



Newsletter numero 281 del 01.08.2020

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

- Studio preliminare sugli effetti del trattamento con litio o quetiapina sui livelli di attenzione negli adolescenti con disturbo bipolare.
- Uso di farmaci cardiovascolari e rischio di insufficienza cardiaca in pazienti con fibrillazione atriale
- Antidepressivi e rischio di eventi cardiovascolari in anziani affetti da patologie cardiovascolari

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- L'accuratezza diagnostica dei test sierologici per COVID-19: revisione sistematica e meta-analisi
- Chirurgia robotica o laparoscopica per l'ernia addominale: studio multicentrico, in cieco, randomizzato e controllato
- Infezioni associate a pacemaker e defibrillatori risterilizzati

Studio preliminare sugli effetti del trattamento con litio o quetiapina sui livelli di attenzione negli adolescenti con disturbo bipolare*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

Il disturbo bipolare è una malattia psichiatrica caratterizzata da episodi depressivi e maniacali che spesso compaiono per la prima volta durante l'infanzia e l'adolescenza. Oltre alla componente affettiva della malattia, i pazienti presentano anche disturbi neurocognitivi. I disturbi neurocognitivi sono associati a un funzionamento psicosociale inferiore, anche dopo aver controllato i sintomi dell'umore e altre variabili cliniche.

Una delle difficoltà nella valutazione del deterioramento cognitivo nei pazienti con disturbo bipolare è il fatto che alcuni interventi farmacologici possono produrre effetti cognitivi negativi indipendentemente dagli effetti della malattia stessa. In particolare, l'uso del litio negli adulti può essere associato a ridotta velocità psicomotoria e memoria verbale. Nei bambini con disturbo bipolare, il trattamento con stabilizzatori dell'umore (tra cui litio ed anticonvulsivanti) è stato associato ad una compromissione della velocità di elaborazione e memoria di lavoro, nonché a risultati inferiori in un test di matematica a tempo rispetto ai non trattati.

Anche gli antipsicotici di seconda generazione hanno un impatto sulle capacità cognitive. Uno studio su pazienti eutimici con disturbo bipolare condotto da Torrent et al. ha scoperto che i pazienti che assumono antipsicotici di seconda generazione hanno ottenuto risultati peggiori in termini di fluidità semantica e capacità verbali, con la quetiapina meno associata a disfunzione rispetto ad altri antipsicotici. In un altro studio, l'utilizzo di quetiapina è stato associato a sonnolenza e ridotta velocità di elaborazione e attenzione. Uno studio controllato che ha esaminato gli effetti cognitivi della quetiapina negli adolescenti con disturbo bipolare ha mostrato prestazioni simili nell'elaborazione di informazioni e memoria tra soggetti sani e pazienti che sono stati trattati per 40 settimane col farmaco.

Spesso non è chiaro se la disfunzione cognitiva sia dovuta al disturbo bipolare stesso o all'esposizione a farmaci e studi su giovani con disturbo bipolare possono fornire un'opportunità unica per risolvere questa ambiguità. Pertanto, i bambini sono una popolazione chiave da studiare per stabilire gli effetti cognitivi del disturbo bipolare rispetto a quelli dovuti ai trattamenti.

Uno dei domini cognitivi specifici che è costantemente compromesso nel disturbo bipolare è l'attenzione. In particolare, uno studio non ha riscontrato simili livelli di attenzione tra soggetti eutimici trattati con antipsicotici e bipolari non trattati, suggerendo che questi deficit possano persistere indipendentemente dagli stati dell'umore e possono essere resistenti al trattamento. Questi studi hanno utilizzato la scala di Continuous Performance Task (CPT), che misura l'attenzione sostenuta. È stato dimostrato che versioni del CPT siano in grado di identificare deficit dell'attenzione prolungata nei pazienti con disturbo bipolare.

Dato che i pazienti con disturbo bipolare hanno un'attenzione ridotta e possono avere compromissione dei livelli cognitivi prima del loro primo episodio maniacale, è importante trovare trattamenti che massimizzino i potenziali miglioramenti cognitivi o comunque non peggiorare la disfunzione cognitiva. Precedenti studi sugli effetti cognitivi degli interventi farmacologici nel disturbo bipolare hanno dimostrato che i bambini con disturbo bipolare che sono trattati farmacologicamente possono mostrare un miglioramento delle prestazioni dell'attenzione. Il trattamento con aripiprazolo per 24 settimane è stato associato a migliori livelli di attenzione negli adolescenti con disturbo bipolare. I giovani con disturbo bipolare che sono stati trattati per 3 anni sono migliorati rispetto al loro basale, ma non hanno raggiunto le prestazioni dei loro coetanei. Uno studio di follow-up di 12 mesi che ha confrontato litio e quetiapina ha scoperto che i partecipanti trattati con litio, ma non quelli trattati con quetiapina, hanno migliorato la fluidità fonemica nel corso dello studio. Non è stata trovata alcuna differenza tra i due trattamenti per qualsiasi altro dominio cognitivo, compresa l'attenzione e l'attenzione prolungata.

Lo scopo di questo studio era di identificare gli effetti cognitivi del trattamento con un farmaco stabilizzatore dell'umore (litio) rispetto a un antipsicotico di seconda generazione (quetiapina) nei giovani con disturbo bipolare.

Questo studio è stato approvato dall'Università di Cincinnati e dal Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Tutti i partecipanti allo studio o i loro tutori legali hanno fornito un consenso informato scritto.

Gli adolescenti con disturbo maniaco o misto, di età compresa tra 10 e 17 anni, con disturbo bipolare (tipo I), sono stati reclutati in regime ambulatoriale durante il loro primo episodio maniaco. Sono stati reclutati anche soggetti sani abbinati per età, sesso, stato socioeconomico, gruppo etnico, e uso di nicotina.

I pazienti con disturbo bipolare erano idonei a essere inclusi se soddisfacevano i criteri DSM-IV-TR per il disturbo bipolare di tipo I e se avevano un punteggio basale della scala di valutazione YMRS ≥ 20 , erano a meno di 2 anni dall'esordio del disturbo bipolare, non avevano avuto ricoveri psichiatrici precedenti, non avevano diagnosi di disturbo da stress post-traumatico e avevano un quoziente intellettivo > 70 misurato dalla scala Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). La gravità generale della malattia è stata valutata utilizzando la Clinical Global Impressions-Severity Scale (CGI-S).

I pazienti maniacali sono stati randomizzati in doppio cieco al trattamento con litio o quetiapina. La quetiapina è stata aggiustata in base alla tollerabilità a una dose target di 400–600 mg mentre il litio è stato adeguato a una dose target in base a un livello sierico di 1,0–1,2 mEq/L.

