



## Newsletter numero 271 del 01.03.2020

**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

- Uso di tiotropio in bambini e adolescenti con asma: una revisione sistematica
- Ceftolozane/tazobactam per le infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* difficili da trattare: una review sistemica su efficacia e sicurezza per le indicazioni off-label
- Utilizzo del Rituximab per indicazioni approvate e non oncologiche off-label, ed esperienze dei pazienti con Patient Alert Card (PAC)
- Effetto di 18 antipsicotici sulla funzione metabolica di pazienti affetti da schizofrenia, fattori predittivi della deregolazione metabolica e associazione con la psicopatologia: review sistematica e metanalisi.
- Utilizzo ed appropriatezza prescrittiva dei farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica e del reflusso gastroesofageo in pazienti anziani ospedalizzati

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Risultati prima e dopo il richiamo di pacemaker cardiaco

**Uso di tiotropio in bambini e adolescenti con asma: una revisione sistematica**

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'asma, oltre ad essere una delle principali patologie croniche del bambino, è una delle maggiori problematiche a livello socioeconomico-sanitario mondiale. Alcune stime indicano che un bambino su 10 di età tra i 5 e i 17 anni soffre di asma (dati del 2016) e che in un bambino al di sotto di 4 anni di età, a fronte di una minore prevalenza della patologia, si registra una maggiore prevalenza di attacchi d'asma, di visite al PS e di ricovero ospedaliero rispetto ad un adolescente (12-17 anni). Oltretutto, un controllo non adeguato dell'asma comporta un peggioramento della qualità della vita, della frequenza e della produttività scolastica, oltre che un peggioramento della produttività lavorativa del *caregiver* rispetto ad una corretta gestione della patologia, con un aumento del numero delle visite al pronto soccorso (27,1% vs 10%) e quindi un conseguente aumento delle spese mediche.

Un controllo adeguato della patologia nei bambini è essenziale per mantenere i livelli normali di attività al fine di ridurre il rischio di compromissione dello sviluppo polmonare durante la crescita e la frequenza di esacerbazioni della patologia ed effetti collaterali del farmaco. Nonostante la disponibilità di diverse scelte terapeutiche, tra corticosteroidi per via inalatoria (ICS) e  $\beta_2$ -agonisti *short-acting*, affanno, dispnea e tosse restano i sintomi principali, ricorrenti quotidianamente, soprattutto nei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni.

In accordo alle linee guida Global Initiative for Asthma (GINA), per i pazienti di età superiore ai 12 anni con storia di esacerbazioni dell'asma è previsto l'uso in add-on di tiotropio, indicazione estesa successivamente anche ai bambini più piccoli (dai 6 anni in su), alla luce di risultati di RCT di fase 3.

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di valutare le evidenze sul profilo di efficacia e sicurezza del tiotropio in add-on in bambini e adolescenti con asma non controllata dalla terapia inalatoria corticosteroidica, con e senza supporto di altri farmaci.

La revisione è stata eseguita in accordo alle linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) sulla banca dati PubMed, restringendo la ricerca alla letteratura prodotta in lingua inglese fino al 12 Giugno 2018. Sono stati inclusi gli RCT condotti su bambini e adolescenti da 1 a 17 anni di età trattati con tiotropio, dove l'*outcome* primario era rappresentato da un qualsiasi test della funzionalità polmonare e quello secondario la comparsa di eventi avversi. Secondo i criteri di inclusione, definiti da un esperto, i test della funzionalità polmonare includevano FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in 1 s*, il volume espiratorio massimo nel 1° secondo) da 0 a 3 ore (FEV<sub>1 (0-3h)</sub>), e l'area sotto la curva da 0 a 3 ore (FEV<sub>1 AUC<sub>0-3h</sub></sub>), FVC (*forced vital capacity*, la capacità vitale forzata) e l'area sotto la curva (FVC AUC<sub>0-3h</sub>), PEF (*peak expiratory flow*, il picco di flusso espiratorio), al mattino e alla sera.

Sono stati esclusi dalla ricerca *case series*, lettere ed editoriali, studi preclinici e osservazionali, revisioni sistematiche e narrative e report di dati aggregati.

Due ricercatori, in modo indipendente, hanno revisionato e analizzato i full-text degli articoli selezionati in base alla popolazione arruolata, al farmaco in studio, al disegno dello studio e all'*outcome*.

Al fine di valutare la qualità degli RCT, sono stati identificati per ogni studio in accordo alla *Cochrane Collaboration's risk of bias tool*, i *selection bias* (relativi alla generazione della lista di randomizzazione e all'occultamento dell'assegnazione), *performance bias* (relativi al singolo o al doppio cieco), *detection bias* (relativi al mascheramento del valutatore), *attrition bias* (dovuti all'incompletezza dei dati), *reporting bias* (relativi alla selezione dei risultati riportati) e altri *bias*. La possibilità di trovare una di queste distorsioni è stata classificata come bassa, dubbia o alta.

Dei 56 articoli selezionati in PubMed, solo 7 RCT sono stati inclusi nella revisione per un totale di 1.902 bambini e adolescenti con asma di grado moderato-grave così suddivisi: 895 adolescenti (età 12-17 anni) provenienti da 3 trial, 905 bambini in età scolare (6-11 anni) provenienti da 3 trial, e 102 bambini in età prescolare (1-5 anni) inclusi in un trial. In tutti i trial, la popolazione, prevalentemente maschile (60-70%), ha ricevuto una dose giornaliera di tiotropio tramite l'inalatore Respimat® al dosaggio di 5, 2,5, o 1,25 µg per 12-48 settimane, ed è stata confrontata con gruppi trattati con placebo. Tutti gli studi presentavano minime

possibilità di *attrition*, *selection*, *performance bias*; di difficile interpretazione risultavano il *detection* e il *reporting bias*, in uno e in tre RCT, rispettivamente.

Due studi di fase 2 su bambini in età scolare e adolescenti hanno fornito risultati incoraggianti sull'uso di tiotropio nel controllo dell'asma di grado moderato. In dettaglio, negli adolescenti la dose giornaliera di 5 µg di tiotropio in add-on al trattamento con ICS (a dosi intermedie), con o senza aggiunta di farmaci antagonisti dei recettori dei leucotrieni, ha comportato un miglioramento della funzionalità polmonare rispetto al placebo sia in termini di FEV<sub>1</sub> che di FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub>; i dosaggi di 5 e 2,5 µg hanno significativamente influenzato i valori di PEF serali, mentre tutti e tre i dosaggi hanno migliorato significativamente i valori di PEF al mattino. Gli eventi avversi si manifestavano più frequentemente a dosaggi più alti (5µg). Risultati simili sono stati confermati dallo studio condotto sui bambini in età scolare per i valori di FEV<sub>1</sub> e PEF al mattino e alla sera, ma solo al dosaggio giornaliero di 5 µg.

