica del programma vaccinale aumentando a 2 il numero di dosi del vaccino per il morbillo.

Sulla base di tale esperienza, tale studio retrospettivo ha analizzato i casi di morbillo registrati a livello mondiale al fine di verificarne le cause procedendo alla stessa maniera utilizzata in America mediante l'utilizzo dei dati dei sistemi di sorveglianza dei diversi stati membri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Nonostante i metodi di sorveglianza differiscano tra i diversi paesi, gli elementi base sono pressoché sovrapponibili: soggetti con sintomi suggestivi di morbillo, come febbre, rash, tosse, congiuntiviti e corizza sono riportati alle autorità sanitarie competenti. Viene poi eseguita un'analisi del caso sospetto, mediante un'intervista relativa allo stato vaccinale e fattori di rischio. Idealmente, si acquisisce un campione del soggetto e se risulta positivo al virus del morbillo viene classificato come clinicamente confermato. Se la persona ha avuto contatti con altri soggetti questi, a loro volta, vengono identificati come malattia-epidemiologicamente correlati. Se un soggetto manifesta febbre, rash, tosse, congiuntivite o corizza, questi viene

classificato come persona con sintomi compatibili con la malattia. Per tale studio sono stati analizzati soggetti con referti laboratoristici confermati, epidemiologicamente confermati e con sintomi clinicamente compatibili con la malattia. Ogni caso è stato categorizzato come precedentemente descritto sulla base dell'età del soggetto e della data di insorgenza, stato vaccinale, eleggibilità per le dosi di vaccino per il morbillo raccomandate. Inoltre, è stata presa in considerazione l'età raccomandata per la prima e per la seconda dose di vaccino in base ai calendari vaccinali nazionali del 2017 e l'anno dell'introduzione della seconda dose. Per quanto concerne lo stato vaccinale, tale informazione non è stata documentata, ma riferita dal singolo soggetto. Naturalmente, sono stati esclusi dall'analisi quei casi per i quali non risultava disponibile l'informazione relativa allo stato vaccinale. L'eleggibilità per le due dosi di vaccino è stata calcolata confrontando l'anno di insorgenza con quello di introduzione della seconda dose e l'età per la quale questa fosse raccomandata. Per tale analisi i casi programmaticamente prevenibili sono stati definiti come casi di morbillo in soggetti per i quali la vaccinazione era indicata sulla base del programma nazionale vaccinale e che, per età, non avevano ricevuto il numero raccomandato di richiami. I casi, invece, non programmaticamente preventivabili sono stati definiti come soggetti appropriatamente vaccinati o per i quali la vaccinazione non risultava raccomandata. Più nel dettaglio, un caso programmaticamente non preventivabile è stato definito tale quando il soggetto presentava almeno una delle quattro seguenti condizioni: una o due dosi di richiamo ricevute; prima dose di vaccino non somministrabile per età; secondo richiamo non somministrabile per età; eleggibile solo per una dose sulla base del calendario vaccinale. In 89 paesi la prima dose era raccomandata all'ottavo-nono mese di età, gli altri ad un'età superiore. Il secondo richiamo è risultato raccomandato verso il secondo anno di vita, anche se in alcune realtà la seconda dose è prevista in bambini in età scolare. Soggetti con morbillo nati prima dell'anno 1980 sono stati categorizzati separatamente poiché si presume che per questo sotto-gruppo di soggetti la seconda dose di vaccino non era raccomandata. I soggetti, invece, con morbillo, stato vaccinale non noto ed età più giovane rispetto a quella per la quale la prima dose è raccomandata sono stati considerati come non vaccinati e categorizzati, quindi, come casi programmaticamente non prevenibili. Le frequenze e le percentuali sono state calcolate suddividendo la popolazione nelle due categorie sopra menzionate, stratificando i dati per anno di insorgenza e per regione. L'analisi primaria ha incluso i casi con stato vaccinale non conosciuto e questi sono stati poi esclusi dall'analisi secondaria. Nell'ambito dei casi programmaticamente non-prevenibili, le frequenze e percentuali sono state calcolate per le quattro condizioni definite prima; i pazienti nati prima del 1980 sono stati esclusi da questa analisi specifica. Nell'ambito dei casi definiti programmaticamente prevedibili, le frequenze e percentuali sono state calcolate per gruppi di età (<1 anno; 1-5 anni; 5-15 anni; tra 15 anni e <30; ≥30) al fine di verificare se il fallimento della vaccinazione con due dosi rappresentasse un problema legato all'età. Il test del X² e i valori di p sono stati calcolati confrontando le proporzioni di casi prevenibili con stato vaccinale noto tendendo in considerazione il livello di trasmissione del virus per singolo paese a partire dal 31 dicembre 2017 (interrotta, eliminata o endemica). Nel periodo compreso tra il primo gennaio 2013 e il 31 dicembre 2017, sono stati riportati in totale 634139 casi di morbillo relativi a 147 (76%) su 194 paesi. Sono stati esclusi 7850 (1%) casi poiché per questi non era disponibile l'informazione relativa all'età di insorgenza. Per 191333 (31%) dei 626289 casi lo stato vaccinale non era noto. Stratificando per singolo paese, la proporzione mediana dei casi con stato vaccinale non noto è stata del 30% (IQR 12-48). Dei rimanenti 434956 casi con stato vaccinale noto, 275754 (63%) sono stati categorizzati come programmaticamente prevedibili e 156384 (36%) non-prevedibili. Per tutti i paesi dell'OMS, tranne che per l'Asia sud orientale, i dati relativi al periodo 2015-2017 erano disponibili. Il 36% dei casi di morbillo si è registrato in Africa; inaspettatamente il numero più basso di casi morbillo, si è invece registrato in America; tale dato, infatti, non è atteso se si tiene conto del fatto che in tale regione l'eliminazione della trasmissione del virus è stata raggiunta solo nel 2016. Del totale dei casi di morbillo registrati in Africa, 117666 (53%) sono stati classificati come programmaticamente prevedibili in quanto per questi non era stato somministrato il giusto numero di dosi in base all'età. In termini percentuali i casi programmaticamente prevedibili sono risultati simili anche nelle regioni del Mediterraneo orientale (51%), Asia sud orientale (47%) e in Europa (47%). Nelle regioni delle Americhe e in quelle del Pacifico occidentale i dati vaccinali non erano disponibili per più del 50% dei casi. Per quelli con stato vaccinale noto, 27 (11%) di 257 casi provenienti dalle regioni americane e 35108 (53%) di 66611 delle regioni