Il livello di attenzione è stato misurato al basale e alla settimana 6 usando CPT-IP (Task Identical Pairs Continuous Performance Task). Durante il CPT-IP, ai soggetti è stato presentato un numero casuale di una cifra per 700 ms ad intervalli di 750 ms, lasciando uno spazio di 50 ms tra le apparenze di ciascun numero. Ai soggetti veniva chiesto di premere un pulsante ogni volta che un numero identico veniva presentato due volte in successione. Sono stati effettuati cinque blocchi di test. Ogni blocco attivo conteneva cinque possibili coppie corrette, per un totale di 25 possibili risposte totali corrette. Gli endpoint primari erano le risposte corrette totali, le risposte errate totali, i tempi di reazione per correggere le risposte e la capacità di discriminazione.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il programma IBM SPSS Statistics (versione 25) e il programma SAS (versione 9.4). I confronti di gruppo per le variabili demografiche sono stati valutati mediante il test del chi-quadro o analisi della varianza (ANOVA). I confronti delle prestazioni alla scala CPT-IP sono stati valutati usando l'ANOVA. Le associazioni tra miglioramento clinico (YMRS, CDRS, CGI-S) e variazione delle prestazioni della CPT-IP sono state valutate utilizzando le correlazioni di Pearson.

In questo studio sono stati arruolati 60 soggetti trattati con quetiapina, 56 trattati con litio e 59 controlli sani. Tra questi, 26 soggetti trattati con litio e 11 trattati con quetiapina non hanno completato lo studio. Nel gruppo trattato con litio, i soggetti hanno abbandonato lo studio a causa di eventi avversi ($n=5$), perdita al follow-up ($n=6$), revoca del consenso ($n=6$), mancanza di efficacia ($n=3$), non conformità terapeutica ($n=3$), incarcerazione ($n=1$), difficoltà tecnica nella valutazione della scala CPT-IP ($n=1$) e spostamento fuori città ($n=1$). Nel gruppo con quetiapina, i soggetti hanno abbandonato a causa di eventi avversi ($n=4$), perdita al follow-up ($n=4$), mancanza di efficacia ($n=1$), non conformità del farmaco ($n=1$) e trasferimenti fuori città ($n=1$). Nel gruppo di pazienti e all'interno dei gruppi di trattamento non c'erano differenze di sesso, etnia, età, punteggi YMRS e CDRS-R basali, durata della malattia, età di insorgenza della malattia, né tassi di disturbi clinici associati.

I test ANOVA hanno rivelato una differenza significativa nell'età di insorgenza tra i pazienti trattati con litio e quelli trattati con quetiapina, con il gruppo al litio che ha presentato un'età più avanzata di insorgenza (media (deviazione standard): 14,0 (2,1) vs. 12,6 (2,1), $p=0,005$).

Al basale, c'erano differenze significative tra soggetti sani e pazienti per percentuale di risposte corrette (88,6 (8,0) contro 84,4 (12,3), $p=0,025$) e capacità di discriminazione (0,969 (0,022) vs 0,955 (0,040), $p=0,022$). Tra i gruppi di trattamento, non c'erano differenze nelle prestazioni della scala CPT al basale.

Alla sesta settimana dall'inizio del trattamento, sono rimaste differenze significative tra soggetti sani e pazienti per percentuale di risposte corrette (90,0 (9,3) vs. 84,2 (13,9), $p=0,007$) e discriminazione (0,974 (0,024) vs 0,957 (0,040), $p=0,005$) dei numeri presentati.

Il test ANOVA ha rivelato differenze significative nel gruppo di trattamento alla sesta settimana per risposte corrette ($p=0,008$) e capacità di discriminazione ($p=0,013$). I test post hoc hanno rivelato che i soggetti trattati con litio avevano una percentuale inferiore di risposte corrette (81,4 (13,5) contro 90,0 (9,3), $p=0,006$) e capacità di discriminazione (0,952 (0,034) vs.

0,974 (0,024), $p=0,016$) rispetto ai soggetti sani. Non ci sono state differenze significative nelle prestazioni tra i soggetti trattati con litio e quetiapina o tra i soggetti trattati con quetiapina e quelli sani.

Rispetto ai punteggi basali, dopo 6 settimane di trattamento l'ANOVA ha rivelato differenze significative per la modifica della capacità di discriminazione ($p=0,05$). I test post hoc hanno rivelato una differenza tra i soggetti trattati con litio e quelli trattati con quetiapina per il cambiamento nella capacità di discriminazione ($p=0,05$). Non ci sono state altre differenze significative nel cambiamento nelle misure di performance tra i gruppi. Le correlazioni di Pearson non hanno rivelato alcuna relazione significativa tra la variazione dei punteggi CPT-IP dal basale alla sesta settimana di trattamento e la variazione delle scale di valutazione dei sintomi (misurate da YMRS, CDRS e CGI-S) per i gruppi trattati con litio o quetiapina.

Nonostante i deficit cognitivi siano una caratteristica importante del disturbo bipolare, mancano dati sugli effetti cognitivi dei trattamenti più comunemente usati. In questo studio i pazienti con disturbo bipolare hanno mostrato alterazioni dell'attenzione rispetto ai coetanei sani dopo 6 settimane di trattamento.

Questo studio presenta alcune importanti limitazioni. La mancanza di un gruppo di controllo con disturbo bipolare non trattato rende difficile dire in modo definitivo se il declino dell'attenzione nel gruppo trattato con litio fosse correlato al decorso naturale della malattia o ad un effetto terapeutico diretto. Inoltre, molti più partecipanti trattati con litio non sono riusciti a completare lo studio rispetto ai partecipanti trattati con quetiapina, aumentando i bias di risultato e limitando il potere statistico dello studio. Non è stata effettuata un'analisi sistematica dei livelli sierici dei farmaci per vedere se questi ultimi fossero associati a cambiamenti delle prestazioni. Inoltre, la mancanza di valutazioni specifiche della compliance al trattamento, oltre all'auto-report, ha ridotto la capacità di riconoscere i pazienti che non aderivano al loro regime terapeutico proposto. Infine, il gruppo trattato con il litio aveva un'età più avanzata di insorgenza della malattia rispetto al gruppo trattato con quetiapina (rispettivamente 14 contro 12,6), influenzando sui possibili risultati ottenuti.

Parole chiave:

Litio, Quetiapina, Disturbo Bipolare, Adolescenti, Attenzione.

Conflitto di interessi:

Gli altri autori con potenziali conflitti d'interessi li hanno riportati nella sezione apposita dell'articolo pubblicato.

Riferimenti bibliografici:

Joshua V. Streicher, Hongbo Wen, Thomas J. Blom, Maxwell J. Tallman, Jeffrey R. Strawn, Christina Klein, L. Rodrigo Patino, and Melissa P. DelBello.

A Preliminary Study of the Effects of Treatment with Lithium Versus Quetiapine on Attention of Adolescents with Bipolar Disorder.

Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology; DOI: 10.1089/cap.2019.0169

Uso di farmaci cardiovascolari e rischio di insufficienza cardiaca in pazienti con fibrillazione atriale

A cura del Prof Luca Gallelli

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più comune al mondo, interessa circa 46 milioni di soggetti e si associa a ictus ischemico ed insufficienza cardiaca congestizia (CHF) che incrementano la mortalità nei pazienti con FA. In pazienti con FA e ipertensione arteriosa è stato dimostrato un rischio inferiore di CHF. Altri studi hanno dimostrato che pazienti con FA e ipertensione arteriosa trattati con diuretici tiazidici, bloccanti dei canali del calcio e beta-bloccanti non selettivi, presentavano un rischio inferiore di CHF. Tali studi sono stati effettuati su pazienti con FA in un ambiente di assistenza primaria. Pertanto, è importante studiare l'effetto di farmaci antiipertensivi in una coorte più ampia di pazienti con AF.

Lo scopo di questo studio è stato quello di studiare le terapie cardiovascolari ed il rischio associato di insufficienza cardiaca in uomini e donne con FA, in diverse fasce d'età, con e senza malattia coronarica prevalente.

E' stato effettuato uno studio di popolazione sui pazienti inclusi nel registro Nazionale Svedese con diagnosi di FA nel periodo 1998-2006 e seguiti in follow-up fino al 2015.

Tale registro includeva dati di età, sesso, istruzione, e ricoveri ospedalieri per tutti i residenti registrati in Svezia.

Lo studio ha incluso pazienti a cui era stata diagnosticata la FA come identificato dalla presenza del codice ICD-10, con un totale di 167166 pazienti identificati nel periodo 1998-2006, di età pari o superiore a 45 anni e viventi al 1° gennaio 2007. Pazienti ricoverati per CHF tra il 1° gennaio 1998 e il 31 dicembre 2006 sono stati esclusi (n = 43479), così come i pazienti con una prescrizione dispensata tra 1 luglio 2005, fino al 31 dicembre 2006 (n = 2931). Sono stati inclusi: 120756 individui (67656 uomini e 53100 donne) con AF, tra cui 28257 (15.093 uomini e 13.164 donne) ricoverati per CHF durante il follow-up.

I pazienti sono stati divisi nelle seguenti fasce d'età: 45-64, 65-84 e ≥85 anni. I soggetti di età inferiore ai 45 anni sono stati esclusi in quanto raramente sviluppano AF e CHF.

Le aree di stato socioeconomico di vicinato (SES) sono state classificate in tre gruppi in base all'indice di vicinato. Tra le comorbidità cardiovascolari sono state incluse: ipertensione (I10-15), CHD (I20-25), cardiopatie valvolari (I05-08 e I34-38), cardiomiopatia (I42) e malattie cerebrovascolari (CVD; I60-69). Inoltre, sono state anche incluse obesità (E65-E68), diabete mellito (E10-14), BPCO (J40-J47), sindrome ostruttiva apnea notturna (G47), depressione (F32- F34, F38-F39) e disturbi d'ansia (F40-41). Tutte le comorbidità sono stati valutate prima del gennaio 2007 nello stesso momento della diagnosi di FA.

Durante un follow-up medio di 5,3 anni (SD 3,0), si sono verificati 28 257 incidenti (23,4%) casi di CHF. Trattamento con beta-1-selettivi e beta-bloccanti non selettivi e le statine erano associate a minori rischi di incidenti CHF negli uomini, risorse umane (IC al 95%); 0,90, (0,87-0,94); 0,90, (0,84-0,97) e 0,94, (0,90-0,99), rispettivamente. Solo i farmaci beta-bloccanti beta-1-selettivi sono stati capaci di ridurre il rischio di CHF nelle donne 0,94 (0,91-0,98). Al contrario, in questa popolazione, il trattamento con farmaci diuretici, risparmiatori di potassio, ACE-inibitori e sartani era associato a un rischio maggiore di CHF.

Nel sesso maschile, l'uso di Beta-bloccanti, in particolare i beta-bloccanti beta-1 selettivi, ma anche i beta-bloccanti non selettivi erano associati ad un minor rischio di CHF, e ad una minore mortalità per malattie cardiache. Nel sesso maschile, il trattamento con calcio antagonisti cardio-attivi erano associati ad un maggiore rischio di CHF. Per le statine, è stato osservato un rischio di CHF inferiore negli uomini e nelle donne tra i 65 e gli 84 anni. Nel sesso maschile e nel sesso femminile l'uso di statine era associato ad un minor rischio di mortalità per malattie cardiache e cardiovascolari.

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che il rischio di sviluppare CHF può essere ridotto nei pazienti con FA mediante l'uso di beta-bloccanti e statine. Gli autori suggeriscono che il presente studio osservazionale deve essere interpretato con cautela e altri studi incentrati sui pazienti con FA associati a dati gravità di CHF, frazione di eiezione e funzione renale sono necessari per confermare i risultati.

Conflitto di interessi

Gli autori non hanno dichiarato conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici

Wändell et al. Use of cardiovascular drugs and risk of incident heart failure in patients with atrial fibrillation. *J Clin Hypertens*. 2020;00:1-10.

Antidepressivi e rischio di eventi cardiovascolari in anziani affetti da patologie cardiovascolari

A cura della Dott.ssa Giulia Valdiserra e del Dott. Marco Tuccori

La depressione è una malattia comune caratterizzata da un livello di umore basso e avversione all'attività che influisce sui pensieri comportamentali e affettivi delle persone (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition). In particolare, nei pazienti con un'età maggiore di 75 anni, la depressione maggiore ha una prevalenza variabile tra 4.6% e 9.3% mentre i disturbi depressivi sotto-soglia oscillano tra 4.5% e 37.4%. I primi antidepressivi furono gli inibitori delle monoammino ossidasi e gli antidepressivi triciclici (TCA); negli anni sono arrivati sul mercato gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) che hanno attività ansiolitica, oltre ad antidepressiva. Proprio per la loro facile reperibilità e vendita a buon mercato vengono prescritti molto agli anziani depressi non considerando due aspetti molto importanti: 1) questi pazienti hanno comorbidità e politerapie; 2) l'invecchiamento determina un cambiamento della farmacocinetica e farmacodinamica, predisponendo gli anziani ad un rischio maggiore di reazioni avverse. Infatti, gli antidepressivi oltre ad essere associati a un rischio maggiore di iponatremia, fratture e cadute sono associati a rischi cardiovascolari (CV).

L'obiettivo di questo studio è di valutare la possibile relazione tra l'uso degli antidepressivi, tra cui TCA, SSRI e antidepressivi atipici (AA) e il rischio di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari nei pazienti anziani con precedenti patologie cardiovascolari.