Risultati sovrapponibili sono stati osservati anche nei 4 studi di fase 3, due su bambini in età scolare e due su adolescenti. In un RCT di 48 settimane, l'uso quotidiano di tiotropio ai dosaggi di 5 o 2,5 µg in add-on alla terapia di mantenimento con ICS con e senza antileucotrieni ha migliorato in maniera significativa la funzionalità polmonare negli adolescenti con asma di grado moderato rispetto al placebo, con un miglioramento del picco FEV<sub>1(0-3h)</sub> dopo 24 settimane di trattamento. Dopo 48 settimane di trattamento con dosaggio di 2,5 µg sono stati osservati un miglior controllo della patologia, valutato tramite il questionario *Asthma Control Questionnaire*, e una riduzione dell'assunzione di medicinali di soccorso. Da uno studio di 12 settimane condotto su adolescenti con asma grave è emerso un miglioramento della funzionalità polmonare con inalazioni giornaliere di tiotropio Respimat® (5 µg, n = 130; 2,5 µg; n = 127) in add-on alla terapia con ICS ed altre terapie di controllo. In dettaglio, sono stati osservati miglioramenti significativi del picco FEV<sub>1(0-3h)</sub> al dosaggio di 2,5 µg, dei valori di PEF al mattino e alla sera al dosaggio di 5 µg e miglioramenti nella risposta *trough* FEV<sub>1</sub> con entrambi i dosaggi.

Relativamente ai bambini in età scolare, un RCT di 12 settimane ha evidenziato miglioramenti del picco FEV<sub>1(0-3h)</sub> e nella risposta *trough* FEV<sub>1</sub> con dosaggi di 5 µg in add-on alla terapia di mantenimento con ICS e almeno un farmaco di controllo nell'asma grave. Uno studio di 48 settimane ha confermato un miglioramento del picco FEV<sub>1(0-3h)</sub> e della risposta *trough* FEV<sub>1</sub> alle settimane 24 e 48 e del picco FVC alla settimana 24 con entrambi i dosaggi nel controllo della sintomatologia dell'asma di grado moderato.

Il profilo di tollerabilità del tiotropio è risultato sovrapponibile al placebo in tutti gli studi valutati, con manifestazione di eventi avversi di grado lieve o moderato; per di più, in uno studio, il trattamento con tiotropio ha comportato una minore incidenza di eventi avversi rispetto al placebo. Difatti, in questo studio di piccole dimensioni di fase II/III condotto su bambini in età prescolare (1-5 anni) con asma sintomatica persistente, il gruppo non trattato ha riportato come evento avverso una maggior frequenza di esacerbazioni dell'asma rispetto al gruppo trattato con tiotropio [10/34 (29%) vs. 5/36 (14%) con 2,5 µg e 2/31 (6%) con 5 µg], sebbene non sia stato registrato alcun cambiamento nella risposta al trattamento dal basale alla settimana 12.

Inalazioni giornaliere di tiotropio (al dosaggio di 2,5 o 5 µg) in terapia add-on sono efficaci e sicure nel management dell'asma di grado moderato-grave nei bambini e negli adolescenti. I risultati di questa revisione forniscono un supporto all'estensione delle indicazioni della terapia con LAMA in add-on in bambini di età superiore a 6 anni, approvata da FDA, EMA e dalle linee guida GINA.

**Parole chiave:** adolescenti, bambini, efficacia, sicurezza, tiotropio, revisione.

**Conflitto d'interesse:** entrambi gli autori dichiarano di aver ricevuto compensi, non correlati allo studio pubblicato, da alcune aziende farmaceutiche. Lo studio è stato finanziato dall'azienda Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

#### Riferimento bibliografico

Murphy KR, Chipps BE. Tiotropium in Children and Adolescents With Asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* (2020). doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.030>

**Ceftolozane/tazobactam per le infezioni da Pseudomonas aeruginosa difficili da trattare: una review sistemica su efficacia e sicurezza per le indicazioni off-label***A cura del Dott. Luca Gallelli*

Ceftolozane / tazobactam (C/T) fa parte del gruppo dei farmaci beta-lattamici/ beta-lattamasi inibitori (BLBLI), con attività sui batteri Gram-negativi. In base agli studi clinici ASPECTcIAI e ASPECT-cUTI, tale farmaco è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2014 e dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) nel 2015 per il trattamento di infezioni intra-addominali complicate (cIAI) e infezioni complicate del tratto urinario (cUTI) compresa la pielonefrite, in pazienti adulti, alla dose di 1,5 g (tid) in caso di normale funzionalità renale (mediante infusione intermittente).

I risultati della sperimentazione ASPECT-NP ha concesso l'approvazione da parte della FDA e dell'EMA di C/T come opzione terapeutica in caso di polmonite acquisita in ospedale (HAP) o associata a ventilatore (VAP) in pazienti adulti, con un dosaggio di 3 g tid.

Dati in vitro dei programmi di sorveglianza hanno documentato che C/T è il farmaco più attivo contro pseudomonas aeruginosa (oltre il 90% dei ceppi sensibili), secondo solo alla colistina ed è attivo anche nei confronti di ceppi non sensibili ad altri beta-lattamici antipseudomonas.

Scopo della review è stato quello di valutare le prove disponibili da studi osservazionali sull'efficacia e la sicurezza di C / T quando somministrato per indicazioni off-label come infezioni sostenute da pseudomonas multi farmaco resistente (MDR) o estensivamente farmaco resistente (XDR).

Sono stati valutati i database MEDLINE ed EMBASE fino al 30 giugno 2019 e gli studi sono stati considerati idonei se hanno descritto l'uso dell'associazione C/T in pazienti con infezione da pseudomonas aeruginosa MDR o XDR.

Gli studi sono stati inclusi se soddisfacevano tutti i seguenti criteri: lo studio è stato pubblicato integralmente; lo studio ha descritto l'uso clinico della C / T per un'indicazione off-label; l'agente causale di l'infezione era un ceppo pseudomonas aeruginosa MDR o XDR secondo le linee guida internazionali; lo studio ha descritto l'esito clinico dei pazienti trattati con C / T. In particolare, MDR è stato definito come non suscettibilità acquisita ad almeno un agente in tre o più categorie di antimicrobici; mentre XDR è stata definita come suscettibilità a un agente in solo due categorie di antimicrobici.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti: le infezioni per cui tale associazione era indicata: infezioni intra-addominali complicate (cIAI), infezioni complicate del tratto urinario (cUTI) compresa la pielonefrite, la polmonite (a meno che non si siano verificati nella popolazione pediatrica) e le infezioni da pseudomonas aeruginosa non-MDR /XDR. Inoltre sono stati esclusi gli studi che: non descrivevano i risultati clinici (ad esempio, modelli farmacocinetici / farmacodinamici, ricerca in vitro); avevano dati duplicati (in questi casi, solo lo studio con il campione più significativo è stato mantenuto); presentavano dati aggregati che non consentivano di estrapolare informazioni utili (ad esempio, nessun dato separato tra pseudomonas aeruginosa MDR / XDR e ceppi sensibili).

In totale sono stati valutati 828 studi (457 da EMBASE e 370 da MEDLINE, 1 dalla ricerca manuale in base alla bibliografia) e di questi 30 articoli hanno soddisfatto i criteri di inclusione relativi a 130 casi di infezioni da pseudomonas aeruginosa MDR o XDR, di cui 128 trattate con C/T. Gli usi off-label più comuni sono stati: infezioni della pelle e dei tessuti molli (n = 49, 37,7%), infezioni ossee e articolari (n = 42, 32,3%), infezioni del flusso sanguigno (n = 23, 17,7%). Cinque casi hanno coinvolto pazienti pediatrici. Complessivamente il tasso di successo clinico è stato del 76,2%. In particolare, il successo clinico è stato ancora maggiore se si considera solo l'infezione sostenuta da ceppi MDR (84,4%). Il più alto tasso di fallimento è stato registrato nei pazienti sottoposti a dose elevata di C/T rispetto a quelli che ricevono una dose standard (30,4% contro 11,6%) e ciò potrebbe essere correlato alle gravità delle infezioni sottostanti. L'associazione C/T è stata ben tollerata, anche considerando la lunga durata del trattamento (media oltre 30 giorni), ben oltre quella testata negli studi clinici (fino a 14 giorni). L'evento avverso più comune è stato l'ipopotassiemia (4,2%, in 48 casi)

In conclusione, l'associazione ceftolozane/tazobactam rappresenta un'utile opzione terapeutica nel trattamento delle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* anche al di fuori delle indicazioni approvate. Ulteriori studi sono necessari per definire meglio le nuove indicazioni del farmaco.