del Pacifico occidentale sono risultati programmaticamente prevenibili. Sul totale, tra le varie regioni il 13-27% dei casi è risultato non prevedibile. Pochi soggetti con morbillo sono risultati non eleggibili per la somministrazione della seconda dose di vaccino; meno dell'1% dei casi, infatti, ricadeva in questa categoria, tranne che per i casi provenienti dalle regioni africane in cui la proporzione di tale categoria arrivava al 14%. Nell'ambito dei casi programmaticamente non prevedibili, 38677 (25%) casi erano relativi a soggetti che avevano ricevuto almeno 2 dosi di vaccino; 74438 casi erano relativi a soggetti di età troppo giovane per ricevere la prima dose di vaccino in base ai diversi programmi vaccinali. Infine, 11914 (8%) casi erano relativi a soggetti troppo giovani per ricevere il secondo richiamo e 31355 (20%) erano soggetti per i quali lo specifico programma nazionale vaccinale era prevista la somministrazione di una sola dose. Tra i casi programmaticamente prevedibili, il 43-60% dei casi era relativo a bambini di età compresa tra 1-5 anni, il 24-34% ricadeva nella fascia di età compresa tra 5-15 anni. Il 77-91% dei casi relativi a soggetti di età compresa tra 1 anno e meno di 15 anni proveniva dalle regioni americane, quelle del mediterraneo orientale e dell'Asia sud orientale. Dall'analisi che teneva conto dello stato di trasmissione del virus è emerso che tra il 2013 e il 2017, 262597 casi (45%) su 581171 relativi a 93 paesi endemici sono risultati programmaticamente prevedibili. Nei paesi, invece, dove la trasmissione virale risultava interrotta o eliminata, 13157 (29%) casi di morbillo su 45118 sono risultati programmaticamente non-prevedibili e 16403 (36%) con stato vaccinale non noto. Escludendo questi ultimi dall'analisi è emerso che nelle regioni endemiche è emerso che il 65% dei casi di morbillo era programmaticamente prevedibile rispetto al 46% registrato in quelle regioni dove il livello di trasmissione virale era interrotto e/o eliminato. Nelle regioni endemiche, il 25% dei casi di morbillo aveva ricevuto almeno due dosi di vaccino e il 22% di questi era relativo a soggetti eleggibili per una sola.