Questo è uno studio caso-controllo nidificato caratterizzato da una coorte totale di 344.747 pazienti con un'età ≥ 65 anni con dimissione ospedaliera di patologie CV dal 2008 al 2010. Questi pazienti sono stati estratti dai database di assistenza sanitaria di 3 unità sanitarie territoriali che partecipano al progetto I-GrADE (Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly che sono Lombardia, Lazio e Toscana) e 2 unità sanitarie locali (Caserta e Treviso). La data della prima dimissione tra il 2008 e il 2010 è stata definita come la data di ingresso nella coorte; per malattia CV all'ingresso nella coorte si intendono ospedalizzazione primaria o secondaria con diagnosi di insufficienza cardiaca, malattia cerebrovascolare, aritmia o cardiopatia ischemica. Tutti i pazienti sono stati seguiti dalla data di ingresso nella coorte fino a uno dei seguenti eventi: morte, emigrazione, primo ricovero ospedaliero per malattie CV, insorgenza di cancro (ricovero per cancro o prescrizione di farmaci neoplastici) o fine del follow-up definita per ogni unità entro la fine della disponibilità dei dati.

I casi erano costituiti dai pazienti della coorte ricoverati per infarto acuto del miocardio (IMA), insufficienza cardiaca o ictus durante il follow-up. La data di primo ricovero ospedaliero è stata definita come la data indice. Inoltre 5 controlli casuali sono stati accoppiati a ciascun caso in base all'unità di reclutamento, sesso, anni all'ingresso nella coorte e data di ingresso nella coorte.

I controlli sono stati selezionati con campionamento della densità di incidenza, ovvero a ciascun caso corrisponde un campione di coloro che al momento del verificarsi dell'evento erano a rischio.

Nel periodo di follow-up i pazienti sono stati categorizzati in 3 gruppi in base all'esposizione all'antidepressivo come utilizzatori attuali, pregressi o non utilizzatori. Gli utilizzatori attuali sono stati successivamente raggruppati per classe di antidepressivo (AA, SSRI e TCA). Per ridurre al minimo l'effetto confondente della depressione, i dati sono stati anche analizzati secondo un protocollo caso-crossover, approccio nel quale viene eseguito un controllo interno del paziente stesso.

Della coorte di 344.747 soggetti 97.739 erano i casi con malattia CV mentre 486.316 i controlli con i quali sono stati appaiati. Confrontando i non utilizzatori di antidepressivi, gli utilizzatori hanno un aumento del rischio CV per entrambi i modelli di studio (Odds Ratio 1.27 con 1.24-1.31, 95% IC e ORs 1.09 con 1.05-1.13, 95% IC); in particolare sono gli utilizzatori di SSRI e AA che mostrano questo incremento in entrambi i modelli di studio (SSRI 25% e 5%; AA 31% e 19%, caso controllo nidificato e caso-crossover rispettivamente). Nessuna correlazione è stata osservata tra TCA e rischio CV. In particolare negli utilizzatori di SSRI sembra aumentare il rischio di infarto, aritmia, insufficienza cardiaca ma non di infarto acuto del miocardio.

Contrariamente l'uso di AA determina un elevato aumento del rischio di infarto, aritmia e insufficienza cardiaca. Alcuni rischi CV sono stati riscontrati anche negli utilizzatori passati di ciascuna classe di antidepressivo. E' stata riscontrata un'associazione positiva tra i non utilizzatori di antidepressivi sia nel periodo precedente all'ingresso della coorte che durante il periodo di follow-up.

Il rischio CV per gli SSRI può essere spiegato dal fatto che inibiscono la proteina trasportatrice della serotonina e il suo assorbimento nelle piastrine potrebbe essere compromesso; questo giustifica eventi avversi come sanguinamenti prolungati e ictus emorragico. Dall'altra parte, il rilascio di serotonina promuove la vasocostrizione nelle arterie cerebrali causando ictus ischemico; inoltre un rischio più elevato di aritmia può essere correlato al meccanismo di azione degli SSRI. Per quanto riguarda gli AA, questi possono interferire con i canali di conduttanza cardiaci e determinare eventi avversi come ischemia, dolore al petto, ipertensione e aritmia. La malattia depressiva stessa costituisce un fattore confondente per l'aumento del rischio CV poiché potrebbe causare anomalie del sistema simpatico-surrenale, nel sistema nervoso autonomo (SNA) e nella funzione piastrinica.

In generale i soggetti anziani con precedenti malattie CV sono caratterizzati da una maggiore vulnerabilità vascolare e la presenza di depressione e/o trattamento con antidepressivi è maggiore. Il disturbo depressivo può essere correlato all'insorgenza di eventi CV per una stimolazione dei processi infiammatori associati a disfunzioni dell'endotelio del SNA. Inoltre, la depressione è spesso accompagnata da comportamenti non salutari come fumo, inattività fisica e bassa compliance alla terapia che aumentano il rischio di malattie CV. Alla luce di questo, i medici dovrebbero monitorare con attenzione i pazienti anziani affetti da malattie CV e depressione per minimizzare il rischio di eventi avversi. Al momento della prescrizione degli antidepressivi devono essere tenute in considerazione la gravità della patologia, le caratteristiche demografiche e lo sviluppo di eventi CV.

Parola chiave: malattia cardiovascolare, antidepressivi, antidepressivi triciclici, inibitori selettivi del reuptake della serotonina

Conflitto d'interesse: E.L ha ricevuto supporto nella ricerca da AIFA. A.M ha ricevuto supporto alla ricerca da AIFA e dal Ministero dell'Università e della Ricerca, Gilead e Menarini. Negli ultimi 2 anni, ha ricevuto contributi come *speaker*/consulente da Menarini Group, IBSA, Molteni, Angelini e Pfizer Alliance. G.C ha ricevuto supporto nella ricerca dalla Comunità Europea, AIFA e Ministero dell'Università e della Ricerca. Ha preso parte a vari progetti che sono stati finanziati da aziende farmaceutiche (es. Novartis, GSK, Roche, Amgen and BMS). Ha inoltre ricevuto un onorario come membro del comitato consultivo di Roche. Gli altri autori dichiarano di non avere nessun conflitto d'interesse da dichiarare.

Riferimento bibliografico: Annalisa Biffi, Federico Rea, Lorenza Scotti, Ersilia Lucenteforte, Alfredo Vannacci, Niccolò Lombardi, Alessandro Chinellato, Graziano Onder, Cristiana Vitale, Silvia Cascini, Ylenia Ingrasciotta, Giuseppe Roberto, Alessandro Mugelli; Giovanni Corrao, Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE) "Antidepressants and the Risk of Cardiovascular Events in Elderly Affected by Cardiovascular Disease: A Real-Life Investigation From Italy"; *J Clin Psychopharmacol*; 2020;40(2):112-121. doi: 10.1097/JCP.0000000000001189.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

L'accuratezza diagnostica dei test sierologici per COVID-19: revisione sistematica e meta-analisi

A cura delle Dott.sse Era Gorica e Maria Cecilia Giron

L'accuratezza diagnostica dei test sierologici per COVID-19: revisione sistematica e meta-analisi
A cura delle Dott.sse Era Gorica, Università di Pisa) e Maria Cecilia Giron (Università di Padova)