#### **Conflitto di interessi**

Gli autori non hanno dichiarato conflitto di interessi. Alcuni autori hanno avuto grant da Aziende farmaceutiche per attività di relatori ad eventi scientifici o consulenti.

#### **Riferimenti bibliografici**

Maraolo et al. Ceftolozane/tazobactam for difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review about its efficacy and safety for off-label indications International Journal of Antimicrobial Agents <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105891>

### **Utilizzo del Rituximab per indicazioni approvate e non oncologiche off-label, ed esperienze dei pazienti con Patient Alert Card (PAC)**

*A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo*

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico avente come target CD20 espresso da linfociti B. Ha un profilo sicuro, ben caratterizzato e stabilito per indicazioni oncologiche (linfoma non-Hodgkin, leucemia linfatica cronica) e autoimmunitarie (artrite reumatoide, granulomatosi associata a poliangioite, poliangioite microscopica e pemfigo volgare). A causa del suo meccanismo d'azione, rituximab è utilizzato off-label per trattare condizioni patologiche autoimmuni, in pazienti che non hanno risposto a terapie farmacologiche di prima linea.

La deplezione dei linfociti B causata dal farmaco può incrementare il rischio di infezioni anche gravi e di leucoencefalopatia multifocale progressiva (dall'inglese progressive multifocal leukoencephalopathy, PML). Per diminuire tale rischio, nel 2009 l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha introdotto una card di allerta per il paziente (dall'inglese Patient Alert Card, PAC) incentrata sul potenziale aumento dei rischi di PML ed estesa a tutte le indicazioni non-oncologiche in seguito all'approvazione (nel 2013) di rituximab per il trattamento di malattie autoimmunitarie.

Lo scopo del PAC è informare il paziente della necessità di vigilanza in merito a queste patologie. Inoltre, l'obiettivo è garantire che i pazienti stessi richiedano tempestivamente assistenza medica e che gli operatori sanitari siano consapevoli della necessità di misure tempestive per la diagnosi.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di quantificare e caratterizzare l'uso off-label di rituximab, valutando le cartelle cliniche dei pazienti trattati per condizioni non-oncologiche ed utilizzare i dati del sondaggio per: valutare in che misura i pazienti ricevono e leggono il PAC, valutare la loro conoscenza del contenuto e se la distribuzione di questa card potrebbe influenzare le azioni del paziente stesso, utilizzando come confronto i risultati di un'analisi retrospettiva di 12 mesi, nei quali i pazienti in trattamento con rituximab non partecipavano ad alcuno studio.

In questo studio sono stati reclutati 47 centri distribuiti tra Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito. I dati sono stati raccolti dal Dicembre 2015 al Luglio 2017 ed includono: età, sesso, condizione patologica e ragione per cui il rituximab è stato prescritto, data della prima diagnosi della malattia, valutazione di gravità dell'artrite reumatoide (attraverso il Disease Score Based DAS-28), presenza di coinvolgimenti extra-articolari, livelli di proteina C reattiva, dose più recente di rituximab, numero di somministrazioni nei 2 anni precedenti.

I dati medici sono stati stratificati per indicazione terapeutica, precedente utilizzo di anti-TNF (solo pazienti con artrite reumatoide), nazionalità, numero di infusioni ricevute, durata del trattamento con rituximab, livello di educazione, infezione più recente e ricezione PAC (solo per i pazienti aderenti al sondaggio) e caratteristiche sia dei pazienti sia della malattia per la quale è stato somministrato rituximab con l'indicazione non-oncologica.

L'analisi retrospettiva di riferimento è stata svolta analizzando dati estratti in un intervallo temporale tra il Giugno 2015 e il Giugno 2014 per rappresentare la reale somministrazione



di rituximab, senza essere influenzati dallo studio stesso. Il periodo osservato corrisponde alla prima ed ultima infusione del farmaco.

I pazienti che hanno ricevuto rituximab per un'indicazione non-oncologica sono stati reclutati da novembre 2016 a luglio 2017 dagli stessi centri che partecipano alla raccolta dei dati. Essi hanno ricevuto un sondaggio con domande a) sulla conoscenza del paziente in merito ai rischi di PML e altre infezioni, b) ricezione e revisione del PAC da parte del paziente e c) qualsiasi azione intrapresa a seguito della ricezione del PAC.

I risultati ottenuti analizzando un totale di 1012 pazienti dai 47 centri reclutati mostrano che i pazienti erano rappresentati prevalentemente da donne (75,5%) di età compresa tra: 46-55 anni (21,6%), 56-65 anni (26,1%) e 66-75 anni (26,5%). 710 pazienti (70,2%) hanno ricevuto rituximab con indicazione non-oncologica approvata: 618 (61,1%) con artrite reumatoide e 92 (9,1%) con granulomatosi associata a poliangioite o poliangioite microscopica. I restanti 302 pazienti (29,8%) hanno ricevuto rituximab per un'indicazione non-oncologica off-label, ovvero lupus erimatoso sistemico (5,7%), sindrome di Sjögren (4,8%), vasculite sistemica (1,8%), granulomatosi eosinofila con poliangioite (1,4%), polidermatomiosite (1,4%), malattie del tessuto connettivo (1,1%) e sindrome nefrosica (1,0%). La gran parte dei pazienti riceventi rituximab per l'indicazione off-label ha seguito il trattamento per meno di 5 anni rispetto ai pazienti trattati con indicazione approvata, rispettivamente 87,7% e 67,6%.

Alcuni dei 524 pazienti partecipanti al sondaggio hanno completato il questionario. La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (73,6%) e rientrava nelle categorie di età di 46-55 anni (21,8%), 56-65 anni (28,3%) e 66-75 anni (23,9%). Il 32,8% dei pazienti ha riferito di aver ricevuto il PAC, il 59,3% ha riferito di non averlo ricevuto e il 7,9% non sapevano. Tra i pazienti che hanno riferito di aver ricevuto il PAC, il 71,6% ha ricevuto il PAC solo al momento della prima infusione di rituximab, mentre il 51,6% ha riferito di aver ricevuto una spiegazione del contenuto del PAC da parte di un medico o di un infermiere diverso dal medico che ha prescritto rituximab. Il 79,6% dei pazienti ha riferito di aver letto il PAC, ma solo il 24,9% ha riferito di essere consapevole del fatto che, molto raramente, esiste la possibilità di contrarre PML. Una percentuale maggiore di pazienti che hanno riferito di aver ricevuto il PAC ha identificato correttamente la PML come potenziale evento avverso al farmaco rispetto ai pazienti che hanno riferito di non aver ricevuto il PAC (37,8% vs 19,9%, rispettivamente). Il 58,3% ha risposto di non sapere che alcuni pazienti riceventi rituximab potrebbero soffrire di PML.