I risultati del presente studio hanno evidenziato che la maggior parte dei casi di morbillo osservati nel periodo compreso tra il 2013 e il 2017 era programmaticamente prevenibile, sottolineando la necessità di implementare la reale efficacia dei diversi programmi nazionali vaccinali esistenti.

Riferimento bibliografico: Patel MK, Orenstein WA. Classification of global measles cases in 2013-17 as due to policy or vaccination failure: a retrospective review of global surveillance data. *Lancet Glob Health.* 2019 Mar;7(3):e313-e320. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30492-3. PubMed PMID: 30784632.

Parole chiave: vaccinazione, morbillo, programmi vaccinali

Effetto della supplementazione con omega 3 sull'emicrania

A cura della Prof.ssa Lara Testai

L'emicrania è una patologia neurologica cronica caratterizzata da ricorrente mal di testa di moderata-severa gravità, di natura pulsante e durata variabile dalle 2 alle 72 ore. I sintomi più comuni sono nausea, vomito, dolore al collo e sensibilità alla luce, al suono e agli odori. Colpisce 1 persona su 7, ed è più frequente nelle donne. Sebbene non siano pienamente comprese le cause, si ritiene che disordini neurovascolari siano alla base dei processi infiammatori, inoltre alti livelli di serotonina sono stati registrati. I benefici ottenibili con i trattamenti profilattici e le modificazioni delle abitudini di vita non sono sempre soddisfacenti; perciò negli ultimi anni sta ricevendo molta attenzione l'integrazione dell'alimentazione con supplementi, tra cui omega 3 ed in particolare EPA e DHA. Il rationale dell'uso di acidi grassi omega 3 risiede nel concetto che gli omega 6, assunti abitualmente attraverso le carni rosse, sono precursori di mediatori eicosanoidi pro-infiammatori; per cui l'introduzione nella dieta di omega 3 potrebbe rimpiazzarli nella costituzione delle membrane biologiche ed incrementare la produzione di eicosanoidi con funzione anti-infiammatoria. A questo proposito, la letteratura corrente mostra un sostanziale miglioramento del benessere, in particolare nei soggetti affetti da patologie neurologiche, in seguito all'integrazione della dieta con omega 3.

L'esigenza di condurre questa review e metanalisi, la prima a nostra conoscenza, nasce nel

tentativo di chiarire i molti fattori di variabilità che creano confusione nell'interpretazione dei risultati dei trial clinici, soprattutto per quel che riguarda la durata del trattamento, le dosi estremamente eterogenee e la grandezza del campione, spesso molto piccolo.

Pertanto gli autori hanno selezionato i trial clinici di durata superiore alle 4 settimane in cui è stato valutato l'impatto derivante dall'integrazione con supplementi a base di omega 3 o dieta arricchita di omega 3 nel ridurre i sintomi dell'emicrania, inclusa la frequenza, la severità e la durata dell'attacco. Delle 46 pubblicazioni individuate, 13 studi sono stati selezionati e 5 di questi (per un totale di quasi 400 soggetti arruolati) hanno mostrato i requisiti di eleggibilità. Tutti gli studi clinici riportavano indicazioni sulla frequenza degli attacchi, inoltre tre studi riportavano indicazioni sulla gravità e due dei cinque riportavano indicazioni sulla durata dell'emicrania. 3 dei 5 studi sono stati condotti su adulti (di età compresa tra 35 e 53 anni), uno studio è stato eseguito su adolescenti (di età compresa tra 14 e 16 anni) ed infine uno studio condotto su bambini (10,36 ± 2,88 anni). Gli studi selezionati sono stati pubblicati tra il 2001 ed il 2016 e sono stati condotti negli Stati Uniti, in Iran ed in Francia. Nell'insieme la durata degli studi varia dai 2 ai 4 mesi, in cui l'integrazione di omega 3 è consigliata ad una dose compresa nel range tra 1 e 4 g/die.