Test diagnostici accurati e rapidi sono fondamentali per ottenere il controllo della sindrome da coronavirus 2019 (COVID-19), una pandemia mondiale responsabile dell'insorgenza di una grave insufficienza respiratoria acuta da coronavirus 2 (SARS-CoV-2). I test diagnostici per covid-19 possono essere suddivisi principalmente in due categorie: test molecolari che rilevano l'RNA virale, e test sierologici che rilevano le immunoglobuline anti-SARS-CoV-2. Nonostante alcune limitazioni, un test basato sull'impiego della reazione a catena della polimerasi inversa

(RT-PCR) è ampiamente utilizzato come standard di riferimento nella diagnosi di COVID-19. I test sierologici hanno generato un notevole interesse come alternativa o complemento alla RT-PCR nella diagnosi di infezione acuta, perché più economici e più facili da utilizzare durante la malattia. Questi test sono in grado di identificare individui precedentemente infetti da SARS-CoV-2, anche se non sono stati sottoposti a nessun esame diagnostico durante la malattia. I test sierologici potrebbero essere impiegati come strumenti di sorveglianza per comprendere meglio l'epidemiologia della SARS-CoV-2 ed eventualmente, informare sul potenziale rischio individuale dello sviluppo di future malattie. In breve tempo, sono stati messi a disposizione numerosi test sierologici per COVID-19, alcuni dei quali molto rapidi, commercializzati per l'uso durante il decorso della malattia. La velocità di sviluppo tecnologico ha, tuttavia, superato quello della valutazione rigorosa, pertanto permane l'incertezza relativamente all'accuratezza di questi test.

Lo scopo di questo studio è stato quello di effettuare una revisione sistematica ed una meta-analisi per determinare la precisione di test sierologici per la diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2.

Gli Autori, provenienti da diversi Paesi quali, Canada, Brasile, Stati Uniti, hanno effettuato un'analisi di tutti gli studi clinici pubblicati su Medline nel periodo 1 gennaio e 30 aprile 2020 riguardanti covid-19 e test sierologici per covid-19. Come criteri di inclusione sono stati scelti: studi randomizzati, di coorte o caso-controllo, o serie di casi che riportavano la sensibilità e/o la specificità di test sierologici covid-19 rispetto ad uno standard di riferimento di coltura virale o RT-PCR. Inoltre, sono stati ricercati su medRxiv e bioRxiv eventuali manoscritti inediti su covid-19. Il rischio di bias è stato calcolato utilizzando la valutazione della qualità degli studi sull'accuratezza diagnostica 2 (QUADAS-2). La sensibilità e la specificità sono state stimate utilizzando meta-analisi bivariate ad effetti casuali. Come outcome primario è stata scelta la misura della sensibilità e della specificità, stratificata per tipologia di metodica, quali analisi sierologica (ad esempio ELISA), saggi immunologici a flusso laterale (LFIA) o a chemiluminescenza (CLIA), o analisi della classe di immunoglobuline (IgG e/o IgM). Gli outcome secondari sono stati la sensibilità e la specificità di sottogruppi definiti dalle caratteristiche dello studio o dei partecipanti, incluso il tempo di esordio dei sintomi.

Sono stati identificati 5016 studi dai quali sono stati selezionati 40 studi che hanno risposto ai criteri di inclusione. Sono stati effettuati 49 valutazioni su eventuali rischi di bias (uno per ogni popolazione). Nel 98% (48/49) delle analisi è stato riscontrato un alto rischio di bias nella selezione dei pazienti, mentre nel 73% (36/49) è stato riscontrato un rischio elevato o non chiaro di bias derivante dall'esecuzione o dall'interpretazione del test sierologico. Solo il 10% (4/40) degli studi ha incluso pazienti ambulatoriali, e solamente due studi hanno valutato il test presso il luogo di cura. Per ogni metodo impiegato nel test diagnostico, la sensibilità e la specificità non sono state associate alla classe dell'immunoglobuline misurate. La sensibilità di un test ELISA per la misura di IgG o IgM, si è rivelata dell'84,3% (IC95%=75,6-90,9%), mentre quella di LFIA e CLIA è stata, rispettivamente, del 66,0% (IC95%=49,3%-79,3%) e del 97,8% (IC95%=46,2-100%). In tutte le analisi, la sensibilità aggregata per LFIA, metodo generalmente impiegato nel luogo di cura, è risultata inferiore. La specificità si è rivelata variare dal 96,6% al 99,7%. L'83% dei campioni utilizzati per stimare la specificità provenivano da popolazioni studiate prima dell'epidemia o asintomatiche per covid-19. Tra le LFIA, la sensibilità di kit commerciali (65,0%, IC95%=49,0-78,2%) è risultata inferiore a quella dei test non commerciali (88,2%, IC95%=83,6-91,3%). L'eterogeneità è stata osservata in tutte le analisi, invece la sensibilità è stata evidenziata più alta durante le tre settimane dall'insorgenza dei sintomi (variando tra il 69,9% e il 98,9%) rispetto ai valori misurati durante la prima settimana (dal 13,4% al 50,3%).

In conclusione, sono urgentemente necessari studi clinici di qualità superiore che valutino l'accuratezza diagnostica dei test sierologici per COVID-19. Attualmente le disponibili evidenze non sono a sostegno di un utilizzo prolungato dei test sierologici nei siti di cura esistenti.

Parole chiave: accuratezza, test sierologici, COVID-19

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico: Bastos Mayara Lisboa et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. Br. J. Pharmacol. 2020;370:m2516.

Chirurgia robotica o laparoscopica per l'ernia addominale: studio multicentrico, in cieco, randomizzato e controllato

A cura della Dott.ssa Cristina Luceri, Università di Firenze

Nell'ultimo decennio, l'uso di piattaforme robotiche in chirurgia è cresciuto in modo esponenziale e il numero di procedure eseguite in tutto il mondo, con assistenza robotica, è quadruplicato, passando da 200.000 nel 2009 a quasi 900.000 nel 2017. Gli interventi per ernia sono tra le più comuni procedure chirurgiche eseguite per via robotica sebbene vi siano prove molto limitate a sostegno dei vantaggi d'impiego della robotica per la cura dell'ernia addominale (RVHR). Recentemente, uno studio retrospettivo su database nazionale, pubblicato dalla Americas Hernia Society Quality Collaborative (Prabhu AS, et al. J Am Coll Surg 2017;225:285) ha paragonato le due tecniche mini invasive più comuni di riparazione dell'ernia addominale: la RVHR e la chirurgia laparoscopia (LVHR), entrambe con posizionamento di una rete intraperitoneale. Questo studio ha dimostrato una più breve degenza ospedaliera postoperatoria in seguito a RVHR (0 giorni rispetto a 1 giorno nel gruppo LVHR; $P \leq 0.001$), senza differenze significative per quanto concerne la sicurezza o altre ricadute cliniche determinate dalle due tecniche chirurgiche.

