



Newsletter numero 270 del 01.02.2020

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

- Profilo di sicurezza di vaccini somministrati simultaneamente rispetto agli stessi vaccini somministrati singolarmente nella popolazione pediatrica: risultati di una revisione sistematica
- Persistenza e aderenza alla terapia antiipertensiva con farmaci combinati a dose fissa verso combinazioni libere
- Metoprololo per la prevenzione delle esacerbazioni acute della BPCO
- Sicurezza della medicina complementare ed alternativa in età pediatrica: uno studio retrospettivo a 16 anni del Sistema di Fitovigilanza Italiano
- Politerapia nell'anziano: possibile fattore di rischio nel deterioramento cognitivo lieve

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Sopravvivenza a lungo termine dopo rivascolarizzazione del tratto femoro-popliteo con dispositivi rivestiti di paclitaxel: uno studio di coorte con tecnica del propensity score
- Impiego di dati da dispositivi indossabili per migliorare la sorveglianza in tempo reale di malattia simil-influenzale negli Stati Uniti: uno studio di popolazione

Profilo di sicurezza di vaccini somministrati simultaneamente rispetto agli stessi vaccini somministrati singolarmente nella popolazione pediatrica: risultati di una revisione sistematica

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

La somministrazione simultanea di più vaccini è una pratica sempre più diffusa che si correla ad aumento dei tassi di copertura vaccinale. Esistono, tuttavia, incertezze circa il profilo di tollerabilità dei vaccini somministrati simultaneamente. I programmi di immunizzazione si basano su prove di efficacia e sicurezza provenienti da studi clinici; tuttavia, sia il numero che la tipologia di vaccini somministrati simultaneamente nella pratica clinica, così come le popolazioni vaccinate, possono differire da quelle studiate nel corso della sperimentazione clinica. Inoltre, le ridotte dimensioni delle popolazioni incluse negli studi clinici nonché la moltitudine di possibili co-somministrazioni di vaccini rendono difficile interpretare le evidenze circa il profilo di sicurezza dei vaccini somministrati simultaneamente.

Al fine di sintetizzare le evidenze scientifiche disponibili circa il profilo di sicurezza [in termini di comparsa di eventi avversi (adverse event following immunization - AEFI)] di vaccini somministrati simultaneamente nella popolazione pediatrica, è stata condotta una revisione sistematica.

È stata condotta una ricerca nei database Pubmed, Embase e Cochrane di studi clinici pubblicati tra il 1999 e il 2019, condotti nella popolazione pediatrica, che avevano confrontato il profilo di sicurezza di più vaccini somministrati simultaneamente rispetto agli stessi vaccini somministrati singolarmente.

Dei 391 articoli selezionati, 185 riportavano dati sulla sicurezza della co-somministrazione di almeno due vaccini nella popolazione pediatrica. Di questi, 50 studi (27%) avevano confrontato il profilo di tollerabilità di vaccini somministrati simultaneamente rispetto agli stessi vaccini somministrati separatamente e, pertanto, sono stati inclusi nell'analisi. I vaccini co-somministrati e più frequentemente studiati hanno incluso: l'antimeningococcico tetravalente coniugato (MenACWY; n=16, 32%), l'antidifterite-tetano-pertosse acellulare (DTaP o Tdap; n=11, 22%), l'antidifterite, tetano, pertosse acellulare, poliomielite, epatite B ed *haemophilus influenzae* di tipo B (DTaP-HepB-IPV / Hib; n=10, 20%), l'antiparotite, morbillo e rosolia (MMR; n=9, 18%) e i vaccini antipneumococcico coniugato 7 e 13-valente (PCV7 o PCV13; n=9, 18%). La dimensione mediana del campione dei 50 studi è risultata pari a 726 (IQR: 328-1199) (45 studi clinici avevano arruolato un campione di pazienti pediatrici compreso tra 64 e 2.648; uno studio caso-controllo aveva incluso 590 bambini; uno studio prospettico aveva incluso 530 bambini; uno studio retrospettivo aveva incluso 36.844 bambini; uno studio di sorveglianza post-marketing aveva incluso dati su 128.197 vaccinazioni; uno studio aveva presentato casi clinici relativi a 883 bambini). L'età mediana dei bambini arruolati negli studi è risultata pari a 1 anno. La maggior parte degli studi inclusi nella revisione erano stati condotti negli Stati Uniti e in Europa. In 37 studi (74%) i dati sulla sicurezza si basavano su quanto riportato dai genitori. In accordo ai risultati di 13 studi clinici (26%), sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di sicurezza. In particolare, in seguito a somministrazione simultanea di più vaccini, 8 studi clinici avevano riportato un numero significativamente maggiore di AEFI mentre 5 studi un numero significativamente inferiore di AEFI. Nello specifico, dai risultati degli 8 studi clinici che hanno riscontrato un numero significativamente maggiore di AEFI sono emersi aumenti significativi della piressia dopo somministrazione di PCV13 + vaccino antinfluenzale trivalente inattivato (IIV3) (*risk difference* - RD: 20,6%, *relative risk* - RR: 2,2) e DTaP-HepB-IPV / Hib + PCV7 (RD: 14,7%, RR: 2,5), di AEFI al sito di iniezione (dolore: RD: 6,3%, RR: 1,1; ematoma: RD: 3,6%, RR: 2,6) a seguito di MenACWY + Tdap + vaccino contro il papillomavirus umano (HPV), del gonfiore al sito di iniezione (RD: 5,0%, RR: 1,5) dopo MenACWY + Tdap + HPV, della mialgia (RD: 16%, RR: 1,5) dopo MenACWY + Tdap + HPV, del dolore al sito di iniezione (RD: 15,6%, RR: 2,7) e della cefalea (RD: 22,9%, RR: 3,7) dopo Td + MMR + vaccino contro l'epatite B (HepB), del vomito (RD: 10,0%, RR: 2,0) a seguito di DTaP-IPV / Hib + vaccino antimeningococcico di tipo C (MenC) + vaccino antirotavirus 5 (RV5) e degli eventi avversi complessivi a seguito di DTaP-IPV / Hib + MMR (RD: 19,1%, RR: 1,5). Al contempo, dai risultati dei 5 studi clinici che hanno riscontrato un numero significativamente inferiore di AEFI nel gruppo di pazienti che avevano

ricevuto simultaneamente due o più vaccini è emersa una riduzione dei casi di diarrea (RD: -20,3%, RR: 0,5) e piressia (RD: -11,3%, RR: 0,5) a seguito di DTaP-IPV + RV5, di reazioni al sito di iniezione (RD: -15,4%, RR: 0,7) dopo DTaP-HepB-IPV / Hib + MenC, di eruzione cutanea (RD: -5,8%, RR: 0,6) e rinorrea (RD: -6,1%, RR: 0,7) dopo MMR + vaccino antivaricella (VAR) + Hib-HepB, di rinofaringite (RD: -3,5%, RR: 0,6) e insonnia a seguito di PCV7 + vaccino MMR e varicella (MMRV) e di congiuntivite (RD: -0,7%, RR: 0,1) dopo vaccino antipolio (OPV) e vaccino antinfluenzale vivo attenuato (LAIV).

Le evidenze attualmente disponibili circa il confronto in termini di sicurezza tra vaccini somministrati simultaneamente rispetto agli stessi vaccini somministrati separatamente si basano principalmente sui risultati di studi clinici progettati per la valutazione dell'efficacia piuttosto che del profilo di tollerabilità. Dalla ricerca effettuata dagli autori della presente revisione sistematica è emerso che solo 50 studi hanno confrontato direttamente la sicurezza della co-somministrazione rispetto alla somministrazione singola degli stessi vaccini. Per la maggior parte dei vaccini co-somministrati era disponibile un solo studio; soltanto per le co-somministrazioni MenACWY + Tdap e MenACWY + Tdap + HPV, DTaP-HepB-IPV / Hib + PCV, DTaP-HepB-IPV / Hib + MMRV, MMR + VAR, MenACWY + DTaP-HepB-IPV / Hib, DTaP-IPV / Hib + MMR, HPV + HepB e IIV (H1N1) + IIV3 erano disponibili almeno 2 studi. Sebbene siano state riscontrate differenze statisticamente significative tra la somministrazione simultanea e la somministrazione singola, i dati disponibili risultano talora contrastanti. Nello specifico, mentre i risultati di uno studio hanno mostrato un aumento nella comparsa di reazioni al sito di iniezione dopo co-somministrazione di MenACWY + Tdap + HPV, altri 3 studi non hanno riscontrato lo stesso aumento. D'altra parte, uno di questi studi ha mostrato un aumento della mialgia dopo co-somministrazione di MenACWY + Tdap + HPV, ma non i restanti 3 studi. Inoltre, solo uno di questi studi ha riscontrato un aumento del gonfiore nel sito di iniezione dopo somministrazione simultanea.