I quattro possibili sintomi della PML (perdita di memoria, problemi di pensiero, cambiamento nel modo di camminare, e perdita della vista) sono stati correttamente identificati da una proporzione maggiore di destinatari PAC rispetto ai non riceventi. Per quanto riguarda l'azione da intraprendere se si verificano sintomi che suggeriscono infezione, sia i pazienti che hanno ricevuto il PAC e quelli che non l'hanno ricevuto hanno risposto che la miglior ipotesi sarebbe stata quella di chiamare un medico (rispettivamente 90,0% e 85,5%). Al contrario, una percentuale maggiore di pazienti che hanno riferito di aver ricevuto la card, rispetto ai pazienti che hanno riferito di non averla ricevuta, ha risposto di aver chiamato il medico non appena sono comparsi i sintomi di un'infezione (78,6% vs 64,1%, rispettivamente).

Lo studio ha mostrato i seguenti limiti: le analisi sono descrittive, senza l'esecuzione di test riguardanti la significatività statistica. Inoltre, esiste la possibilità che il paziente non si ricordasse di avere ricevuto la card, poiché questa può essere stata distribuita all'arrivo in clinica oppure all'ultima infusione di farmaco avvenuta settimane o mesi prima. Infine, le risposte al sondaggio potrebbero essere state influenzate da quando hanno ricevuto il PAC e dalla possibilità del paziente di reperire informazioni sulla stessa card.

In conclusione, questo studio può affermare che rituximab è stato usato off-label in circa il 30% dei pazienti per trattare una serie di malattie autoimmuni. La maggior parte ha riferito di non aver ricevuto il PAC, ma una percentuale più elevata dei destinatari della card ha identificato la PML come un potenziale rischio associato al farmaco oggetto di studio. Nel complesso, nonostante avessero una scarsa conoscenza della PML stessa, la card può contribuire all'informazione del paziente. Infine, indipendentemente dalla ricezione PAC, i pazienti hanno dimostrato la comprensione dell'azione raccomandata da intraprendere in caso di sintomi di infezione.

**Parole chiave:** anti-CD20, infezione, off-label, Patient Alert Card, leucoencefalopatia multifocale progressiva, rituximab

**Conflitti d'interesse:** Lo sponsor dello studio, F. Hoffmann-La Roche Ltd, è stato coinvolto nella progettazione dello studio, nella raccolta, nell'analisi e nell'interpretazione dei dati, nella stesura del manoscritto e nella decisione di sottoporre il manoscritto alla pubblicazione. K. Sarsour è un dipendente di Genentech, Inc. S. Beckley-Kartey, S. Melega e P. Kirchner sono dipendenti di F. Hoffmann-La Roche Ltd. e A. Oduyungbo era un dipendente di Roche Products, Ltd, all'epoca di questo studio. N. Khalife è un dipendente di IQVIA e J. Bangs era un consulente normativo indipendente di F. Hoffmann-La Roche Ltd al momento dello studio.

**Riferimenti bibliografici:** Sarsour K, Beckley-Kartey S, Melega S, et al. Rituximab utilization for approved and off-label nononcology indications and patients' experiences with the Patient Alert Card. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;00:e00555. <https://doi.org/10.1002/prp2.555>

### **Effetto di 18 antipsicotici sulla funzione metabolica di pazienti affetti da schizofrenia, fattori predittivi della deregolazione metabolica e associazione con la psicopatologia: review sistematica e metanalisi**

*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

Gli antipsicotici costituiscono il pilastro del trattamento dei pazienti con schizofrenia, tuttavia gli antipsicotici sono spesso associati ad aumento di peso, disturbi lipidici e del controllo del glucosio, che possono risultare nello sviluppo della sindrome metabolica. Circa un terzo delle persone con schizofrenia ha una sindrome metabolica, con una prevalenza del 69% nelle persone con malattia cronica. La prevalenza di obesità, diabete di tipo 2 e ipercolesterolemia nelle persone con schizofrenia è 3-5 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Rispetto alla popolazione generale, le persone con schizofrenia hanno il doppio delle probabilità di avere una diagnosi e morire a causa di malattie cardiovascolari. Il divario di mortalità tra le persone con schizofrenia e la popolazione generale sta crescendo, suggerendo la necessità di una migliore comprensione dei fattori alla base delle malattie cardiovascolari in questo gruppo. Sebbene più studi abbiano esaminato le variazioni di peso associate alla terapia con diversi antipsicotici, nessuno studio ha studiato in modo completo i cambiamenti metabolici indotti da questi farmaci. Pertanto, la frequenza con la quale si verificano alterazioni metaboliche durante il trattamento acuto con vari antipsicotici non è chiaro. Inoltre, non sono noti i fattori fisiologici o demografici che possano prevedere la deregolazione metabolica associata agli antipsicotici. Precedenti studi hanno valutato l'efficacia comparativa di vari antipsicotici nel ridurre i sintomi e nel modificare il peso corporeo dei pazienti trattati. Tuttavia, ad oggi, non è stata effettuata alcuna metanalisi che abbia riassunto i dati a disposizione sugli effetti metabolici e cambiamento dei sintomi della patologia psichiatrica. Non è chiaro se esiste un'associazione tra deregolazione metabolica indotta da antipsicotici e cambiamento dei sintomi nei pazienti. Lo studio qui descritto ha effettuato una metanalisi di studi comparativi sull'efficacia degli antipsicotici nel trattamento della schizofrenia, con l'obiettivo di studiare gli effetti relativi di vari farmaci sul peso corporeo, indice di massa corporea (BMI) e differenti parametri metabolici associati alla sindrome metabolica (glucosio a digiuno, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi).

Il trattamento con antipsicotici è associato a disturbi metabolici, ma non è del tutto chiaro quanto i singoli farmaci interferiscano con l'attività metabolica e se ci siano associazioni tra cambiamenti metabolici e cambiamenti della psicopatologia.

Questo studio ha investigato tramite una metanalisi se ci sono possibili correlazioni tra cambiamenti nella sintomatologia e parametri metabolici nel corso del trattamento con differenti antipsicotici.

Per identificare gli studi a disposizione, gli autori hanno usato la strategia sotto descritta e condotto una metanalisi secondo i criteri minimi suggeriti dallo standard PRISMA. È stata effettuata una ricerca sulle banche dati MEDLINE, EMBASE e PsycINFO includendo articoli pubblicati fino al 30 giugno 2019.

I termini di ricerca usati sono stati descritti dettagliatamente nel lavoro. Sono stati inclusi nelle analisi gli studi randomizzati in doppio cieco che confrontavano gli antipsicotici autorizzati per il trattamento della schizofrenia negli adulti con esacerbazione acuta della schizofrenia o di un disturbo correlato (schizoaffettivi, schizofreniformi e deliranti).

Tutte le analisi sono state eseguite in R (versione 3.5.1) valutando la distribuzione di possibili modificatori dell'effetto dei vari trattamenti. Sono stati considerati come possibili modificatori di effetto l'età, il sesso, l'etnia ed il peso corporeo.

Nella popolazione generale, peso corporeo, età, sesso ed etnia influenzano la funzione metabolica. Pertanto, sono state studiate usando il pacchetto metafor (versione 2.0.0) queste covariate ed altri fattori di trattamento per la loro eventuale correlazione alla variazione dei parametri metabolici. Questo studio ha incluso meta-regressioni utilizzando dati controllati con placebo con l'obiettivo di esaminare la relazione tra cambiamento metabolico associato agli antipsicotici e peso corporeo basale, livello basale dei parametri considerati (ad es. glicemia basale), età, sesso ed etnia.