La corrente metanalisi non evidenzia nessuna variazione significativa nella frequenza degli attacchi di emicrania e nella gravità dei sintomi, sebbene si evidenzia una significativa eterogeneità tra i 3 trial presi in esame. D'altra parte nei due trial in cui è stato analizzato l'effetto sulla durata, si osserva una riduzione significativa di circa 3,44 ore. Questa riduzione, sebbene significativa, è di modesta entità se paragonata a quella di altri tipi di medicazioni, come topiramato (<10,1 ore) e propranolo (<7,83 ore). Purtroppo questo risultato è legato all'analisi di soli due studi clinici, quindi relativo ad una popolazione limitata di pazienti (circa 60), che non consente di analizzare più approfonditamente altri aspetti come sesso, BMI ed attività fisica che meriterebbero di essere presi in considerazione, in quanto potrebbero influenzare i risultati.

In conclusione, da questa prima review-metanalisi emerge che la supplementazione con omega 3 potrebbe ridurre la durata degli attacchi di emicrania, anche se il numero limitato di pazienti suggerisce la necessità di rafforzare il risultato su un campione più ampio e meno eterogeneo.

Parole chiave: omega 3, omega 6, emicrania, mediatori infiammatori.

Riferimento bibliografico: Leila Maghsoumi-Norouzabad, Anahita Mansoori, Reza Abed & Farideh Shishehbor (2017): Effects of omega-3 fatty acids on the frequency, severity, and duration of migraine attacks: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Nutritional Neuroscience, DOI: 10.1080/1028415X.2017.1344371.

Conflitti di interesse: nessuno.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Il futuro dei registri nell'era della Real-World Evidence per i dispositivi medici A cura della Dott.ssa Debora Collotta e Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Registri specifici dedicati ai dispositivi medici ed alle patologie hanno svolto tradizionalmente un ruolo importante nella generazione dell'evidenza clinica, in termini di sicurezza ed efficacia, grazie alla raccolta, controllo ed analisi di dati riguardanti l'ampia varietà di trattamenti e tecnologie mediche. I registri sono generalmente creati e sviluppati da società scientifiche, associazioni di pazienti, produttori di dispositivi e servizi sanitari per una molteplicità di scopi, quali ricerca clinica, sorveglianza della sicurezza, misure di qualità e analisi dei costi. I dati di

evidenza raccolti da registri, come ad esempio quello del National Cardiovascular Data Registry sono ampiamente utilizzati per sostenere strategie terapeutiche ed atti regolatori, come avviene col Center for Devices and Radiological Health dell'FDA. Più recentemente, gli strumenti di sorveglianza attiva sono stati trasformati in registri per rilevare segnali di sicurezza. Il personale clinico ed i finanziatori di servizi sanitari hanno dimostrato un crescente interesse nella raccolta, controllo ed analisi dei dati del mondo reale, definiti come dati generati durante trattamenti ospedalieri o domiciliari, aprendo così una nuova era di real-world evidence. Reti come il PCORnet (Rete nazionale di ricerca clinica incentrata sul paziente) o la più recente NEST (Sistema nazionale di valutazione per la tecnologia sanitaria) sono emerse come modelli decentrati che coordinano la partecipazione dei sistemi sanitari nella generazione delle evidenze. I registri hanno la funzione di raccogliere i dati di pazienti dai sistemi sanitari o dagli ambulatori dei medici attraverso diverse metodologie come questionari, case report o diretto trasferimento dei dati elettronici. Con la centralizzazione dei registri è stata possibile la raccolta di un set di elementi di dati fondamentali così da permettere la conduzione di analisi e la disseminazione dei risultati a clinici, operatori sanitari, pazienti e ai cittadini.