Pur riconoscendo che i dati oggi disponibili sono limitati e talora contrastanti, è necessario implementare lo studio del profilo di tollerabilità dei vaccini somministrati simultaneamente, soprattutto se si considera che, in accordo ai risultati di alcuni degli studi inclusi nella presente revisione, la somministrazione simultanea di più vaccini potrebbe associarsi ad un numero inferiore di AEFI (meno casi di diarrea e piressia dopo DTaP-IPV + RV5, meno eritema in seguito a DTaP-HepB-IPV / Hib + MenC, meno eruzione cutanea e rinorrea dopo MMR + VAR + Hib-HepB, meno rinofaringite e insonnia dopo PCV7 + MMRV e meno congiuntivite dopo OPV + LAIV). Pertanto, nonostante i pochi studi disponibili, tali risultati dovrebbero comunque essere divulgati al fine di informare correttamente pazienti e genitori. La carenza di studi di confronto potrebbe essere parzialmente spiegata dall'incapacità di dimostrare differenze di sicurezza statisticamente significative; a tal proposito, due terzi degli studi riportava differenze di sicurezza non statisticamente significative o mancava del tutto di un'analisi statistica e la maggior parte degli studi era stata progettata principalmente per la valutazione dell'efficacia, con dimensioni del campione estremamente esigue per la valutazione della sicurezza, soprattutto per l'identificazione di eventi avversi rari e molto rari.

Al fine di migliorare i tassi di immunizzazione è necessario disporre di evidenze scientifiche concrete a supporto del profilo di sicurezza dei vaccini, anche quando somministrati simultaneamente. I risultati di questa revisione sistematica mostrano che vi potrebbero essere differenze nel profilo di tollerabilità tra vaccini somministrati simultaneamente rispetto agli stessi vaccini somministrati singolarmente, soprattutto in termini di AEFI comuni e non gravi. Tuttavia, sulla base delle prove attualmente disponibili, è difficile verificare la portata e l'impatto reale di tali differenze. Poiché le evidenze scientifiche attualmente disponibili sono limitate e inconcludenti, sarebbe utile condurre ulteriori studi metodologicamente appropriati per la conferma di quanto riscontrato dagli autori della presente revisione sistematica.

Riferimento bibliografico: Bauwens J, Saenz LH, Reusser A, Künzli N, Bonhoeffer J. Safety of Co-Administration Versus Separate Administration of the Same Vaccines in Children: A Systematic Literature Review. *Vaccines* (Basel). 2019 Dec 31;8(1). pii: E12.

Parole chiave: bambini, minorenni, vaccinazione, vaccini, sicurezza, eventi avversi, somministrazione simultanea, revisione sistematica.

Conflitti di interesse: nessuno.

Persistenza e aderenza alla terapia antiipertensiva con farmaci combinati a dose fissa verso combinazioni libere*A cura del Prof. Domenico Motola (Università di Bologna)*

L'ipertensione colpisce il 31,1% della popolazione globale (1,4 miliardi di persone) con 9,4 milioni di decessi ogni anno. La terapia farmacologica può avere molto successo mediante la riduzione della pressione sanguigna (BP) ai livelli raccomandati in quasi tutti i pazienti (<140/90 mmHg o <130/80 mmHg per i pazienti con diabete mellito o malattia renale cronica). La monoterapia non riesce a controllare la PA nel 50% dei pazienti. Pertanto, le linee guida nazionali e internazionali suggeriscono di iniziare la terapia con combinazioni di più farmaci antiipertensivi, il che aumenta la complessità del regime terapeutico. La terapia con una combinazione di farmaci antiipertensivi offre vantaggi rispetto alla monoterapia, in particolare dovuti alla combinazione di siti di azione diversi per ciascun farmaco con un minor rischio di effetti indesiderati. È importante che i pazienti prendano i loro farmaci in modo appropriato e continuino a prenderli a lungo termine. Tuttavia, la scarsa aderenza e persistenza nell'assunzione di questi farmaci rappresentano problemi comuni nella terapia dell'ipertensione, in parte a causa dei complessi regimi di trattamento. Questi fattori si traducono in prolungati periodi di ipertensione incontrollata, che porta alla progressione della malattia e a conseguenze economiche conseguenti. Varie strategie sono state messe in atto per migliorare l'aderenza dei pazienti ai regimi farmacologici. La combinazione di due farmaci in un singolo medicinale il prodotto è stato disponibile per la terapia dell'ipertensione dalla metà degli anni '60. Oggi sono disponibili numerose combinazioni di farmaci a dose fissa per il trattamento dell'ipertensione e altre malattie croniche ad alto rischio di morbilità e mortalità. Negli ultimi anni, le combinazioni fisse hanno acquisito un ruolo importante nella gestione dell'ipertensione. Le linee guida 2018 dalla European Society of Hypertension (ESH) / European Society of Cardiology (ESC) hanno affermato che le combinazioni fisse possono essere utilizzate sia come prima che come seconda linea per il raggiungimento dell'obiettivo raccomandato di pressione sanguigna. In Italia sono disponibili circa 27 combinazioni fisse, di cui 18 sono composte da un ACE-i e un diuretico o di calcio antagonista (CCB) mentre le altre 9 da un sartano e un diuretico o CCB.

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare i modelli di prescrizione per pazienti ipertesi nella pratica clinica e se le combinazioni fisse migliorano la persistenza alla terapia farmacologica.

Lo studio, di coorte retrospettivo sul modello di utilizzo di farmaci antiipertensivi, è stato condotto presso strutture di assistenza primaria nel Regione Campania. Lo studio è stato condotto secondo le Linee guida STROBE. I dati sono stati recuperati da un database di popolazione per medici di medicina generale (COMEGEN Società Cooperativa Sociale), contenente dati di circa 190.000 soggetti. Tutti i medici di medicina generale (MMG) partecipanti usano lo stesso software per registrare i dati durante la loro pratica quotidiana e ricevono formale e periodico formazione per l'inserimento dei dati (Millewin; Millenium Dedalus, Firenze Italia). Per il presente studio, sono stati recuperati i dati utilizzando un codice paziente crittografato che collega i dettagli demografici con diagnosi mediche, prescrizioni di farmaci, test diagnostici e data del decesso. Tutte le diagnosi sono state codificate secondo la classificazione internazionale ICD-9-CM. I farmaci sono stati codificati secondo la classificazione ATC. Il termine "pillola", anche se non è un termine standard, è stato usato per identificare le forme di dosaggio solide per via orale utilizzate dai pazienti indipendentemente dal tipo di farmaco (ad es. compresse, capsule) o profilo di rilascio (ad es. immediato, prolungato). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico competente e il protocollo di ricerca ha aderito ai principi della Dichiarazione di Helsinki e suoi emendamenti. I casi sono stati definitivi come pazienti con almeno una prescrizione di farmaco antiipertensivo. Gli antiipertensivi utilizzati erano quelli appartenenti al gruppo ATC C03 (diuretici), C07 (beta-bloccanti), C08 (CCB), C09 (agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina). La popolazione target è stata classificata in due gruppi: Casi "prevalenti" e casi "incidenti" (casi

con n prescrizioni antiipertensive durante i 365 giorni precedenti). La data indice era la data di prima prescrizione. Il periodo di studio è stato dal 1 ° gennaio 2010 a 31 dicembre 2015. L'anno 2010 è stato il riferimento per la selezione dei casi incidenti con una prescrizione indice nel 2011. Il periodo 2011-2014 è stato il periodo di "assunzione" della popolazione in studio (identificazione di casi prevalenti e casi di incidenti). È stato utilizzato un modello di regressione di Cox per analizzare i fattori che hanno influenzato l'interruzione della terapia.