La relazione tra cambiamenti metabolici e psicopatologia è incerta. Per esaminare se questi due fattori sono associati, sono state condotte ulteriori metanalisi bivariate utilizzando dati controllati con placebo.

I finanziatori dello studio non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione dei dati o nella stesura del rapporto.

Questo studio è stato registrato con PROSPERO (CRD42019125322).

Delle 6532 citazioni individuate dalla ricerca sono stati inclusi 100 studi randomizzati controllati i quali includevano 25952 pazienti.

La durata mediana della terapia farmacologica era di 6 settimane (IQR 6–8). Le differenze medie di aumento di peso rispetto al placebo variavano da  $-0,23$  kg (IC al 95% da  $-0,83$  a  $0,36$ ) per l'aloiperidolo a  $3,01$  kg (da  $1,78$  a  $4,24$ ) per la clozapina; per il BMI da  $-0,25$  kg/m<sup>2</sup> (da  $-0,68$  a  $0,17$ ) per l'aloiperidolo a  $1,07$  kg/m<sup>2</sup> (da  $0,90$  a  $1,25$ ) per l'olanzapina; per il colesterolo totale da  $-0,09$  mmol / L (da  $-0,24$  a  $0,07$ ) per la cariprazina a  $0,56$  mmol/L ( $0,26$ – $0,86$ ) per la clozapina; per il colesterolo LDL da  $-0,13$  mmol/L (da  $-0,21$  a  $-0,05$ ) per la cariprazina a  $0,20$  mmol/L (da  $0,14$  a  $0,26$ ) per l'olanzapina; per il colesterolo HDL da  $0,05$  mmol/L (Da  $0,00$  a  $0,10$ ) per il brexpiprazolo a  $-0,10$  mmol/L (da  $-0,33$  a  $0,14$ ) per l'amisulpride; per i trigliceridi da  $-0,01$  mmol/L (da  $-0,10$  a  $0,08$ ) per il brexpiprazolo a  $0,98$  mmol/L (da  $0,48$  a  $1,49$ ) per la clozapina; per la glicemia da  $-0,29$  mmol/L (da  $-0,55$  a  $-0,03$ ) per il lurasidone a  $1,05$  mmol/L (da  $0,41$  a  $1,70$ ) per la clozapina. Maggiori aumenti dei livelli di glucosio sono risultati correlati a peso basale più elevato ( $p = 0,0015$ ) e al sesso maschile ( $p = 0,0082$ ). L'etnia non bianca era associata a maggiori aumenti del colesterolo totale ( $p = 0,040$ ) rispetto all'etnia bianca. Miglioramenti della gravità dei sintomi sono risultati associati ad aumento del peso ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,0021$ ), BMI ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,0001$ ), colesterolo totale ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,047$ ) e colesterolo LDL ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,013$ ) e riduzione del colesterolo HDL ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,035$ ).

Esistono marcate differenze tra gli antipsicotici in termini di effetti collaterali metabolici, con l'olanzapina e la clozapina che presentano i profili peggiori e l'aripiprazolo, il brexpiprazolo, la cariprazina, il lurasidone e lo ziprasidone i profili più favorevoli. L'aumento del peso, il sesso maschile e l'etnia non bianca sono risultati fattori predittivi di suscettibilità ai cambiamenti metabolici indotti dagli antipsicotici. Anche i miglioramenti della psicopatologia sono risultati associati allo sviluppo di disturbi metabolici. Questo comporta che la scelta dell'antipsicotico dovrebbe essere effettuata su base individuale, tenendo conto delle condizioni cliniche e delle preferenze dei pazienti e del medico curante.

L'analisi condotta presenta alcune limitazioni. Non sono stati recuperati i dati metabolici in diversi studi meno recenti e questo li ha fatti escludere dall'analisi. I risultati inclusi nell'analisi sono per lo più limitati a studi randomizzati controllati su antipsicotici recentemente autorizzati. Pertanto, sono necessari ulteriori lavori per definire i profili metabolici di farmaci più vecchi.

L'utilizzo esclusivo di studi randomizzati e controllati ha ridotto il numero di pazienti valutabili, ma ha ridotto il rischio di fornire dati non troppo attendibili. Gli studi randomizzati nelle indicazioni valutate sono solitamente di breve durata e questo forse limita la possibilità di



valutare l'effettivo effetto metabolico dei farmaci testati. Per questo future metanalisi saranno necessarie per valutare l'effetto del trattamento a lungo termine con antipsicotici sul metabolismo.

Altro fattore da considerare è che gli studi spesso non riportano lo stile di vita ed i fattori di trattamento che potrebbero influenzare parametri metabolici, tra cui comorbidità, consumo di alcol, fumo, dieta, esercizio fisico e co-prescrizione di altri psichiatrici (ad es. stabilizzatori dell'umore) o farmaci per condizioni metaboliche (ad es. statine o farmaci anti-glicemici). Tuttavia, la randomizzazione dei partecipanti avrebbe dovuto distribuire equamente i partecipanti con questi fattori di confondimento nei vari studi tra i gruppi sperimentali. Gli studi inclusi nella metanalisi spesso non riportavano le proporzioni dei vari gruppi etnici; perciò è necessario uno studio più dettagliato per valutare l'eventuale influenza delle varie etnie sugli esiti metabolici ed evitare che il risultato sia dipendente da elementi di confondimento.

**Parole chiave:**

Antipsicotici, effetti metabolici, efficacia terapeutica, metanalisi.

**Conflitto di interessi:**

Gli autori hanno dichiarato i loro conflitti d'interessi rilevanti all'analisi condotta e sono disponibili nella relativa sezione dell'articolo.

**Riferimenti bibliografici:**

Toby Pillinger, Robert A McCutcheon, Luke Vano, Yuya Mizuno, Atheeshaan Arumham, Guy Hindley, Katherine Beck, Sridhar Natesan, Orestis Efthimiou, Andrea Cipriani, Oliver D Howes

Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis.

Lancet Psychiatry 2020; 7: 64–77; Published Online December 17, 2019 [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)

**Utilizzo ed appropriatezza prescrittiva dei farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica e del reflusso gastroesofageo in pazienti anziani ospedalizzati**

*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

I farmaci impiegati per il trattamento dell'ulcera peptica e del reflusso gastroesofageo, in particolare gli inibitori di pompa protonica (IPP), rappresentano la principale terapia basata sull'evidenza per la gestione dei disordini acido-correlati del tratto gastrointestinale superiore, nonché per la prevenzione della tossicità gastrointestinale indotta da acido acetilsalicilico (ASA) o farmaci infiammatori non steroidei (FANS), per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e per la sindrome di Zollinger-Ellison. L'uso degli IPP è in continua crescita in tutto il mondo sia in pazienti ricoverati che non, grazie alla loro indiscussa efficacia e tollerabilità, ma anche per loro disponibilità come farmaci generici che ha consentito una riduzione del prezzo in molti paesi. Nonostante i loro indiscussi vantaggi, vi è un chiaro abuso di tali farmaci, con pesanti implicazioni sui costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Oltre al problema dell'abuso degli IPP, evidenze crescenti documentate in letteratura riportano eventi avversi, in particolare quelli a lungo termine, ed un preoccupante aumento del tasso di inappropriatezza prescrittiva. Le prescrizioni inappropriate in generale sono motivo di preoccupazione soprattutto nei soggetti anziani (65 anni o più), con patologie multiple, spesso esposti a poli-trattamenti e quindi ad un aumentato rischio di potenziali interazioni farmacologiche ed eventi avversi.