L'obiettivo del presente studio clinico controllato e randomizzato è stato quello di confermare i risultati ottenuti dalla precedente analisi retrospettiva, confrontando l'esito clinico gli effetti sul paziente in termini di qualità di vita e dolore, ottenuti con le due tipologie di intervento mininvasivo, RVHR e LVHR.

Lo studio ha visto la partecipazione del Memorial Hermann Hospital System e del Lyndon Baines Johnson General Hospital (Houston, Texas, USA), ed è stato realizzato seguendo le linee guida CONSORT. Sono stati inclusi nello studio pazienti maggiorenni, ricoverati per intervento mini-invasivo di riparazione di ernia addominale con dimensione < 12 cm, senza storia pregressa di chirurgia addominale o infezioni attive. Per ogni soggetto sono state raccolti i dati clinici preoperatori, l'anamnesi e tutte le informazioni riguardanti eventuali aspettative prima dell'intervento e dopo un mese da esso, tramite un questionario con 12 domande relative alla qualità della vita, compresa l'attività fisica e sociale, ed il benessere psicologico. È stata anche definita una scala relativa al dolore avvertito dal paziente, fissando la minima differenza clinicamente rilevante pari ad 1.

Allo studio hanno partecipato solo chirurghi con ampia esperienza in chirurgia mininvasiva dell'ernia e i tre chirurghi partecipanti hanno eseguito sia RVHR che LVHR. Nonostante la loro precedente esperienza, prima dell'inizio dello studio, hanno completato un periodo di pratica rappresentato da almeno 50 interventi, per ogni centro coinvolto, per ottimizzato il flusso di lavoro e per ridurre al minimo variabili associati ad un effetto "curva di apprendimento".

Gli interventi sono stati eseguiti utilizzando tecniche convenzionali, raccomandate da società chirurgiche e che comprendevano, in entrambi i casi, l'ingresso dal quadrante superiore, destro o sinistro con un optical trocar, un pneumoperitoneo creato insufflando in addome CO₂ a 10~15 mmHg, il posizionamento di due trocar aggiuntivi sotto visualizzazione diretta, dissezione delle aderenze di tutta la parete addominale anteriore, inserimento della maglia attraverso una porta da 12 mm, uso di una rete in polipropilene con idrogel a media densità, di dimensione selezionata per fornire almeno 5 cm di sovrapposizione su tutti i lati e posizionamento intraperitoneale della rete. La procedura RVHR è stata eseguita utilizzando tre porte di 8-12 mm poste lungo l'addome laterale, tutte le aderenze sono state rimosse con forbici e pinze robotiche, la rete è stata fissata con sutura riassorbibile in polidiossanone e tutti gli ingressi sono state chiusi con suture in Poliglactyn 910. La LVHR è stata eseguita utilizzando tre ingressi da 5-12 mm, tutte le aderenze sono state rimosse con forbici

laparoscopiche, il difetto fasciale è stato chiuso con suture in 0-polidiossane e la rete è stata fissata con suture transfasciali.

Tutti i pazienti sono stati contattati ad 1 mese dalla chirurgia ed esaminati in cieco, cioè da chirurghi diversi da quelli che avevano eseguito la procedura chirurgica; è stato eseguito un esame fisico standardizzato con enfasi sull'identificazione delle complicanze tra cui infezioni del sito chirurgico, sieromi, ematomi, deiscenza, recidiva. In presenza di dolore, rigonfiamento o massa palpabile della parete addominale, è stato eseguito un esame radiografico aggiuntivo. Ai pazienti è stato chiesto di completare il loro questionario di valutazione.

Come outcome primario dello studio è stato scelto il numero di giorni di degenza a 90 giorni dall'intervento inclusi la fase postoperatoria e di eventuale riammissione. Come endpoint secondari sono stati inclusi: permanenza in sala operatoria (intervallo tra incisione e chiusura), infezioni o altri eventi a livello del sito chirurgico, necessità di reintervento, complicazioni, visite al pronto soccorso, cambiamenti nella qualità di vita, presenza di dolore, costo per il sistema sanitario.

Su 175 pazienti eleggibili all'intervento, 124 sono stati randomizzati e 65 soggetti destinati a RVHR e 59 a LVHR. La maggior parte dei pazienti si sono rivelate essere donne ispaniche o afroamericane con indice di massa corporea maggiore di 30. I dati demografici di base dei pazienti e le caratteristiche della ernia addominale sono risultati simili tra i due gruppi, ad eccezione di piccole differenze riguardo i precedenti interventi chirurgici addominali, nel gruppo RVHR (88% vs 73%) e di ernie ricorrenti, nel gruppo LVHR (12% vs 25%).

Ad un mese dall'intervento, 123 (99%) pazienti sono stati valutati clinicamente. Un paziente sottoposto a LVHR non ricontattabile è stato escluso dall'analisi. Il chirurgo numero 1 ha eseguito 52 (42%) interventi (29 RVHR e 23 LVHR), il chirurgo numero 2, 50 interventi (40%) (24 RVHR e 26 LVHR), e il chirurgo numero 3 ha eseguito 22 (18%) interventi (12 RVHR e 10 LVHR). Lo studio è stato quindi stratificato per chirurgo, per garantire omogeneità nell'analisi dei dati.

Non sono emerse differenze nella durata di degenza tra i due gruppi. Tuttavia, la RVHR ha richiesto in media un tempo operatorio quasi doppio rispetto alla LVHR (141 vs 77 min; $P < 0,001$). Inoltre, due casi nel gruppo RVHR sono stati complicati da una enterotomia intraoperatoria involontaria (3% v 0% con la LVHR), incidenza che non è statisticamente significativa. A questo proposito gli autori hanno stimato che sarebbe necessario arruolare almeno 1720 pazienti per evidenziare una reale associazione tra questo evento e il tipo di intervento.

Nel complesso non è emerso alcun beneficio clinico o centrato sul paziente per la RVHR rispetto alla LVHR ma la RVHR ha richiesto maggiori costi per il sistema sanitario, senza considerare la spesa elevata per l'acquisizione della piattaforma robotica, stimata tra 0,5-2,5 milioni di dollari, e la relativa manutenzione, stimati tra 80.000-190.000 dollari per piattaforma all'anno.

Gli autori evidenziano tra i punti di forza dello studio, il basso rischio di bias, la generalizzabilità dei risultati visti gli ampi criteri di inclusione e l'inclusione di un periodo di training che ha garantito un flusso di lavoro ottimale e limitando gli effetti legati alla curva di apprendimento. Tra i limiti dello studio rilevano che il coinvolgimento di chirurghi esperti in chirurgia mininvasiva ha permesso il raggiungimento di questi risultati, aspetto non conseguibile con chirurghi meno esperti. Inoltre, tutti gli interventi hanno riguardato la cura di ernie di dimensioni medio-piccole con reti inserite in posizione intraperitoneale, approccio più comune per ernie addominali piccole e semplici. Gli Autori evidenziano che saranno necessari ulteriori studi per confrontare l'uso di reti alternative poiché il vantaggio della riparazione robotica deriva dalla facilità di posizionamento della rete in siti diversi, ad esempio preperitoneale, e su ernie di grandi dimensioni.