Tra i 14.999 soggetti inclusi nell'analisi di persistenza, il 55,1% dei casi aveva iniziato la terapia con un solo farmaco rispetto al 36,5% dei casi in terapia di associazione (42,3% vs 32,7% per combinazioni libere e fisse, rispettivamente, $P < 0,01$). L'età avanzata, l'alto rischio cardiovascolare e l'assunzione di terapia di combinazione a dose fissa erano le variabili associate a maggiore persistenza. Complessivamente, il costo delle cure primarie per persona per anno di gestione dell'ipertensione è stato di $\sim \text{€ } 95,3$ (IQR, 144,9). Il costo della monoterapia è stato di $\text{€ } 88$ per paziente (IQR, 132,9) e quello per la terapia di combinazione è stato di $\text{€ } 151$. Il costo/paziente con terapia a combinazione fissa è stato inferiore rispetto a quello a combinazione libera ($\text{€ } 98,4$ (IQR, 155,3) e $\text{€ } 154,9$ (IQR, 182,6), rispettivamente).

Questo studio di coorte retrospettivo ha evidenziato parecchi dati degni di nota. Le linee guida ESH / ESC 2018 sottolineano che la monoterapia può ridurre efficacemente i valori della PA in un limitato numero di pazienti e che la maggior parte di essi richiede l'associazione di almeno due farmaci per ottenere il controllo della PA. I nostri risultati hanno mostrato che la monoterapia era l'approccio terapeutico più utilizzato di prima linea (72,5% dei casi di incidenti). Di conseguenza, solo il 27,5% dei casi di incidenti erano in terapia di combinazione, e questo probabilmente era dovuto all'eccessiva fiducia nell'efficacia della monoterapia, con conseguente uso scarso e insufficiente della terapia di associazione nella popolazione ipertesa. Nel presente studio, gli ACE-I sono stati i farmaci più utilizzati in monoterapia, un risultato coerente con la letteratura. In effetti, gli studi hanno suggerito che i pazienti avviati alla terapia con ACE-I e beta-bloccanti hanno un controllo della pressione leggermente migliore. I dati del presente studio hanno evidenziato che il 50% della popolazione in studio ha interrotto il trattamento iniziale entro 1 anno, mentre il 22% di i pazienti è passato a un'altra classe di farmaci durante lo stesso periodo. L'adesione non ottimale all'assunzione di farmaci è frequente nel mondo reale: di solito, circa il 50% di tutte le prescrizioni i farmaci per le malattie croniche non viene assunta come prescritto. I principali fattori responsabili della mancanza di aderenza alla terapia sono molti e sono legati al comportamento dei medici o alla volontà dei pazienti di seguire le prescrizioni o alle caratteristiche dei farmaci. Per quanto riguarda i fattori relativi ai pazienti, le loro preoccupazioni circa gli effetti collaterali dei farmaci così come la mancanza di conoscenza della propria malattia e della presenza di comorbidità, che si accentuano in presenza di limitazioni socio-economiche e psicologiche / cognitive. Abbiamo dimostrato che i pazienti che assumono la terapia di combinazione avevano meno probabilità di non essere persistenti rispetto a quelli in monoterapia. Questi risultati sono conformi ai dati da altri studi condotti con la stessa metodologia in altri contesti nazionali. La persistenza dei pazienti per quanto riguarda la terapia dell'ipertensione può diminuire con l'aumentare del numero di farmaci assunti. Inoltre, una migliore persistenza è stato associato con la vecchiaia e maggiore rischio cardiovascolare. I soggetti più persistenti sono stati coloro che insieme alla terapia antiipertensiva ricevevano anche antiaggreganti piastrinici e / o ipolipemizzanti. Probabilmente in quest'ultimo caso c'è maggiore consapevolezza dei rischi legati alla propria malattia. Le combinazioni a dose fissa sono state sviluppate per ridurre il numero di assunzioni di farmaci per i pazienti ipertesi. Secondo la normativa europea, una combinazione fissa è un medicinale che contiene almeno due principi attivi combinati per migliorare l'efficacia terapeutica o il profilo di sicurezza rispetto alla monoterapia. In questo contesto, le combinazioni fisse possono essere classificate in base a tre obiettivi terapeutici: (a) trattamento aggiuntivo dei pazienti la cui malattia non è controllata dalle terapie esistenti; (B) terapie sostitutive per semplificare il regime giornaliero a più farmaci; (c) terapie di combinazione iniziali per pazienti naïve al trattamento. Studi comparativi di efficacia delle strategie di trattamento dell'ipertensione utilizzando varie classi terapeutiche ha mostrato che i pazienti che iniziano la terapia con una combinazione a dose fissa avevano riduzioni significativamente maggiori della pressione arteriosa rispetto ai pazienti iniziati con una combinazione libera o in monoterapia. In sintesi, diverse evidenze hanno dimostrato che la semplificazione del regime terapeutico migliora l'aderenza e la persistenza. A recente canadese ha mostrato che i pazienti che assumevano una combinazione fissa avevano

maggiori tassi di aderenza ai farmaci rispetto alla combinazione libera (70% vs 42%, $P < 0,01$) e rischi significativamente inferiori di esiti clinici e ciò proprio in virtù di una migliore aderenza alla terapia.

Conclusioni In conclusione, questo studio retrospettivo svolto nella pratica clinica quotidiana ha dimostrato che l'uso di una combinazione a dose fissa di farmaci antiipertensivi ha migliorato la persistenza e ha comportato la riduzione dei costi sanitari rispetto all'uso delle combinazioni libere. L'uso di una combinazione a dose fissa è una importante opportunità per migliorare la qualità del trattamento dell'ipertensione. Pertanto, è ragionevole attendersi una facilitazione circa l'uso di tali combinazioni per i pazienti che devono assumere due o più farmaci antiipertensivi. Tuttavia, il miglioramento della persistenza è un problema complesso che richiede una strategia multifattoriale di cui la semplificazione della terapia farmacologica è un aspetto cruciale.

Parole chiave

Farmaci antiipertensivi, combinazioni a dose fissa, aderenza, persistenza.

Conflitti d'interesse: gli altri dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Riferimenti bibliografici: Daria Putignano, Valentina Orlando, Valeria Marina Monetti, Gaetano Piccinocchi, Umberto Maria Musazzi, Roberto Piccinocchi, Paola Minghetti, Enrica Menditto. Fixed Versus Free Combinations Of Antihypertensive Drugs: Analyses Of Real-World Data Of Persistence With Therapy In Italy. Patient Preference and Adherence 2019;13 1961–1969.

Metoprololo per la prevenzione delle esacerbazioni acute della BPCO

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta la terza causa di morte nel mondo. Gli episodi di riacutizzazione, specialmente quelli che richiedono il ricovero ospedaliero, di tale patologia incidono notevolmente in termini di morbilità, mortalità e costi sanitari. Poiché molti pazienti manifestano esacerbazioni nonostante la terapia cronica, sono necessari nuove strategie farmacologiche.

Un'esacerbazione può essere provocata o aggravata da patologie cardiovascolari concomitanti. I pazienti con BPCO, infatti, hanno un rischio fino a cinque volte maggiore di sviluppare malattie cardiovascolari e queste, a loro volta, rappresentano un fattore di rischio di ricoveri e/o decesso da riacutizzazioni di BPCO.

Nonostante molteplici studi osservazionali suggeriscono che i beta-bloccanti riducano il rischio di esacerbazioni e mortalità per BPCO, i pazienti spesso non sono trattati con tale classe di farmaci a causa delle possibili reazioni avverse a carico dell'apparato respiratorio.

In tale scenario, dunque, il presente studio BLOCK COPD (Beta-Blockers for the Prevention of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ha avuto come obiettivo quello di verificare se l'uso di metoprololo rispetto al placebo, in pazienti con BPCO, sia in grado di ridurre il rischio di esacerbazioni da BPCO, in pazienti ad elevato rischio di tali eventi.

In particolare, a tale scopo, è stato condotto uno studio multicentrico (hanno partecipato 26 centri), in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo. Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra 40 e 85 anni con diagnosi di BPCO, che nell'anno precedente rispetto all'arruolamento hanno manifestato esacerbazioni, con una moderata limitazione del flusso aereo [definita come volume espiratorio a 1 secondo (FEV1) inferiore a 80% dopo broncodilatazione e rapporto tra FEV1 e capacità vitale forzata (FVC) al di sotto del 70%] o con prescrizione di ossigeno. Inoltre, sono stati arruolati pazienti ad elevato rischio di riacutizzazioni, ovvero soggetti che nel corso dell'anno precedente lo studio avessero seguito una terapia con glucocorticoidi somministrati per via sistemica o con antibiotici e che, nello stesso periodo, fossero stati ricoverati presso strutture assistenziali per la gestione di episodi di

riacutizzazione della BPCO. Altri criteri di inclusione sono stati: frequenza cardiaca a riposo compresa tra 65 e 120 bpm pressione arteriosa sistolica a riposo superiore a 100 mmHg. Hanno rappresentato motivo di esclusione l'utilizzo pregresso di un beta-bloccante o la presenza di indicazioni all'impiego del farmaco. I pazienti sono stati trattati con una dose iniziale di metoprololo 50 mg/die/os o placebo e sono stati sottoposti a un aggiustamento della dose nei successivi 42 giorni in base alla valutazione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa sistolica e delle possibili reazioni avverse insorte durante il trattamento con il farmaco oggetto dello studio. L'aggiustamento della dose ha comportato una dose giornaliera finale di 25 mg, 50 mg o 100 mg.