Alla luce di ciò, l'obiettivo dello studio di seguito descritto è stato la valutazione della prevalenza d'uso e dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci per l'ulcera peptica e per il reflusso gastroesofageo al ricovero e alla dimissione in ospedale in un ampio campione di soggetti anziani.

Per lo studio in questione, cross-sectional, i dati sono stati ottenuti dal Registro POLiterapie - Società Italiana di Medicina Interna (REPOSI), nato dalla collaborazione in corso tra la Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), l'IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore

Polidivisione e l'IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. REPOSI è un registro multicentrico avviato nel 2008 per raccogliere informazioni cliniche e terapeutiche su pazienti di età superiore a 65 anni, ricoverati e non ricoverati consecutivamente in reparti italiani di medicina interna e geriatria durante quattro settimane indice in ogni stagione (almeno 5 pazienti in ciascuna settimana indice). La raccolta dei dati è stata effettuata nel 2008, 2010, 2012, 2014, e poi annualmente dal 2016. I dati raccolti dai medici dell'ospedale includevano le caratteristiche socio-demografiche, parametri clinici e di laboratorio, prestazioni nelle attività di vita quotidiana, modelli di comorbidità e loro gravità secondo il Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), nonché i farmaci prescritti al ricovero in ospedale, durante il ricovero e alla dimissione ospedaliera. I farmaci all'atto del ricovero ospedaliero rappresentavano principalmente quelli prescritti dai medici di medicina generale (GP).

Per tale studio, sono stati valutati i dati dei pazienti arruolati dal 2010 fino al 2016. Tutti i pazienti sono stati esaminati per stabilire se avevano ricevuto o meno una prescrizione con almeno un farmaco per il trattamento dell'ulcera peptica o del reflusso gastroesofageo (GE) [codice Anatomico-Terapeutico-chimico (ATC):A02B\*], sia al ricovero che alla dimissione in ospedale. Altre categorie di farmaci sono state considerate al fine di valutare l'appropriatezza terapeutica dei farmaci per l'ulcera peptica o il reflusso GE, come FANS (ATC:M01A\*), corticosteroidi (ATC:H02\*), ASA (ATC:B01AC06,N02BA01) e altri farmaci antitrombotici (ATC:B01A\*), usati cronicamente. Inoltre, sono stati considerati gli antibiotici, come amoxicillina (ATC:J01CA04), metronidazolo (ATC:J01XD01) e claritromicina (ATC:J01FA09) con indicazione per l'eradicazione dell'*Helicobacter Pylori*. Ulteriori FANS in associazione ai corticosteroidi (ATC:M01B\*) non sono stati inclusi, poiché non disponibili sul mercato italiano in queste combinazioni. Le comorbidità sono state definite attraverso la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD) (nona edizione), in particolare quelle relative a infezione da *Helicobacter pylori* (041.86) e ulcera o emorragie dell'esofago, stomaco o duodeno (530.1-2, 530.7-8, 531-534, 535.\*1,578).

L'appropriatezza prescrittiva dei farmaci per l'ulcera peptica, il reflusso GE e la gastroprotezione è stata valutata sia per gli utilizzatori che per i non utilizzatori. Ai fini di questo studio, l'appropriatezza prescrittiva è stata valutata in base ai criteri della rimborsabilità previsti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e sintetizzati nella Nota 1 e 48. Le norme di rimborsabilità dell'AIFA sono uno strumento di regolamentazione con il duplice obiettivo di promuovere l'uso appropriato dei farmaci in conformità con le esigenze terapeutiche dei pazienti e ridurre i costi per il SSN. Questi criteri sono stati sviluppati sulla base dei principali risultati della medicina basata sull'evidenza e da una valutazione critica dei dati clinico-epidemiologici disponibili. Tali criteri indicano per quali patologie e/o in quali condizioni l'uso di farmaci specifici è riconosciuto come appropriato in modo che possano essere rimborsati dal SSN. Secondo la Nota 1, la prescrizione degli IPP a lungo termine e del misoprostolo a carico del SSN è limitata alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi per prevenzione cardio- o cerebro-vascolare, purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio: 1) storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante, 2) concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici e 3) età avanzata.

Le Note AIFA non specificano un limite di età. Dato che l'età avanzata è solo indicativa di un aumentato rischio di sanguinamento, 75 anni ha rappresentato il limite superiore di età scelto in questo studio. Secondo la Nota AIFA 48, la prescrizione intermittente (o su richiesta) di farmaci per l'ulcera peptica o il reflusso GE (non più di 4/6 settimane) è appropriata per il trattamento di prima linea di tali patologie, associate o non con infezione da *Helicobacter pylori* (in combinazione con antibiotici specifici) al fine di prevenirne la ricomparsa e controllarne i sintomi. La prescrizione a lungo termine (da rivalutare dopo 1 anno) è appropriata per la sindrome di Zollinger-Ellison o in caso di recidiva da reflusso o ulcera gastroduodenale. Relativamente a questa nota, la durata della terapia farmacologica non può essere valutata sulla base dei dati raccolti nel Registro REPOSI. Inoltre, non era possibile discriminare tra il primo episodio e le ricorrenze di reflusso. Quindi, tutti i pazienti con diagnosi di reflusso o ulcera peptica durante l'ospedalizzazione sono stati valutati come gestiti in modo appropriato/inappropriato.

Tra i 4.715 pazienti arruolati nel registro REPOSI dal 2010 al 2016, 4.488 sono stati selezionati in reparti italiani di medicina interna e di geriatria e 3.899 pazienti sono stati dimessi vivi.

Alla dimissione ospedaliera, sono stati prescritti farmaci per l'ulcera peptica o reflusso per 2.412 pazienti (61,9%, IC 95%: 60,3-63,4%). La prescrizione per tali farmaci è aumentata dal 57,8% nel 2010 al 63,9% nel 2014 (56,0% nel 2008) e successivamente è diminuita al 57,3% nel 2016. La classe di farmaci più comunemente prescritta alla dimissione ospedaliera era quello degli IPP (96%), con il pantoprazolo (27,9%) come molecola più frequentemente prescritta. Il sucralfato e l'alginato erano sempre co-prescritti con gli IPP o gli antagonisti del recettore H2.

Complessivamente, 2.123 pazienti (54,4%, IC95%:52,9-56,0%) hanno ricevuto un'appropriate prescrizione o non di farmaci per l'ulcera o il reflusso GE. Tra gli utilizzatori, 968 (40,1%, IC 95%:38,2-42,1%) sono stati considerati appropriatamente prescritti. Invece, tra i 1.487 pazienti non utilizzatori, 332 (22,3%, IC95%:20,3-24,5%) presentavano almeno una delle indicazioni da trattare, per lo più in trattamento con FANS o ASA. Tra i 1.444 (=2412-968) pazienti trattati in maniera inappropriata, 162 (11,2%) di età compresa tra 65 e 74 anni assumevano FANS o ASA, ma non presentavano fattori di rischio ulteriori di sanguinamento gastrointestinale. Secondo il modello di regressione logistica corretto, fattori, quali il genere maschile (OR=1,18, IC95%:0,99-1,40), l'età avanzata (OR1anno=1.06, 95%CI:1.05-1.08) e l'assunzione di più farmaci (OR=1,11, IC95%:1,08-1,14) erano associati ad un uso appropriato. Tuttavia, quando sono stati considerati solo i pazienti di età pari o superiore a 75 anni, ovvero il cut-off utilizzato per valutare l'appropriatezza secondo la NOTA 1, è rimasto associato solo il numero crescente di farmaci (OR=1,08, 95%IC=1,04-1,12).