In conclusione, questo è il studio clinico randomizzato e controllato di analisi degli effetti di una chirurgia mininvasiva robotica rispetto a quella laparoscopica per ernia addominale che rileva nessuna differenza fra le due modalità d'intervento dopo 90 giorni del decorso postoperatorio, sia clinica che in termini di qualità di vita e di dolore per il paziente. Tuttavia, l'uso della chirurgia robotica ha quasi raddoppiato il tempo speso in sala operatoria e significativamente aumentato i costi per assistenza sanitaria. Come sottolineano gli Autori, l'introduzione della laparoscopia ha consentito di ridurre la dimensione delle incisioni, di migliorare la qualità di vita dei pazienti, di ridurre la degenza ospedaliera, migliorare i tempi di

recupero e ritorno all'attività lavorativa ma nelle prime fasi della sua adozione, ha causato complicanze importanti come enterotomie, lesioni del condotto biliare e gravi lesioni vascolari. La robotica diventerà probabilmente, il futuro della chirurgia, tuttavia la tecnologia attuale non sembra superiore alla tecnica chirurgica tradizionale da parte di un chirurgo laparoscopico esperto.

Nell'editoriale di accompagnamento all'articolo si osserva come dall'introduzione della chirurgia assistita da robot, si discute sui suoi costi e benefici rispetto alla chirurgia convenzionale. Per alcune procedure, in particolare la prostatectomia radicale, studi controllati randomizzati e revisioni sistematiche hanno dimostrato che si ottengono risultati migliori con la chirurgia robot-assistita. Lo studio oggetto del presente articolo è il primo trial multicentrico, condotto in cieco, randomizzato e controllato ed è quindi di grande portata ed interesse per i chirurghi e per i pazienti. Lo studio non ha mostrato differenze nell'outcome primario che era rappresentato dai giorni di degenza post-operatoria, né nel tasso di recidive o di reinterventi. Tuttavia, rispetto alla procedura laparoscopica, la procedura robotica ha richiesto quasi il doppio di tempo e il suo costo è risultato significativamente più elevato. Sebbene lo studio di Olavarria e colleghi non abbia mostrato vantaggi della riparazione robotica rispetto all'approccio laparoscopico, è troppo presto per trarre solide conclusioni ed è possibile che nel caso di interventi su ernie addominali di esenzione maggiore, l'approccio robotico possa risultare migliore e più efficace.

Gli Autori dello studio osservano che la robotica diventerà parte integrante della chirurgia del futuro ma che questa transizione dovrà essere attentamente monitorata, valutandone rigorosamente sia i rischi che i benefici. L'uso della chirurgia robotica è oggi controverso, i sostenitori si basano su esperienze aneddotiche e potrebbero essere influenzati dalle strategie di marketing. I critici sostengono che si sopravvalutano i suoi vantaggi e che gran parte della ricerca pubblicata a sostegno dell'uso del robot deriva da studi finanziati dall'industria robotica. Oltre al presente studio, la maggior parte degli studi randomizzati ha dimostrato che le attuali piattaforme robotizzate non forniscono alcun beneficio misurabile in ambito clinico o centrato sul paziente e aumentano i costi e la durata operatoria e sebbene esse abbiano un ruolo importante in altri interventi come le prostatectomie, al momento non sembrano convenienti per gli interventi correttivi di ernia addominale.

Parole chiave: chirurgia robotica, laparoscopia, ernia addominale

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

OA Olavarria, et al. Robotic versus laparoscopic ventral hernia repair: multicenter blinded randomized controlled trial. *BMJ*. 2020;370:m2457.

KK Jensen. Laparoscopic versus robot assisted repair of ventral hernia. *BMJ* 2020;370:m2480.

Infezioni associate a pacemaker e defibrillatori risterilizzati

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere

In Paesi con scarse risorse economiche l'accesso a dispositivi medici (DM) come pacemaker permanenti e defibrillatori cardiovertitori impiantabili (ICD) è particolarmente difficile. Da qualche decennio è stato introdotto il concetto di riutilizzo di questi dispositivi al fine di affrontare la disparità economica con i Paesi industrializzati. Questa strategia presuppone la raccolta di dispositivi post mortem (previa autorizzazione concessa dal paziente prima di morire o dai parenti più stretti a morte avvenuta), purché siano in buone condizioni e con un'adeguata durata residua della batteria. Nel 1983, al Montreal Heart Institute fu istituito un programma mirato all'invio a Paesi con risorse economiche limitate di pacemaker e ICD riciclati, dunque da risterilizzare. Nel 2003, è stato creato un registro prospettico di tracciabilità clinica di questi DM.

Il presente studio ha avuto lo scopo di determinare l'incidenza di infezioni contratte in seguito ad impianto primario di pacemaker o ICD nuovo oppure risterilizzato e riutilizzato, ed identificare possibili fattori associati all'infezione.

Sono stati analizzati tutti pazienti che hanno ricevuto un pacemaker o un ICD riutilizzato all'interno del programma del Montreal Heart Institute da gennaio 2003 a febbraio 2017. Ciascun soggetto è stato confrontato con tre pazienti riceventi un dispositivo nuovo (gruppo controllo) dallo stesso istituto, in riferimento a tipologia di DM dispositivo, età e sesso del paziente, numero di impulsi generati e data di impianto. I controlli sono stati identificati attraverso il database Paceart Optima (Medtronic) del Montreal Heart Institute. I soggetti di controllo sono stati accoppiati ai soggetti del registro in base allo stesso anno di impianto, sesso, tipo di dispositivo (pacemaker o ICD, con o senza terapia di risincronizzazione cardiaca) e numero di elettrocateri impiantati (1, 2 o 3). Tutte le informazioni di follow-up dei pazienti del registro e di quelli di controllo sono state raccolte retrospettivamente in ogni centro partecipante fino a novembre 2019 e trasmesse senza identificativi del paziente. I dati raccolti hanno incluso modifiche al dispositivo, data dell'ultima visita e dettagli relativi a infezioni e decessi (causati dal dispositivo o altro). Come outcome primario è stata scelta l'insorgenza di infezione o morte correlate al dispositivo nei 2 anni di follow-up. In base alle linee guida dell'American Heart Association, le infezioni sono state definite da caratteristiche quali lacerazione della cute, dovuta ad erosione del dispositivo infezione nella tasca chirurgica, sede del generatore, ed endocardite infettiva correlata al dispositivo. Invece la morte dei pazienti è stata definita attribuibile al dispositivo in caso di infezione, malfunzionamento (shock da conduzione inappropriata, fallimento del pacemaker e/o del defibrillatore), esaurimento prematuro della batteria. La morte non correlata al dispositivo è stata definita come rischio concorrenziale.