I pazienti sono stati seguiti fino al 336° giorno. Successivamente il trattamento con metoprololo o placebo è stato gradualmente interrotto e i pazienti sono stati monitorati fino al 378° giorno per la verifica di eventuali sintomi da sospensione da beta-bloccanti. L'*end point* primario è stato definito come tempo mediano che intercorreva tra la randomizzazione fino al primo episodio di riacutizzazione (a prescindere dalla gravità) in corso di trattamento farmacologico; in particolare tale tempo mediano è stato definito come il periodo intercorso tra la randomizzazione fino al 336° giorno per quei soggetti trattati con una dose finale di 25 mg di metoprololo (o placebo) oppure fino al 350° giorno per i pazienti che assumevano una dose finale di beta-bloccante pari a 50 o 100 mg. La differenza in giorni in base alla dose finale è dovuta al tempo necessario per effettuare una sospensione graduale per ogni gruppo di pazienti (distinti in base alla dose finale di metoprololo). L'esacerbazione della BPCO è stata definita come un aumento o una nuova insorgenza di due o più sintomi tra i quali tosse, produzione di espettorato, respiro sibilante, dispnea o senso di oppressione al torace che ha reso necessario il trattamento con antibiotici o glucocorticoidi per via sistemica per almeno 3 giorni. La riacutizzazione è stata definita, in termini di gravità, lieve se gestita esclusivamente a livello domiciliare, moderata se ha portato al ricovero presso reparti di emergenza, grave se ha reso necessario il ricovero ospedaliero e molto grave nel caso di intubazione e ventilazione meccanica del paziente. Gli *endpoint* secondari hanno incluso il tasso di esacerbazioni della BPCO, la mortalità e il ricovero ospedaliero da tutte le cause, i risultati della spirometria, la distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti, la valutazione della scala della dispnea e della qualità della vita.

I pazienti, durante lo studio, sono stati sottoposti a visite mediche o contattati telefonicamente al fine di ottenere maggiori dettagli relativi alla terapia, sia in termini di efficacia che di sicurezza.

Spirometria e 6MWT sono stati eseguiti secondo le linee guida *dell'American Thoracic Society-European Respiratory Society*. La qualità di vita dei soggetti arruolati allo studio è stata valutata mediante il questionario specifico per i disturbi respiratori del St. George* e attraverso il test della valutazione della BPCO**. Il livello di dispnea è stato verificato attraverso la scala modificata Medical Research Council (mMRC)*** e mediante il questionario San Diego Shortness of Breath**** (SOBQ). Inoltre, il test del cammino di 6 minuti è stato effettuato, oltre che al basale, alla visita del 112° giorno e a quella del 336° giorno. Il monitoraggio sia dell'arruolamento che dei dati di tollerabilità era stato pianificato con una cadenza semestrale; tuttavia, dopo la prima analisi ad interim, effettuata nel mese di novembre 2018 era stato raccomandato di proseguire il trial e di anticipare la seconda analisi dei dati. Successivamente, nel mese di marzo 2019 il comitato etico ha raccomandato l'interruzione dello studio sulla base sia di criticità in termini di potenza dello studio, ma soprattutto a causa di problematiche in termini di tollerabilità. I pazienti che non avevano ancora completato la visita di controllo prevista al 336° giorno hanno interrotto gradualmente la terapia assegnata (metoprololo o placebo) come da protocollo. Il calcolo della numerosità campionaria è stato fatto sulla base dell'*endpoint* primario ovvero del tempo dalla randomizzazione al primo episodio di riacutizzazione. Sulla base dei dati di precedenti studi clinici, i ricercatori avevano stimato che il 65% dei pazienti nel gruppo placebo avrebbe avuto un'esacerbazione durante il primo anno dello studio e che il trattamento con metoprololo avrebbe ridotto questo rischio al 55%. La dimensione campionaria pari a 1028 pazienti è stata stimata settando la significatività a 0,05 e la potenza dello studio a 90% e considerando un drop-out del 12%. L'analisi primaria si è basata sulla valutazione delle curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier che descrivevano per entrambi i gruppi di trattamento il tempo libero da riacutizzazione. Come analisi secondaria sono stati utilizzati i modelli proporzionali di rischio corretti e grezzi per valutare l'eventuale associazione tra il trattamento farmacologico e il tempo fino al primo episodio di esacerbazione

della BPCO. Per il modello proporzionale di rischio corretto sono state considerate quali covariate la razza, il sesso, l'età al basale, la FEV1 come percentuale del valore atteso, l'abitudine al fumo, la frequenza cardiaca maggiore rispetto al valore mediano, il numero di ricoveri ospedalieri per BPCO nell'anno precedente, il numero di esacerbazioni trattate con glucocorticoidi o antibiotici durante l'anno precedente, l'uso di ossigeno, i punteggi del test di valutazione della BPCO e della scala mMRC e il centro partecipante. Per l'analisi dei tassi di esacerbazione per i due gruppi di trattamento è stato utilizzato il modello di regressione binomiale negativa. Per il confronto tra i tassi annuali di ricovero ospedaliero e di insorgenza di reazioni avverse gravi è stato utilizzato il test T-Student, mentre per quello tra differenze di variabili continue è stato applicato il modello ad effetti misti. Nel periodo compreso tra maggio 2016-marzo 2019 sono stati arruolati 532 pazienti (268 assegnati al gruppo metoprololo e 264 al gruppo placebo). L'età media dei pazienti era di 65,0 anni (Deviazione Standard DS \pm 7,8 anni), la media FEV1 era del 41,1 \pm 16,3% del valore atteso e l'abitudine al fumo (quantificata in termini di confezioni di sigarette/anno) era pari a 50,1 (\pm 29,1) pacchetti-anno. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi in studio in relazione all'endpoint primario, ovvero il tempo mediano compreso tra la randomizzazione e il primo episodio di riacutizzazione: 202 giorni nel gruppo trattato con metoprololo (Intervallo di confidenza - IC 95% 162-282) rispetto ai 222 giorni nel gruppo trattato con placebo (IC 95%, 189-295). L'hazard ratio (HR) grezzo per il confronto tra metoprololo e placebo è risultato pari a 1,05 (IC 95%, 0,84-1,32; P = 0,66) con nessuna modifica apprezzabile anche dopo la correzione [HR=1,12; (IC 95%, 0,88-1,42)]. In merito al tempo intercorso fino al primo episodio di riacutizzazione, moderata o grave, l'HR era pari a 1,47 (IC 95%, 1,06-2,04) e l'indice di gravità era 1,46 (IC 95%, 1,03-2,06). Relativamente alle esacerbazioni gravi o molto gravi, i valori di HR erano rispettivamente pari a 1,91 (IC 95%, 1,29-2,83) e 2,08 (IC 95%, 1,37-3,14). Nessuna differenza è stata osservata tra i gruppi circa i tassi complessivi di esacerbazione, con un tasso per anno-persona di 1,40 (IC 95%, 1,21-1,61) nel gruppo trattato con metoprololo e 1,33 (IC 95%, 1,15-1,54) nel gruppo placebo (HR=1,05; IC 95%, 0,85-1,28). È stato dimostrato che il gruppo in trattamento con metoprololo ha riportato un tasso più elevato e grave di esacerbazione rispetto al gruppo placebo con un tasso di 1,51 (IC 95%, 1,00-2,29) per esacerbazione grave e 3,71 (IC 95%, 1,10-16,98) per esacerbazione molto grave. Durante il periodo di trattamento, 11 pazienti del gruppo trattato con metoprololo e 5 pazienti del gruppo placebo sono deceduti con un HR grezzo e corretto associato all'evento rispettivamente di 2,18 (IC 95%, 0,76-6,29) e 2,13 (IC 95%, 0,69-6,42). La maggior parte dei decessi avvenuti nel gruppo trattato con metoprololo è stata attribuita alla BPCO (7 metoprololo vs 1 placebo). Dopo il periodo di trattamento, si sono registrati 3 decessi in più nel gruppo metoprololo (da 10 a 277 giorni dopo l'ultima dose) e 4 decessi in più nel gruppo trattato con placebo (da 10 a 26 giorni dopo l'ultima dose). Il tasso di ospedalizzazioni da tutte le cause è stato di 0,66 anno-persona (IC 95% 0,47-0,86) nel gruppo metoprololo e 0,42 (IC 95%, 0,30-0,55) nel gruppo placebo. La percentuale di reazioni avverse gravi non fatali è risultata numericamente più elevata nel gruppo in trattamento con metoprololo rispetto al gruppo placebo (0,65 vs 0,43 anno-persona). Si sono registrate, riacutizzazioni da BPCO, gravi e non fatali, rispettivamente ad un tasso di 0,43 e 0,19 anno-persona. Inoltre, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento in termini di FEV1 rispetto al basale, di distanza percorsa nel test del cammino né in termini di punteggio al questionario di St. George. Tuttavia, i pazienti assegnati al trattamento con metoprololo presentavano condizioni peggiori della BPCO rispetto al basale anche in termini di capacità respiratoria, misurata mediante il punteggio ottenuto al questionario SOBQ. Non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di reazioni avverse tra i due gruppi di trattamento. L'interruzione del trattamento si è osservata con maggiore frequenza nel gruppo metoprololo e il peggioramento dei sintomi respiratori ne ha rappresentato la causa principale.