Secondo il punto di vista di tre ricercatori americani, appartenenti, rispettivamente, al National Evaluation System for Health Technology (Medical Device Innovation Consortium, Arlington, Virginia), all'American Medical Association (Chicago, Illinois) e all'FDA, attualmente la difficoltà maggiore di creazione di un registro risulta l'ottenimento di dati longitudinali completi che è stata affrontata da un lato attraverso il record linkage da altre fonti di dati, come quelle dei Centri for Medicare and Medicaid Services Medicare, e dall'altro con l'impiego innovativo dei dati generati direttamente dal paziente (ad esempio, utilizzando le app dei telefonini). L'incorporamento di studi randomizzati all'interno dei registri sembra essere, secondo gli Autori, un'opportunità promettente per ridurre i costi di conduzione di studi clinici randomizzati, sebbene questa sia una modalità di ricerca ancora poco praticata negli Stati Uniti.

Nei modelli centralizzati, è possibile l'uso e il riuso dei dati del singolo paziente in diverse ricerche cliniche, non solo riguardanti i sistemi di assistenza sanitari o le pratiche terapeutiche dei medici che hanno fornito i dati, così da impiegare al meglio le potenzialità dei registri centralizzati, visto le considerevoli risorse spese dai diversi sistemi sanitari per fornire dati di qualità ai registri.

I servizi sanitari, i finanziatori ed i clinici hanno fatto grandi investimenti nella qualità, nel linkage e nell'analisi dei dati delle cartelle cliniche elettroniche e delle richieste amministrative generate durante il corso delle terapie. Questi dati sono conservati in database clinici, organizzati in modelli, aggiornati periodicamente e sottoposti ai controlli di assicurazione di qualità. Le reti decentrate, PCORnet e NEST, sono basate su collaborazioni volontarie e non esclusive in cui le istituzioni decidono di partecipare a studi multicentrici. L'unità di coordinamento del PCORnet, ad esempio, seleziona e favorisce l'uso comune di uno specifico modello di dati fornendo la possibilità di sviluppare query di ricerca alle istituzioni partecipanti alla rete. NEST è un'iniziativa più recente, incentrata sui dispositivi medici che coordina la partecipazione volontaria di istituzioni in una rete di dati e sta sviluppando processi di valutazione della qualità dei dati e metodiche standard di analisi.

I modelli tradizionali di registro clinico sono riconosciuti essere un utile sistema per la produzione di evidenze di alta qualità e probabilmente continueranno ad avere un ruolo importante nel fornire dati di evidenza su specifiche patologie o dispositivi medici. Allo stesso tempo, dovranno essere in grado di adattarsi rapidamente all'innovazione tecnologica per sfruttare nuove opportunità e affrontare sfide future.

Si prevede che i sistemi di rete decentrati, come PCORnet e NEST, anche se appena nati, emergeranno come modelli appropriati per sfruttare la moltitudine di dati elettronici generati dai sistemi sanitari. Il loro successo richiederà il continuo impegno da parte dei servizi sanitari partecipanti, con la messa a punto e applicazione di adeguate analisi di qualità e di metodiche standardizzate, e lo sviluppo di modelli di sostenibilità delle cure mediche. Si prospetta un futuro per i registri dedicato al miglioramento della real world evidence in termini di qualità, quantità e tempestività per quanto concerne i dispositivi medici al fine di offrire un beneficio alla salute dei pazienti.

L'editoriale di accompagnamento al *punto di vista* espresso da Fleurence et al. (intitolato "Il futuro dei registri nell'era della Real-World Evidence per i dispositivi medici") sottolinea alcuni aspetti importanti dei registri clinici di patologie cardiovascolari che sarà necessario migliorare per ottenere dati di evidenza di alta qualità nel prossimo futuro.