Al ricovero ospedaliero, 1.954 pazienti (50,1% IC95%:48,5-51,7%) avevano una prescrizione di farmaci per ulcera peptica o reflusso, con il lansoprazolo (27,0%) come farmaco più frequentemente prescritto. In generale, 2.238 pazienti (57,4%, IC95%:55,8-58,9%) erano appropriatamente trattati. Tra gli utilizzatori, 797 pazienti (40,8%, IC95%:38,6-43,0%) avevano ricevuto una prescrizione appropriata, mentre tra i 1.945 non utilizzatori, 504 (25,9%, 24,0-29,9%). Anche al ricovero ospedaliero, il motivo principale di inapproprietezza tra i non utilizzatori riguardava la prescrizione di farmaci gastro-tossici.

Tra i 2.412 utilizzatori di farmaci per ulcera peptica o reflusso alla dimissione ospedaliera, 668 (27,7%) erano di nuova prescrizione durante il ricovero in ospedale. D'altra parte, tra i 1.954 pazienti che erano stati trattati con tali farmaci all'atto del ricovero, 210 (10,7%) avevano sospeso l'assunzione. Questi risultati hanno portato ad un incremento dell'11,7% (IC95%:10,8-12,8%) nella prevalenza degli utilizzatori alla dimissione ospedaliera. Al contrario, l'appropriatezza prescrittiva è diminuita dall'ammissione alla dimissione del 3,0% (IC al 95%: 2,5-3,5%). In particolare, 1.210 pazienti (31,0%, IC 95%: 29,6-32,5%) sono stati trattati o non trattati in modo inappropriato sia al ricovero ospedaliero che alla dimissione. Tra i 668 pazienti di nuova prescrizione alla dimissione, 392 (58,7%) avevano ricevuto prescrizioni inappropriate ed eccessive. Tra questi, 60 pazienti avevano ricevuto una prescrizione con ASA ma senza alcun fattore di rischio aggiuntivo.

In una ampia coorte di pazienti anziani ricoverati presso i reparti di medicina interna e geriatria dal 2010 al 2016, il 62% è stato dimesso con prescrizione di farmaci per ulcera peptica o reflusso GE. L'uso di questi farmaci è aumentato nel tempo per poi diminuire lievemente nel 2016. Tuttavia, questo dato non è stato associato ad una più appropriata gestione della terapia durante il periodo di studio. Alla dimissione ospedaliera, quasi la metà dei pazienti (46%) sono stati trattati o non trattati in maniera inappropriata con farmaci per l'ulcera peptica o il reflusso GE: tra gli utilizzatori, il 60% ha ricevuto una sovra-prescrizione e, tra i non utilizzatori, il 22% era sotto-prescritto. Inoltre, dal ricovero alla dimissione ospedaliera, vi è stato un aumento del 12% nel loro uso. Tra i pazienti di nuova prescrizione alla dimissione ospedaliera, nel 60% dei casi vi è stata una prescrizione inappropriata. Questo è anche sottolineato dal fatto che l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci per l'ulcera peptica e il reflusso GE è diminuita del 3% dal ricovero in ospedale alla dimissione.

Sia questo studio che i dati di letteratura evidenziano un sovra-prescrizione degli IPP. Anche se l'uso a breve termine degli IPP è associato a scarsi eventi avversi (ad es. mal di testa, vertigini, sintomi gastrointestinali), sono stati evidenziati potenziali eventi avversi associati ad un uso a più lungo termine (come un aumentato rischio di polmonite acquisita in comunità, diarrea associata a *Clostridium difficile*, frattura dell'anca, malattia renale cronica, infarto miocardico acuto, demenza, mortalità). Inoltre, è interessante notare che il pantoprazolo era

L'IPP più comunemente prescritto alla dimissione, anche se è uno dei farmaci (insieme con lansoprazolo, omeprazolo ed esomeprazolo) associati al rischio di prolungamento dell'intervallo QT che può portare alla torsione di punta, a seguito di interazione farmacologica.

In conclusione, i risultati di questo studio mostrano un uso ampio ed inappropriato di farmaci per l'ulcera peptica e il reflusso GE in soggetti anziani presso reparti di medicina interna e geriatria dal 2010 al 2016. Paradossalmente, il ricovero non è riuscito ancora una volta a migliorare la qualità delle prescrizioni farmaceutiche in questa popolazione fragile e ad alto rischio, mostrando una diminuzione dell'appropriatezza d'uso o il mancato uso di farmaci per l'ulcera peptica e il reflusso GE. L'abuso di IPP in questa popolazione suggerisce la necessità di sviluppare ed attuare programmi specificamente mirati a ridurre la prescrizione degli IPP sia a livello ospedaliero che nell'ambito della medicina generale.

**Parole chiave:** appropriatezza prescrittiva, ulcera peptica, reflusso gastroesofageo, inibitori di pompa protonica, pazienti anziani ospedalizzati, studio cross-sectional

**Conflitto di interesse:** Nessun conflitto di interesse dichiarato dagli autori in merito allo studio.

**Riferimento bibliografico:**

Franchi C, Mannucci PM, Nobili A, Ardoino I. Use and prescription appropriateness of drugs for peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease in hospitalized older people. Eur J Clin Pharmacol. 2020 Mar;76(3):459-465.

---

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

**Risultati prima e dopo il richiamo di pacemaker cardiaco**

*A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

La sicurezza dei dispositivi medici negli Stati Uniti è una delle principali preoccupazioni dell'opinione pubblica. Tuttavia, sono poco noti gli esiti prima e dopo che un dispositivo medico, critico per la sopravvivenza del paziente, è risultato difettoso da essere richiamato dalla ditta produttrice. Analogamente, fino ad oggi non è stata valutata l'adeguatezza di azioni specifiche da parte dei produttori e della Food and Drug Administration (FDA) per mitigare i potenziali rischi clinici prodotti dai dispositivi impiantabili, richiamati per eventuali difetti di fabbricazione, in popolazioni di pazienti ad alto rischio. Nel novembre 2015, Medtronic ha notificato ai medici che lo stimolatore per terapia di resincronizzazione cardiaca InSync III modello 8042 (CRT-P) avrebbe potuto spegnersi inaspettatamente, a causa di alta impedenza della batteria interna (HIBI), causata dall'accumulo di un film sul collettore di corrente catodica. L'elevata impedenza interna della batteria determina una riduzione del flusso di corrente dalla batteria con alto rischio di brusca interruzione della stimolazione. La ditta produttrice ha stimato un rischio pari a 0,16-0,6% di guasti per i circa 9300 dispositivi già impiantati negli Stati Uniti. Per i pazienti pacemaker dipendenti, la Medtronic ha raccomandato ai clinici specialisti di valutare il rapporto rischio e beneficio in caso di sostituzione del dispositivo su base individuale ed ha stimato un rischio molto basso di mortalità, pari a 0,007-0,02%. La ditta ha inoltre dichiarato che avrebbe fornito aggiornamenti sulle prestazioni del pacemaker InSync III modello 8042 nei suoi rapporti semestrali dei prodotti. La FDA ha così classificato questo richiamo come classe II, cioè ha considerato che il dispositivo avrebbe potuto causare effetti clinici temporanei o reversibili sulla salute con probabilità remote di gravi conseguenze pericolose per la vita. La notifica di richiamo non ha riportato altri problemi di prestazione del prodotto.