Nonostante l'interruzione anticipata dello studio, i risultati hanno dimostrato un simile tasso di esacerbazione per i due gruppi di trattamento (metoprololo o placebo) non suggerendo, dunque, un'indicazione del metoprololo in soggetti con BPCO ad elevato rischio di esacerbazione. Tali risultati, peraltro in conflitto con quanto suggerito da studi osservazionali precedentemente pubblicati che avevano dimostrato l'efficacia dell'utilizzo dei beta-bloccanti anche in soggetti affetti da BPCO, suggeriscono la necessità di condurre ulteriori studi clinici randomizzati al fine di definire meglio il rapporto rischio/beneficio in tale specifica

popolazione.

Riferimento bibliografico: Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, Brenner K, Casaburi R, Come CE, Cooper JAD, Criner GJ, Curtis JL, Han MK, Hatipoğlu U, Helgeson ES, Jain VV, Kalhan R, Kaminsky D, Kaner R, Kunisaki KM, Lambert AA, Lammi MR, Lindberg S, Make BJ, Martinez FJ, McEvoy C, Panos RJ, Reed RM, Scanlon PD, Scirba FC, Smith A, Sriram PS, Stringer WW, Weingarten JA, Wells JM, Westfall E, Lazarus SC, Connett JE; BLOCK COPD Trial Group. *N Engl J Med.* 2019 Dec 12; 381(24): 2304-2314.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di avere conflitti di interesse.

Parole chiave: metoprololo, BPCO, riacutizzazioni, beta-bloccanti.

* *Questionario St. George's Respiratory:* il punteggio è compreso tra 0-100; il punteggio più basso indica una migliore funzionalità respiratoria con una minima differenza clinicamente rilevante [MCID] di 4 punti.

** *COPD Assessment Test:* è una scala di valutazione il cui punteggio è compreso tra 0-40 con il valore minimo che indica una migliore funzionalità respiratoria con una minima differenza clinicamente rilevante [MCID] di 2 punti.

*** *mMRC scale:* è una scala di valutazione della dispnea il cui punteggio varia da 0 a 4. Il punteggio più elevato indica il maggiore grado di severità della dispnea.

**** *San Diego Shortness of Breath Questionnaire:* è un questionario il cui punteggio può variare da 0 a 120, dove il punteggio massimo indica la gravità della dispnea.

Sicurezza della medicina complementare ed alternativa in età pediatrica: uno studio retrospettivo a 16 anni del Sistema di Fitovigilanza Italiano

A cura della Prof.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

La medicina complementare ed alternativa (CAM) include integratori alimentari, medicinali omeopatici e preparazioni galeniche contenenti piante medicinali. La CAM è largamente impiegata per trattare svariate condizioni nell'età pediatrica, incluse mal di testa, ansia, deficit dell'attenzione e disturbi del sonno. Da notare che i pazienti in trattamento con CAM spesso sono affetti da ricorrenti condizioni croniche, come infezioni e allergie; in questo contesto le conoscenze sul loro profilo di efficacia e sicurezza sono estremamente scarse.

Pertanto gli autori di questo studio hanno analizzato le reazioni avverse pervenute al Sistema di Fitovigilanza Italiano (SFI) riconducibili al consumo di CAM, valutando tutte le segnalazioni relative a pazienti sotto i 18 anni pervenute al SFI dal 2002 al 2018.

Da questa disamina emerge un dato interessante sul consumo in Italia di CAM, infatti, in linea con i Paesi più sviluppati, le preparazioni maggiormente usate sono quelle omeopatiche. Viene anche rilevato che nella maggior parte dei casi i bambini vengono trattati con supplementi dietetici (oltre il 57%) e prodotti omeopatici (24,93%). In generale, la maggior parte dei pazienti è trattata con preparazioni multi-componente (39%), contenenti da 2 a 5 costituenti. Nello specifico, 206 sono state le reazioni avverse correlate con l'uso di CAM, corrispondente al 13,7% delle segnalazioni totali. Di queste, 69 sono state considerate serie (33,5%) e 59 hanno richiesto ospedalizzazione, ma nessuna ha avuto come esito finale la morte. Le più comuni reazioni avverse sono relative a disturbi cutanei e sottocutanei (oltre il 40%) e disturbi gastro-intestinali (oltre il 14%). Di queste, 24 reazioni avverse sono riportate come certe, 49 probabili e 7 incerte. Sfortunatamente 86 non sono state classificabili per la mancanza di informazioni cliniche. Infine, le reazioni avverse più gravi sono quelle relative all'uso di integratori alimentari (oltre 46%) e medicinali omeopatici (oltre 35%), a seguire l'uso di CAM in concomitanza con altre medicazioni e l'uso di prodotti multi-componenti.

In conclusione, probabilmente questo è il più lungo studio eseguito in Italia e volto a valutare la sicurezza della CAM in età pediatrica. Ancor più, questo lavoro individua nel SFI un utile strumento per monitorare l'appropriatezza d'uso della CAM, sebbene solo il 25% delle segnalazioni sia riconosciuto come certo o probabile, suggerendo la necessità di aumentare il livello di qualità delle informazioni riportate nelle segnalazioni. Emerge, infine, l'estrema

necessità di sensibilizzare la popolazione sull'aumentato rischio di serie reazioni avverse in seguito alla combinazione di medicinali convenzionali con CAM, infatti questo lavoro conferma che molto spesso i familiari ricorrono all'impiego di CAM in assenza di un consiglio specialistico, e molte volte senza ritenere necessario segnalarlo al pediatra.

Parole chiave: medicina complementare ed alternativa, CAM, sicurezza, età pediatrica, reazioni avverse.

Autori: Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Menniti-Ippolito F, Maggini V, Gallo E, Mugelli A, Vannacci A, Firenzuoli F. Safety of complementary and alternative medicine in children: A 16-years retrospective analysis of the Italian Phytovigilance system database. *Phytomedicine*. 2019 Aug;61:152856. doi: 10.1016/j.phymed.2019.152856. Epub 2019 Feb 5.

Politerapia nell'anziano: possibile fattore di rischio nel deterioramento cognitivo lieve

A cura del Dott. Emiliano Cappello e del Dott. Marco Tuccori

Il deterioramento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI) è un deficit cognitivo non abbastanza grave da compromettere l'indipendenza funzionale dell'individuo. È una sorta di stato di transizione tra la cognizione normale e la demenza; risulta sotto-diagnosticato, in quanto i pazienti giungono all'attenzione del medico solo quando diventano evidenti i limiti nell'espletare le comuni attività quotidiane. Inoltre, va sottolineato il fatto che la condizione di MCI non necessariamente porta a una condizione di demenza. Il rischio di sviluppare una demenza nei pazienti con MCI risulta aumentato, ma molti soggetti si mantengono stabili o addirittura possono mostrare un recupero della normale attività cognitiva. La possibile reversibilità della MCI rendono la diagnosi precoce e l'identificazione di fattori che influenzano la progressione verso la demenza, importanti strumenti per sviluppare strategie per un adeguato intervento terapeutico.