Infatti, ogni giorno, i pazienti si dirigono nei centri di assistenza sanitaria in cerca di risposte ai loro problemi di salute, rivolgendosi a medici spesso che si ritrovano davanti a situazioni cliniche complesse e dinamiche. Sfortunatamente mancano evidenze sui potenziali benefici o rischi associati a decisioni diagnostiche e terapeutiche. Per colmare questa lacuna, le associazioni scientifiche American Heart Association, American College of Cardiology e Society of Thoracic Surgeons hanno promosso l'implementazione di registri clinici per le malattie cardiovascolari da semplici iniziative locali a sistemi che registrano i dati provenienti da tutto il territorio degli Stati Uniti.

Di conseguenza, negli ultimi anni, milioni di persone affette da diverse condizioni cardiovascolari hanno beneficiato dei trattamenti basati sull'evidenze ottenute grazie all'analisi dei dati dei registri. Spesso, questi registri si sono fondati su specifiche procedure mediche ed incentrati sull'uso precoce di dispositivi medici in popolazioni meno studiate rispetto a quelle studiate nelle sperimentazioni cliniche dove i medici specialisti tendono ad affrontare problematiche più complesse. Il successo di questi registri ha portato a notevoli miglioramenti in termini di appropriatezza d'uso, sicurezza e modalità d'impiego di procedure terapeutiche in persone con malattie cardiovascolari. Oltre alle procedure stesse, i registri sono serviti come elemento fondamentale per comprendere le esigenze di salute cardiovascolare non soddisfatte e come risolverle.

Analogamente ad altre aree di assistenza sanitaria, i registri stanno entrando in un'era che potrebbe portare ad una loro interruzione. Da un lato, sta rapidamente accelerando il ritmo di generazione dei dati e innovazione dei dispositivi, dall'altro sta crescendo lo stress per i medici specialisti che sono sottoposti alla richiesta quotidiana di immissione di dati elettronici. Le cliniche, gli ospedali, i sistemi sanitari ed i loro finanziatori richiedono sempre di più scelte responsabili nell'impiego di dispositivi o nell'esecuzione di trattamenti non solo in gruppi di pazienti ma in intere popolazioni. Inoltre, gli attuali registri all'interno dei sistemi sanitari si trovano a competere con altri flussi di dati clinici generati direttamente dai pazienti con l'utilizzo di specifiche app.

Considerato l'attuale tsunami di dati, associato all'accelerato sviluppo tecnologico e agli interessi competitivi degli stakeholder, l'FDA statunitense ha sviluppato un piano per sfruttare i dati del mondo reale come real world evidence così da trasformare l'ecosistema dell'assistenza sanitaria basata sui dispositivi. Nel prossimo futuro, i registri cardiovascolari dovranno evolversi per trarre vantaggio dai cambiamenti nel flusso di dati e fornire risposte in tempo reale a pazienti, medici, sistemi sanitari, agenzie regolatorie, finanziatori e referenti di governo. I principali aspetti chiave da garantire nei futuri registri per patologie cardiovascolari saranno: i) assicurare dati di alta qualità; ii) fornire accesso ai dati; iii) generare evidenze di alta qualità con l'impiego delle migliori metodologie (dalla scienza dei dati ai trial clinici randomizzati); iv) abbinare gli interessi dei pazienti e dei medici sui più urgenti bisogni ancora non soddisfatti; v) essere finanziariamente autosufficienti ed economicamente sostenibili; vi) proteggere la privacy ed essere garanzia di affidabilità. Inoltre, ci saranno aspetti come la salute mentale o la capacità funzionale del paziente che non sono regolarmente registrati nelle cartelle sanitarie elettroniche, quindi sarà necessaria la messa a punto di metodologie per l'acquisizione di tali dati. In un'epoca di big data, avere più dati non necessariamente equivale a ottenere informazioni migliori. È possibile pertanto generare esattamente la risposta sbagliata se non sono impiegati metodi appropriati, compresi studi clinici randomizzati che potrebbero essere usati con maggiore frequenza se i sistemi di dati nei registri lo consentono. Infine, deve assolutamente essere assicurata la fiducia tra paziente e servizio sanitario: le violazioni della privacy o la percezione di potenziali guadagni finanziari, senza un ritorno di risultati significativi nella cura dei pazienti, limiteranno la futura trasformazione dei registri clinici in piattaforme multidimensionali per la generazione di dati di evidenza così da fornire valide ed efficaci cure assistenziali.