Scopo del presente studio è stato quello di esaminare l'esperienza dei clinici del Minneapolis Heart Institute (MHI) con i pacemaker richiamati per determinare se: (1) le raccomandazioni del produttore sono state tempestive e complete, (2) le informazioni e i dati di follow-up sono stati adeguati per gestire in modo sicuro ed efficace l'assistenza ai pazienti e (3) la

classificazione di risposta e richiamo da parte della FDA è risultata appropriata. Inoltre, i dati clinici dei pazienti sono stati integrati con le analisi ingegneristiche, eseguite dalla ditta produttrice del pacemaker difettoso e disponibili pubblicamente nel database MAUDE (Manufacturer Facility Device Experience).

Questo studio retrospettivo monocentrico, basato su una serie di casi, è stato eseguito su pazienti trattati al MHI (Minneapolis, MN, USA) e su dati estratti dal database MAUDE. Il dispositivo CRT-P, con batteria catodica ibrida al litio, ha ricevuto il marchio di certificazione europeo nel 2001 ed è entrato nel mercato statunitense nel febbraio 2003. Dal momento della sua commercializzazione fino all'anno 2011, quando questo modello è stato sospeso, sono stati impiantati 96.800 pacemaker in tutto il mondo, di cui 39.511 negli Stati Uniti. Al momento del richiamo nel novembre 2015, circa 9.300 impianti risultavano attivi negli Stati Uniti e 22.000 in tutto il mondo. Nel presente studio sono stati inclusi tutti i pazienti sottoposti ad impianto con pacemaker CRT-P dal 2003 al 2011 al MHI ed attivamente osservati al MHI nel novembre 2015. I dati dei soggetti e del dispositivo sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche. La dipendenza dal pacemaker è stata definita come l'assenza di un ritmo cardiaco stabile o lo sviluppo di sintomi di bradicardia alla cessazione della stimolazione. Tutti i pazienti con un blocco atrioventricolare completo, dovuto all'ablazione del nodo atrioventricolare, sono stati considerati pacemaker dipendenti. I risultati delle analisi ingegneristiche dei dispositivi difettosi sono stati ottenuti dal produttore. Come eventi avversi gravi (SAE) sono stati considerati morte, arresto cardiaco, sincope e comparsa o peggioramento di insufficienza cardiaca. Il database MAUDE raccoglie tutte le segnalazioni di eventi avversi da dispositivi medici, impiantati, espantati o utilizzati esternamente, e segnalati ai produttori statunitensi dagli utilizzatori di tutto il mondo. I documenti riguardanti il funzionamento dei dispositivi medici sono disponibili online al pubblico per i precedenti 10 anni. Durante il mese di febbraio 2019, il database MAUDE è stato interrogato per tutte le segnalazioni relative al dispositivo nell'intervallo di anni dal 2008 al 2018. Gli eventi clinici, avvenuti al MHI, e i guasti dei dispositivi nel database MAUDE sono stati classificati come pre-richiamo o post-richiamo. Come intervallo di tempo tra prima o dopo il richiamo è stata calcolata la differenza tra la data del richiamo (9 novembre 2015) e la data dell'evento clinico MHI o la data in cui la FDA ha ricevuto il rapporto MAUDE del produttore. Per questi intervalli di tempo di pre-richiamo e post-richiamo, sono stati identificati il numero di pacemaker, che hanno fallito a causa di HIBI o di alterazioni di conduzione dei fili elettrici, ed il numero di pazienti che hanno manifestato SAE. Le informazioni contenute nel database MAUDE non hanno consentito l'identificazione precisa di quando il produttore è venuto a conoscenza del guasto del dispositivo o della relativa causa; di conseguenza, non è stato possibile determinare i ritardi nella segnalazione del difettoso funzionamento all'FDA. Le relazioni sulle prestazioni dei dispositivi prodotti del produttore, successive al richiamo (dal 2016 al 2018), sono state esaminate per ulteriori informazioni e aggiornamenti.

Il pacemaker CRT-P è stato impiantato in 448 pazienti dal 2003 al 2011 al MHI. Nel maggio 2015 il pacemaker è risultato difettoso in 90 di questi soggetti (41% di sesso maschile; età dell'impianto 71,3 (66,1-78,2) anni). Settanta di questi individui (78%) sono risultati pacemaker dipendenti: 13 pazienti non presentavano un ritmo stabile e 57 soggetti erano stati sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare al momento dell'impianto del pacemaker. Tra il primo guasto ed il richiamo a novembre 2015, 5 pazienti (6%) al MHI hanno avuto 1 o più episodi sincopali, determinati dall'interruzione permanente o intermittente della stimolazione, indotta dal pacemaker a causa di un difetto (ad esempio connessione della batteria o dei fili) che è stato successivamente confermato dal produttore. La mediana (intervallo interquartile) del tempo trascorso dall'impianto del dispositivo è stato di 6,7 (6,6-7,8) anni. Sebbene il produttore abbia dichiarato che i dati provenienti da tutto il mondo non suggeriscono un problema di prestazioni sistematiche, MHI ha deciso di sostituire a scopo preventivo i dispositivi nei pazienti pacemaker dipendenti. Alla data del richiamo (9 novembre 2015), MHI aveva sostituito in maniera elettiva 18 pacemaker. Dopo il richiamo, altri 50 pazienti al MHI sono stati sottoposti a sostituzione profilattica del dispositivo. L'analisi dei dati del database MAUDE ha rivelato che i guasti della batteria prima del richiamo erano associati a eventi avversi gravi che includevano 1 decesso, 1 arresto cardiaco, 5 attacchi sincopali e 6 esacerbazioni di insufficienza cardiaca; 3 ulteriori eventi sincopali, avvenuti pre-richiamo, sono



stati causati da difetti di connessione dei fili. La ditta produttrice e la FDA sono risultati essere a conoscenza dei difetti di connessione della batteria e dei fili 19 mesi prima di emettere il richiamo, tuttavia il problema di connessione dei fili non è stato incluso nell'avviso di sicurezza ed i clinici non sono stati informati che l'interrogazione informatica del pacemaker impiantato poteva provocare una perdita di stimolazione. La FDA ha classificato il richiamo come classe II anziché come classe più critica I.

In conclusione, questo studio su una serie di casi di pazienti, impiantati con un pacemaker difettoso, ha rilevato che il richiamo del pacemaker è stato ritardato e che le comunicazioni successive non hanno incluso tutte le informazioni essenziali e necessarie per una cura sicura ed efficace del paziente. Questi risultati dovrebbero favorire riforme regolatorie tali da determinare una precoce ed efficiente gestione da parte sia dell'industria che della FDA dei futuri richiami di dispositivi medici.

**Parole chiave:** pacemaker; richiamo; reazioni avverse serie

**Conflitto d'interesse:** alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da ditte di dispositivi medici.

**Riferimento bibliografico:**

Sengupta J, et al. Outcomes before and after the recall of a heart failure pacemaker. JAMA Intern Med. 2019 Dec 20. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5171.

---

---

## 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](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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Antonello Di Paolo (Università di Pisa) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

---

**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@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.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](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto: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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.