Esiste una vasta letteratura che ha mostrato come nel paziente anziano la politerapia farmacologica e la comorbidità siano fattori di rischio per lo sviluppo di demenza. È nota inoltre un'associazione tra l'utilizzo di farmaci con attività anticolinergica e il decadimento cognitivo. Tuttavia il numero di studi che prende in esame in modo specifico il MCI è limitato. Lo scopo dello studio qui presentato è quello di valutare nei pazienti anziani la possibile associazione tra regimi terapeutici con più farmaci e la progressione o la regressione dell'MCI, in particolare, valutando gli effetti di interazioni farmaco-farmaco e il carico anticolinergico (effetto cumulativo di più farmaci con proprietà anticolinergiche).

Sono stati utilizzati dati raccolti da registri italiani per costruire uno studio di coorte. La coorte è costituita da 342 pazienti con MCI di età ≥ 65 anni, ed è stratificata per sesso. I criteri di esclusione dalla coorte comprendono: diagnosi di demenza, gravi condizioni di salute (ad es. ictus, morbo di Parkinson avanzato, malattia terminale) e presenza di disturbi sensoriali/linguistici che potrebbero limitare la valutazione dello stato cognitivo dei pazienti. È stata effettuata una valutazione al basale (momento di ingresso nella coorte) e una valutazione a distanza di 1 anno (follow up).

La demenza è stata esclusa utilizzando l'indice di dipendenza nelle attività della vita quotidiana (scala ADL) e l'indice di dipendenza nelle attività strumentali della vita quotidiana (scala IADL). La politerapia è definita come l'assunzione di almeno 3 farmaci; questo cut-off è stato scelto in quanto rappresenta la mediana del numero dei farmaci che ogni paziente della coorte assume. Rispetto ad altri studi che hanno esaminato gli effetti della politerapia farmacologica sulle performance cognitive, si tratta di un cut-off piuttosto basso (mild polipharmacy); molti autori hanno utilizzato come cut-off un numero compreso tra 5 e 10 farmaci. Tuttavia, come osservato da Lai et al., sono sufficienti 2-4 farmaci per provocare un aumento del rischio di demenza.

Il Computerized Prescription Support System "INTERcheck®", sviluppato dall'istituto Mario Negri, è stato utilizzato per analizzare le interazioni farmaco-farmaco e il carico anticolinergico.

I partecipanti allo studio (133 uomini, 209 donne) avevano un'età media di 76 anni e un punteggio medio del test neuropsicologico MMSE (Mini-Mental State Examination) di 26, un valore borderline tra la normalità cognitiva e il deficit. La coorte è stata stratificata in 3 gruppi: pazienti con solo deficit mnemonico, pazienti con soli deficit non mnemonici e pazienti con deficit misti. Circa il 50% dei pazienti inclusi nella coorte assumeva almeno 3 farmaci.

Al momento del follow-up, dei 342 partecipanti con MCI al basale, 253 (74%) presentavano al follow-up un mantenimento della MCI, 34 (9,9%) sono tornati a stato cognitivo normale, 41 (12%) sono stati classificati come CIND ("Cognitive Impairment No Dementia"), e 14 (4,1%) erano progrediti da una condizione di MCI a demenza.

Le probabilità di sviluppare la demenza erano sei volte più elevate in coloro che hanno assunto almeno 3 farmaci/die (OR = 6,04, IC 95% 1,19-30,74), otto volte più alti in quelli con almeno 1 interazione farmaco-farmaco (OR = 8,45, IC 95% 1,70-41,91) e cinque volte più alto in quelli con $ARS \geq 1$ (OR = 5,10, IC 95% 1,04-24,93), dove ARS sta per "Anticholinergic Risk Scale", un punteggio che quantifica il carico anticolinergico. Le interazioni farmaco-farmaco hanno mediato il 70,4% dell'associazione tra il numero di farmaci e la progressione dell'MCI alla demenza ($p = 0,07$).

L'analisi di questi dati ha mostrato come nel paziente anziano via sia un'associazione tra un regime terapeutico con almeno 3 farmaci e un'accelerazione della MCI verso la demenza. L'effetto sembra essere mediato soprattutto dalle interazioni farmaco-farmaco, spesso presenti nella politerapia farmacologica. Il 45% dei pazienti della coorte presentava almeno un'interazione farmaco-farmaco e nel 20% dei pazienti l'interazione farmacologica ha causato un evento clinicamente rilevante. La probabilità di incorrere in interazioni farmacologiche cresce in modo lineare o esponenziale con il numero dei farmaci assunti. Inoltre, se l'interazione non è riconosciuta come tale, ma è erroneamente diagnosticata come patologia, è probabile che vengano prescritti ulteriori farmaci, innescando un circolo vizioso. Lo studio mostra come anche una singola interazione farmacologica possa causare un aumento di 8 volte del rischio di progressione della MCI a demenza.

Un altro elemento che sembra avere un ruolo nella mediazione tra la politerapia e la progressione dalla MCI alla demenza è il carico anticolinergico (anticholinergic burden). È noto come l'effetto cumulativo di più farmaci con proprietà anticolinergiche sia associato nei pazienti anziani al rischio di cadute, fratture, alterazioni cognitive, demenza e morbo di Alzheimer. I dati dello studio però non individuano il carico anticolinergico come mediatore tra il numero di farmaci prescritti e la progressione da MCI a demenza.

Un possibile limite dello studio, oltre al numero ridotto di pazienti del campione, potrebbe essere il tempo troppo breve che intercorre tra il basale ed il follow-up; questo aspetto potrebbe spiegare il numero ridotto di pazienti che sono passati da una situazione di MCI alla demenza. Un altro aspetto da valutare è la misurazione del carico anticolinergico, in quanto non necessariamente i farmaci con effetti anticolinergici hanno mediato la progressione verso la demenza. In alcuni casi i farmaci con effetti anticolinergici sono stati prescritti successivamente allo sviluppo della demenza, proprio per trattare alcuni sintomi ad essa associati, come l'insonnia.

I risultati di questo studio suggeriscono che nella politerapia, anche un numero relativamente basso di farmaci concomitanti può influire negativamente sulle prestazioni cognitive dei pazienti con MCI, e provocare un'accelerazione della progressione verso la demenza. L'effetto sembra essere mediato principalmente dalle interazioni farmaco-farmaco.

Questi risultati supportano lo sviluppo di strumenti che possano fornire ai medici informazioni pertinenti sulle interazioni farmaco-farmaco e sul carico anticolinergico della politerapia. L'obiettivo è aiutare il medico a valutare nella maniera più accurata possibile il bilancio rischio-beneficio della prescrizione dei farmaci, in particolare per i pazienti più anziani.

Parole chiave: politerapia, deterioramento cognitivo lieve, MCI, paziente anziano, demenza, carico anticolinergico

Conflitto d'interessi: nessun conflitto d'interessi dichiarato

Riferimenti bibliografici:

Caterina Trevisan, Federica Limongi, Paola Siviero, Marianna Noale, Andrea Cignarella, Enzo Manzato,

Giuseppe Sergi, Stefania Maggi. November 2019. Mild polypharmacy and MCI progression in older adults: the mediation effect of drug-drug interactions. Aging Clinical and Experimental Research. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01420-2>

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Sopravvivenza a lungo termine dopo rivascolarizzazione del tratto femoro-popliteo con dispositivi rivestiti di paclitaxel: uno studio di coorte con tecnica del propensity score

A cura della Dott.ssa Debora Collotta e Maria Cecilia Giron

L'arteriopatia periferica occlusiva (PAOD) colpisce più di 200 milioni di pazienti a livello mondiale. Nel 2017 oltre 3,7 milioni di pazienti hanno subito interventi di chirurgia endovascolare. Le linee guida di pratica clinica, stilate da società americane ed europee, raccomandano l'uso di dispositivi a rilascio di farmaco, come il paclitaxel, per il trattamento della PAOD. In particolare, nel 2018 il documento di consenso della Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) indica l'uso di stent a rilascio di farmaco (DES) o palloni rivestiti di farmaco (DCB) come trattamento di prima linea nella rivascolarizzazione del tratto femoro-popliteo. La recente pubblicazione di una meta-analisi sui risultati di 28 studi randomizzati controllati (RCT), che hanno coinvolto un totale di 4663 pazienti con 12 dispositivi diversi, ha evidenziato un rischio di mortalità maggiore a due e cinque anni in seguito all'impianto di pallone o stent a rilascio di paclitaxel nella patologia femoro-poplitea. Un successivo studio osservazionale negli Stati Uniti sulle banche dati del programma di assistenza sanitaria Medicare, rivolto a soggetti di età >65 anni, non ha riscontrato differenze tra i DES con o senza rivestimento a base di paclitaxel. La Food and Drug Administration (FDA) ha condotto una revisione indipendente dei dati ed ha confermato la sicurezza di DES con paclitaxel (<https://www.fda.gov/media/127698/download>). Questi risultati contraddittori fra i risultati ottenuti da studi RCT e quelli provenienti da dati di real life estratti da banche dati amministrative hanno evidenziato l'importanza di eseguire analisi epidemiologiche a lungo termine con l'impiego di registri o database di popolazione creati a scopi sanitario-assistenziale.