Parole chiave: registri clinici; dispositivi medici; dati

Conflitto d'interesse: Uno degli autori è membro di comitati di coordinamento di registri nazionali americani.

Riferimenti bibliografici:

Fleurence R.L. et al. The Future of Registries in the Era of Real-world Evidence for Medical Devices. JAMA Cardiology. doi:10.1001/jamacardio.2018.4933.

Hernandez A. et al. What is needed now to improve cardiovascular clinical registries in the future. JAMA Cardiology. February 20, 2019. doi:10.1001/jamacardio.2018.4946

Valutazione dei dispositivi medici sperimentali prima della commercializzazione: un'analisi cross-sectional di studi clinici sottoposti ad un comitato etico tedesco

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Il quadro normativo che disciplina l'accesso al mercato dei nuovi dispositivi medici (DM), compresi i DM diagnostici in vitro (IVD), nell'Unione europea (UE) si è rivelato insufficiente ed obsoleto. Nel maggio 2017, sono stati introdotti i nuovi regolamenti su DM/IVD (MDR/IVDR) che entreranno in vigore nel 2020. La necessità di questa riforma dell'attuale quadro normativo europeo per i DM/IVD è stata da un lato dovuta allo scandalo delle protesi mammarie intenzionalmente difettose e dall'altro richiesta per rafforzare l'uniformità e la trasparenza nella valutazione dei DM.

Secondo la direttiva corrente sui DM, né i pazienti né i medici hanno alcun diritto legale di conoscere quali dati clinici sono disponibili per un nuovo DM che entra nel mercato europeo. I fabbricanti trasmettono i dati clinici di un loro DM ad uno dei circa 60 organismi notificati autorizzati a rilasciare il marchio CE (Conformità Europea), che consente la commercializzazione del dispositivo all'interno della UE. Tuttavia, le attuali direttive sono poco chiare su quando è richiesto uno studio clinico e su quale tipo di studio sarebbe opportuno condurre. Oltre alla sicurezza e alle prestazioni del DM, il produttore deve dimostrare che l'uso del dispositivo ha "rischi accettabili se confrontati con i benefici". Analisi precedenti hanno evidenziato la presenza di grandi differenze nel disegno dei diversi studi clinici, con una percentuale di studi randomizzati controllati (RCT) fra circa il 10% e il 50%, a seconda del tipo di dispositivo, classe di rischio e percorso normativo.

Tuttavia, le principali analisi su studi clinici, effettuati prima della commercializzazione di DM, sono state finora limitate al mercato statunitense. In Europa, questo campo di ricerca clinica può essere valutato solo in base a regole di riservatezza, e cioè tramite le domande di richiesta di sperimentazione clinica agli organismi regolatori e ai comitati etici, che sono classificate come informazioni commerciali riservate al fine di proteggere la proprietà intellettuale dei produttori.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare la qualità metodologica degli studi clinici, effettuati prima della commercializzazione, di DM, inclusi i IVD, in Europa.

In questa analisi trasversale retrospettiva condotta tra ottobre 2014 e giugno 2015, i ricercatori del Department of Non-Drug Interventions dell'Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Colonia, Germania) hanno esaminato tutte le domande di studio presentate al Comitato Etico di Berlino tra il 21 marzo 2010 e il 31 dicembre 2013. È stata scelta come data di inizio il 21 marzo 2010, giorno in cui è entrato in vigore la Direttiva 2007/47/CE nella legislazione nazionale tedesca che ha determinato l'introduzione del concetto di rapporto rischio/beneficio e ha rafforzato la consultazione parallela delle domande di richiesta di sperimentazione da parte dei comitati etici e delle autorità regolatorie. Per legge, gli studi sui DM richiedono questo tipo di approvazione, se una delle seguenti condizioni è soddisfatta: (i) lo studio mira a valutare un DM privo di marchio CE; (ii) lo studio è volto a studiare un DM marcato CE, ma con indicazioni diverse da quelle previste nella certificazione CE; (iii) lo studio ha lo scopo di analizzare un DM marcato CE all'interno delle indicazioni autorizzate, ma il protocollo dello studio richiede ulteriori pratiche invasive o onerose non incluse nel consueto trattamento dei pazienti (come ad esempio, visite aggiuntive o procedure di imaging).