Dal momento che il programma di riutilizzo dei dispositivi cardiaci è stato avviato nel 1983, un totale di 13.984 pacemaker e ICD precedentemente utilizzati sono stati sottoposti a screening per l'idoneità. Considerato che 12.236 dispositivi sono stati scartati dallo studio poiché difettosi (con componenti danneggiate o longevità di batteria inferiore ai 5 anni) il restante 12,5% (1748 dispositivi) sono stati inviati a otto siti partecipanti tra Cuba, Repubblica Dominicana, Ecuador, Guatemala, Honduras e Messico per l'impianto primario. Da questi sono stati esclusi 398 pazienti poiché riceventi il dispositivo prima del 2003, anno dell'istituzione del registro, così come i 299 pazienti di Cuba e Ecuador che non soddisfacevano i criteri di ammissibilità. La popolazione oggetto di studio ha quindi compreso 1051 pazienti di Messico (378 pazienti [36,0%]), Repubblica Dominicana (295 [28,1%]), Guatemala (280 [26,6%]) e Honduras (98 [9,3%]). Questi pazienti sono stati poi abbinati a 3153 pazienti di controllo, con un rapporto di 1:3. L'età media dei pazienti con dispositivi riutilizzati era $63,2 \pm 18,5$ anni; il 43,6% erano donne. Complessivamente, l'85% ha ricevuto pacemaker e il 15% ha ricevuto ICD. L'impianto del dispositivo era stato disposto in caso di blocco atrioventricolare (687 pazienti [65,4%]), disfunzione del nodo del seno (134 [12,7%]), insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (98 [9,3%]), fibrillazione atriale lenta (66 [6,3%]), tachiaritmia ventricolare o arresto cardiaco rianimato (36 [3,4%]) e sincope (30 [2,9%]). Le principali aziende produttrici sono state Medtronic (61,7%), St. Jude Medical (36,7%) e Boston Scientific (1,6%). L'età dei 3153 pazienti controllo era simile a quella dei pazienti con dispositivi riutilizzati, infine i due gruppi sono stati accomunati da caratteristiche identiche rispetto al sesso, tipo di dispositivo impiantato, numero di conduzioni elettriche e anno di impianto. Il follow-up di 2 anni è stato completato su 1027 pazienti (97,7%) con dispositivi riciclati e su 3087 (97,9%) con quelli nuovi. Non si è verificato alcun decesso dovuto al dispositivo, quelli non correlati al dispositivo sono stati 42 su 1051 pazienti (4,0%) con dispositivi riutilizzati e in 124 su 3153 pazienti di controllo (3,9%). Si sono verificate 21 infezioni (2,0%) tra pazienti con dispositivi riutilizzati, con una mediana di 66 giorni dall'impianto, e 38 (1,2%) tra pazienti con dispositivi nuovi, con una mediana di 61 giorni dopo l'operazione. Il patogeno più comune è stato lo *Staphylococcus aureus* (in 13 pazienti [61,9%] con dispositivi riutilizzati e in 23 pazienti [60,5%] con nuovi dispositivi), seguito da *S. epidermidis* (3 [14,3%] e 9 [23,7%], rispettivamente). Altri agenti infettivi hanno incluso *Cutibacterium acnes* (1 e 3 pazienti, rispettivamente), *Pseudomonas aeruginosa* (0 e 2 infezioni), e altri o sconosciuti (4 e 1 infezioni). Una recente revisione sistematica ha identificato nove piccoli studi osservazionali (svolti in Nicaragua, Filippine, India,

Cina, Messico, Sudafrica, Romania) che coinvolgono il riutilizzo di dispositivi cardiaci e che riportano dati pubblicati tra 2009 e 2017. Si è evidenziato che nel 2,0% dei pazienti (15 su 757) con dispositivi riutilizzati e nell'1,8% dei pazienti (21 su 1145) che hanno ricevuto nuovi dispositivi, si sono verificate infezioni. Le informazioni sono, quindi, coerenti tra loro in quanto anche i tipi di agenti infettivi riscontrati hanno coinciso (*S. aureus* e *S. epidermidis*). Nonostante queste incoraggianti informazioni, esistono diverse questioni pratiche ed etiche da considerare nella definizione di programmi di riutilizzo dei dispositivi: questi devono essere rimossi prima della cremazione generando conflitti con le comuni pratiche di sepoltura. Quando i dispositivi vengono recuperati, l'84% viene memorizzato senza uno scopo previsto o vengono scartati come rifiuti sanitari. Eppure, nell'era attuale, più del 60% di pacemaker e oltre il 50% di ICD funziona normalmente, dopo essere stati rimossi del defunto, con una vita media di 7 anni. Inoltre, tutti i produttori di dispositivi etichettano i loro prodotti a seconda del solo uso singolo, così da renderne impossibile il reimpianto. In effetti, la FDA considera ancora il riutilizzo del pacemaker "una pratica discutibile". Infatti, sebbene il rischio sembri essere basso, la trasmissione di malattie infettive rimane un potenziale problema. Dall'altro lato comunque, il restrittivo clima regolamentare nei Paesi ad alto reddito né preclude né sanziona la donazione di dispositivi dopo la morte di una persona in regioni che non hanno alternative praticabili. Nella valutazione generale della questione, non vanno ritenute secondarie le possibili limitazioni di segnalazione da Paesi in cui sono stati eseguiti i re-impianti. Inoltre, dovrebbero essere considerate le diverse abitudini di vita a cui possono conseguire differenti risposte immunitarie. Infine, un ulteriore limite può derivare da protocolli più o meno rigorosi per la rigenerazione di questi dispositivi (recupero, pulizia, ispezione del dispositivo, decontaminazione e sterilizzazione).

In conclusione, il costo per un nuovo pacemaker è stato stimato da \$2.500 a \$8.000 e per un ICD da \$10.000 a \$18.000. Allo scopo di ottenere un accesso più ampio a questi dispositivi per i Paesi più poveri, sono emersi programmi di donazione di dispositivi riciclati. Il limite maggiore di questa strategia potrebbe essere però rappresentato dalla risterilizzazione e dalla comparsa di infezioni ad essa associate. Tuttavia, questo studio ha fatto emergere una bassa incidenza di infezioni (2,0% in 2 anni) tra più di 1000 pazienti con dispositivi riutilizzati in quattro Paesi, Repubblica Dominicana, Guatemala, Honduras e Messico. Inoltre, tale incidenza non è significativamente diversa dagli oltre 3000 pazienti con dispositivi nuovi rientrati nello stesso follow-up. Va comunque considerato che da uno studio più ampio potrebbero emergere differenze significative, dunque non è ancora possibile escludere definitivamente la possibilità di un rischio più elevato associato al riutilizzo di dispositivi cardiaci.

Parole chiave: pacemaker, defibrillatore impiantabile, infezioni

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Khairy T. F. Infections Associated with Resterilized Pacemakers and Defibrillators. *N Engl J Med.* (2020) 382:1823-31.

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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Era Gorica (Università di Pisa) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Giulia Valdiserra (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@segr.it; 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 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.