Scopo del presente studio è stato quello di determinare la sopravvivenza a lungo termine nella patologia femoro-poplitea dopo il trattamento con dispositivi rivestiti di paclitaxel con l'impiego della tecnica del propensity score, applicata all'analisi retrospettiva di una banca dati sanitaria in Germania.

Il registro longitudinale della BARMER, seconda più grande società tedesca di assicurazione sanitaria, comprende circa 9,4 milioni di soggetti, residenti in Germania (il 13,2% dell'intera popolazione tedesca), con 6,2 milioni di ospedalizzazioni fra il 2010 ed il 2018. La coorte di individui, assistiti dalla BARMER, è stata ampiamente impiegata in studi epidemiologici di patologie cardiovascolari per la sua distribuzione, in termini di sesso ed età, ampiamente paragonabile all'intera popolazione residente in Germania.

Un'analisi retrospettiva di richieste di copertura sanitaria da parte di pazienti assistiti dal fondo assicurativo BARMER è stata eseguita per identificare gli interventi di rivascolarizzazione del tratto femoro-popliteo tra il 1° gennaio 2010 e il 31 dicembre 2018. La coorte di soggetti è stata stratificata in pazienti con PAOD sintomatica (ischemia cronica agli arti inferiori (CLTI) e claudicatio intermittens (CI)), e quindi successivamente suddivisi per gruppi trattati con DCB o DES. Come criteri di inclusione sono stati scelti: età ≥ 40 con trattamento endovascolare dell'arteriopatia degli arti inferiori (PVI) tramite impianto di DCB e DES nella patologia femoro-poplitea fra gennaio 2010-dicembre 2018 con successivo follow-up fino a dicembre 2018. Per determinare le comorbidità rilevanti ed assicurare l'inclusione di pazienti alla prima terapia con DES o DCB è stata eseguita una verifica dei dati sanitari dei pazienti nei 5 anni precedenti alla data indice 2010. Le diagnosi primarie per l'inclusione erano CLTI o CI con o senza sindrome del piede diabetico, altre malattie vascolari periferiche, embolia arteriosa e trombosi, linfangite

acuta o ulcera cronica della pelle e cancrena. I pazienti che hanno ricevuto almeno un DCB/DES durante il periodo di studio sono stati assegnati al gruppo paclitaxel. Pazienti ricevuti contemporaneamente un DES e un DCB, sono stati inseriti nel gruppo DES. Infine, sono stati esclusi i pazienti con interventi ibridi esposti a paclitaxel prima del 2010 o pazienti che hanno ricevuto un'amputazione prima del trattamento con paclitaxel e pazienti con informazioni mancanti su età, sesso e follow-up.

Sono stati inclusi nello studio un totale di 37.914 pazienti (età: $73,3 \pm 10,36$ anni; 48,8% donne) abbinati a 21.546 soggetti, tramite la tecnica del propensity score, sottoposti a PVI fra gennaio 2010 e dicembre 2018. La percentuale annua di utilizzo di dispositivi medicati con paclitaxel è aumentata dal 3% e 4% nel 2010 al 39% e 48% nel 2018 ($p < 0,001$), rispettivamente per la CLTI e CI.

I DCB e i DES rivestiti con paclitaxel sono stati associati ad una migliore sopravvivenza globale (HR=0,83, IC95%=0,77-0,90), sopravvivenza libera da eventi di amputazione (HR=0,85, IC95%=0,78-0,91), e da principali eventi cardiovascolari (HR=0,82, IC95%=0,77-0,89), rispetto all'impiego di dispositivi non rivestiti dopo 5 anni in caso di CLTI. Nella coorte CI, la mortalità è risultata significativamente più bassa in seguito ad impianto di solo DCB (HR=0,87, IC95%=0,76-0,99) o di DCB in combinazione con DES (HR=0,88, IC95%=0,80-0,98). La durata mediana del follow-up è stata di 983 giorni (IQR=412-1777 giorni [=4,9 anni]) mentre il follow-up più lungo è stato di otto anni. Nel gruppo CLTI, i pazienti trattati con dispositivi rivestiti con paclitaxel erano più giovani (75,8 vs 77,4 anni; $p < 0,001$), hanno ricevuto un numero medio maggiore di farmaci (13,6 contro 13,0; $p < 0,001$), sono stati ricoverati più spesso (5,9 vs 5,0; $p < 0,001$) e hanno avuto una durata di follow-up più breve (mediana: 567 vs 764 giorni). Inoltre, avevano maggiori probabilità di essere fumatori (15,8% vs 12,7%), avere dislipidemia (62,1% vs 51,5%), obesità (19,5% vs 17,6%), ipertensione (90,1% vs 88,5%) e malattie epatiche (6,9% vs. 5,5%). Nel gruppo CI, i pazienti trattati con dispositivi medicati con paclitaxel hanno ricevuto un numero medio maggiore di farmaci (9,9 vs 9,2; $p < 0,001$), sono stati ricoverati più spesso prima dell'intervento di rivascolarizzazione (4,1 vs 3,5; $p < 0,001$), hanno avuto un tempo di follow-up più breve (mediana 805 vs 1398 giorni), risultavano per lo più di sesso femminile (47,7% vs 45,1%) e mostravano comorbidità multiple con un punteggio di van Walraven > 9 (27,1% vs 25,2%). Inoltre, presentavano maggiori probabilità di essere fumatori (21,0% vs 19,7%) ed essere affetti da dislipidemia (65,1% vs 55,9%), ipertensione (86,3% vs 82,9%), malattia coronarica (37,4% vs 35,0%), aritmie cardiache (20,2% vs 18,9%), diabete complicato (19,3% vs 18,1%) e insufficienza renale (27,3% vs 23,6%).

Nel gruppo CLTI, i pazienti trattati con dispositivi rivestiti con paclitaxel hanno manifestato un ridotto numero di eventi di insufficienza respiratoria acuta (0,6% vs 1,1%), polmonite (0,6% vs 1,0%) ed una minor permanenza ospedaliera (mediana 7,0 vs 9,0 giorni). La percentuale di pazienti dimessi e indirizzati a riabilitazione (0,6% vs. 1,0%) è risultata inferiore nel gruppo dei dispositivi rivestiti con paclitaxel, rispetto a quelli senza rivestimento.

In generale, un totale di 2454 decessi si sono verificati entro i cinque anni di follow-up. Dopo il trattamento per CLTI è stato osservato un tasso di mortalità più basso nel gruppo di dispositivi rivestiti con paclitaxel a cinque anni (31,8% vs. 35,8%). Nel gruppo CI, i pazienti trattati con dispositivi medicati con paclitaxel hanno manifestato una minor frequenza di eventi di ischemia cerebrale (0,1% vs. 0,2%), una minor permanenza ospedaliera (6,5% vs 8,9%) ed un ridotto tasso di mortalità entro i cinque anni dalla dimissione dall'ospedale (9,4% vs. 10,5%).

In conclusione, questo studio di coorte retrospettivo ha dimostrato una maggiore sopravvivenza a lungo termine, una migliore sopravvivenza libera da amputazione degli arti inferiori, e tassi più bassi di eventi cardiovascolari maggiori in seguito ad impianto di un dispositivo rivestito con paclitaxel, a sottolineare l'importanza di studi eseguiti su dati real world che spesso possono portare a risultati diversi da quelli ottenuti da RCT.