Il Comitato etico di Berlino è legalmente responsabile di tutti gli studi su medicinali e DM, condotti nello stato federale di Berlino dove risiedono un totale di circa 81 ospedali (universitari, pubblici e privati) per una popolazione di quasi 3,6 milioni di persone. L'estrazione dei dati è stata effettuata da tre ricercatori esperti direttamente dalle domande di richiesta di sperimentazione del MD, che includevano il protocollo di studio e tutta la corrispondenza tra i promotori dello studio ed il comitato etico. Nei casi in cui il protocollo dello studio clinico è stato modificato, i dati sono stati estratti dalla versione più recente e sono stati registrati anche i motivi delle modifiche. In Germania, tutti gli studi sperimentali sono inseriti su un registro centralizzato nazionale dai promotori dello studio così da permettere la distribuzione delle informazioni sia al Comitato Etico competente che all'autorità regolatoria federale competente, che di solito è l'Istituto federale per i farmaci e i dispositivi medici (BfArM). Dal registro nazionale sono state estratte le seguenti informazioni: tipo e classe di rischio del DM, scopo e disegno dello studio, tipo di DM di paragone, outcome primari e secondari, durata dello studio, dimensione del campione, analisi dei dati e registrazione della sperimentazione nel registro pubblico.

In totale, sono state analizzate 122 domande di sperimentazione clinica di cui 98 (80%) riguardavano dispositivi terapeutici ed il restante diagnostici (n=10 DM diagnostici convenzionali e n=18 IDV). Il 69% (n=84) delle domande sono state essere richieste di sperimentazione clinica (cioè valutazioni pre-commercializzazione). In particolare, gli studi su dispositivi di classe I, IIa, IIb e III sono risultati essere, rispettivamente, pari al 10%, 15%, 28% e 39%. I DM sottoposti a valutazione riguardavano diverse aree specialistiche della medicina, in particolare la cardiologia (n=30, 25%) e la chirurgia vascolare (n=18, 15%). Uno studio controllato randomizzato (RCT) è stato proposto in 70 (57%) delle 122 domande inviate al Comitato Etico. Sono risultati pochi gli studi controllati non randomizzati (n=23; 19%) o privi di controlli (n=29; 24%). Nel sottogruppo di studi, eseguiti prima della commercializzazione del DM terapeutico, la percentuale di RCT è stata pari al 66% (43/65). La dimensione mediana del campione è risultata pari a 120 partecipanti (IQR 53-229). La durata mediana dello studio è stata di 24 (14-38) mesi. Il 71% degli studi (n=87) ha valutato aspetti riguardanti il paziente, come ad esempio lo stato fisico, psichico o la sopravvivenza. Fra i 70 RCT, solo 12 (17%) sono stati condotti in cieco e 37 (53%) parzialmente in cieco.

In conclusione, gli autori hanno dimostrato che un'ampia percentuale di studi sui DM in Germania sono controllati e randomizzati, smentendo quanto sostenuto dai produttori di DM, secondo i quali gli RCT sui DM sono generalmente di difficile realizzazione. Considerando che la richiesta di evidenza di alta qualità è sempre più comune per gli studi eseguiti prima della commercializzazione del DM, è pertanto fondamentale proteggere questi standard attraverso specifici regolamenti sui DM in Europa ed in altri paesi.

Parole chiave: sperimentazione clinica; dispositivo medico; comitato etico

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico:

Sauerland S et al. Premarket evaluation of medical devices: a cross-sectional analysis of clinical studies submitted to a German ethics committee. *BMJ Open*. 2019;9(2):e027041.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



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 associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, 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.informazione@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet 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 (webmaster@sifweb.org), 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/>, 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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa Privacy SIF Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