Parole chiave: paclitaxel; arteriopatia periferica occlusiva; stent a rilascio di farmaco.

Conflitto d'interesse: Alcuni Autori dichiarano di aver ricevuto compensi e/o finanziamenti da industrie farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Behrendt CA, et al. Long term survival after femoropopliteal artery revascularisation with paclitaxel coated devices: a propensity score matched cohort analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020 doi:10.1016/j.ejvs.2019.12.034.

Impiego di dati da dispositivi indossabili per migliorare la sorveglianza in tempo reale di malattia simil-influenzale negli Stati Uniti: uno studio di popolazione

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Negli Stati Uniti, circa il 7% di adulti e il 20% di bambini di età <5 anni si ammalano di influenza ogni anno. I mezzi di sorveglianza tradizionale dell'influenza si basano in gran parte su una combinazione di sorveglianza sia virologica che della comparsa sul territorio della sindrome simil-influenzale (ILI) per stimare i tassi di incidenza dell'influenza. Tuttavia, la sorveglianza ILI ha un ritardo di segnalazione di 1-3 settimane ed è spesso rivalutata settimane dopo dai Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC). Diversi gruppi hanno tentato di impiegare test rapidi di diagnosi dell'influenza, fra cui la ricerca in motori di ricerca, come Google, o in Social Network, come Twitter, della parola chiave "influenza" per ottenere una sorveglianza in tempo reale. Tuttavia, nonostante un certo successo, è stato scoperto che gli andamenti influenzali, riportati da Google, hanno perso le prime ondate dell'influenza pandemica H1N1 del 2009 e hanno sopravvalutato l'attività durante le epidemie. Sebbene Twitter potesse migliorare la tradizionale sorveglianza ILI, ha dimostrato anch'esso un successo variabile. La sfida con l'utilizzo di questi metodi consiste nel distinguere tra attività correlate alla malattia di un individuo o quelle relative ai mass media o alla maggiore consapevolezza e interesse per l'influenza durante la stagione influenzale. Di conseguenza, c'è un grande bisogno migliorare la sorveglianza tradizionale dell'ILI con nuovi flussi di dati oggettivi in grado di fornire informazioni in tempo reale sull'andamento epidemiologico della malattia influenzale.

Uno studio del 2016 ha stimato che il 12% dei consumatori statunitensi possiede una fascia fitness o uno smartwatch, e queste percentuali di utenti è in continua crescita. I sensori indossabili che tracciano continuamente le misurazioni fisiologiche di un individuo, come la frequenza cardiaca a riposo (RHR), l'attività e il sonno, potrebbero essere in grado di identificare fluttuazioni anomale che inducono alterazioni dello stato di salute, come un'infezione acuta. Un RHR elevato, spesso accompagnato da febbre ed alterazioni del sonno, è una normale risposta fisiologica indotta dalla presenza di un'infezione.

Scopo del presente studio è stato valutare se i dati estraibili da sensori indossabili potessero migliorare la sorveglianza epidemiologica dell'influenza, permettendo così di effettuare previsioni a brevissimo termine, attuare misure di risposta rapida ad epidemie e prevenire l'ulteriore diffusione di nuovi ceppi di influenza.

Attraverso una collaborazione di ricerca tra Scripps Research Translational Institute e Fitbit, sono stati ottenuti dati anonimizzati da un campione di 200.000 utenti che indossavano un dispositivo Fitbit dall'1 marzo 2016 all'1 marzo 2018. Questi utenti possedevano un solo dispositivo Fitbit e lo indossavano per almeno 60 giorni durante il periodo di studio. I criteri di inclusione sono stati: anno di nascita tra il 1930 e il 2004, altezza >1 m, peso >20 kg. Per misurare sufficienti variazioni a livello di popolazione, sono stati esaminati solo i soggetti dei primi cinque stati degli Stati Uniti con il maggior numero di utenti Fitbit: California, Texas, New York, Illinois e Pennsylvania. Il set di dati raccolti ha incluso misurazioni giornaliere di RHR, minuti di sonno del sonno principale e tempo di utilizzo. Sono state escluse le misurazioni quotidiane con mancanza di dati per quanto concerne RHR, tempo di impiego o tempo di utilizzo <1000 min/die.

Sono stati inoltre raccolti i dati finali di ILI non ponderati di fine stagione dal database FluView del CDC, calcolati come percentuale settimanale di visite ambulatoriali in ospedale per ILI. ILI è definita come una malattia che presenta come sintomi febbre con temperatura >37,8 °C, tosse o mal di gola senza una causa nota diversa dall'influenza.

Sono stati confrontati i dati dei sensori con le stime settimanali dei tassi di ILI, come riportato dai CDC, identificando le settimane in cui gli utenti Fitbit hanno mostrato RHR elevati e livelli di sonno aumentati. Per ogni stato americano, sono stati riportati i conteggi dei casi ILI con un modello binomiale negativo che includeva i tassi di ILI CDC ritardati di 3 settimane (modello nullo) e la percentuale settimanale di utenti Fitbit con RHR elevato e durata del sonno superiore al di sopra di una soglia specificata (modello completo). È stata anche valutata la variazione settimanale del tasso di ILI mediante regressione lineare, utilizzando la variazione in proporzione di dati Fitbit elevati.

Inizialmente sono state raccolte più di 65 milioni di misurazioni da 200.000 utenti Fitbit. Tra questi, 47.249 soggetti hanno soddisfatto i criteri di inclusione su un totale di 13.342.651 misurazioni giornaliere dai cinque degli stati americani più popolosi. L'età media delle persone incluse è risultata pari a $42 \pm 14,6$ anni. 28.465 (60%) dei soggetti è risultato essere di sesso femminile. Il numero di utenti Fitbit è cresciuto durante il periodo di studio, in particolare intorno a gennaio 2017. In media, gli utenti hanno presentato un RHR di $65,6 \pm 8,4$ bpm, con una durata di sonno principale pari a $6,6 \pm 1,9$ ore/notte ed indossavano il dispositivo per $22,5 \pm 1,6$ ore/die. Nel set di dati finale l'RHR e il tempo di sonno ed impiego tra gli utenti non sono risultati variare significativamente fra i diversi stati americani presi in considerazione. Le deviazioni standard per RHR (intervallo 0,2–18,3 bpm) e tempo di sonno (24–336 min) variavano considerevolmente da individuo a individuo. Sono stati analizzati i diversi livelli di anomalia dei dati a seconda delle diverse misurazioni RHR e del sonno. I valori soglia identificati col modello 1 hanno classificato 531.648 (24,3%) di 2.186.559 misurazioni settimanali come anormali, mentre i valori soglia determinati col modello 2 hanno classificato 245.060 (11,2%) misurazioni come anormali. È stata trovata la più alta correlazione con le percentuali di ILI riportate dal CDC con l'impiego dei valori soglia del modello 1, cioè con dati Fitbit anormali che riportavano un incremento di deviazione standard pari a 0,5 per ogni soggetto sia di RHR medio che di tempo di sonno superiore.

Inoltre, i dati Fitbit hanno migliorato significativamente le previsioni ILI in tutti e cinque gli stati americani considerati, con un aumento medio della correlazione di Pearson di 0-12 (deviazione standard: 0,07) rispetto ai modelli di base, corrispondente a un miglioramento previsionale del 6,3–32,7%. Le correlazioni dei modelli finali con i tassi ILI CDC sono risultate variare da 0,84 a 0,97. Nella maggior parte dei casi, le variazioni settimanali della percentuale di utenti Fitbit con dati anomali sono state associate a variazioni settimanali delle percentuali di ILI.

In conclusione, i dispositivi traccianti l'attività fisica ed in grado di registrare parametri fisiologici sono sempre più utilizzati negli Stati Uniti e nel mondo per monitorare la salute individuale. Accedendo a questi dati, potrebbe essere possibile migliorare la sorveglianza di malattie, quali l'influenza, in tempo reale con una valutazione geografica epidemiologica. Queste informazioni potrebbero essere fondamentali per attuare misure tempestive di risposta alle epidemie e prevenire l'amplificarsi della trasmissione di casi di influenza.

Parole chiave: epidemia; influenza; dispositivo indossabile

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico:

Radin MJ et al. Harnessing wearable device data to improve state-level real-time surveillance of influenza-like illness in the USA: a population-based study. *The Lancet Digital Health*. 2020; doi:10.1016/S2589-7500(19)30222-5.

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)
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. Emiliano Cappello (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (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"****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 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.
