

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Aspirina nel trattamento e nella prevenzione degli attacchi di emicrania

ASPIRIN IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF MIGRAINE HEADACHES: POSSIBLE ADDITIONAL CLINICAL OPTIONS FOR PRIMARY HEALTHCARE PROVIDERS

Biglione B, Gitin A, Gorelick PB, et al.

Am J Med, pubblicato on line il 9 novembre 2019

Introduzione

L'emicrania è tra i disturbi più comuni e potenzialmente debilitanti riscontrati dagli operatori sanitari. Un paziente su 10 in cure primarie presenta mal di testa, e 3 su 4 di questi hanno emicrania. Generalmente, l'emicrania si verifica in circa il 14% della popolazione generale, con una prevalenza più elevata nelle donne (18%) rispetto agli uomini (9%). Nelle donne, la prevalenza è più alta in età fertile.

Per il trattamento degli attacchi di emicrania acuta da lieve a moderata, i medici possono prescrivere farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), più comunemente ibuprofene. Per coloro che non ottengono un sollievo sintomatico, i triptani possono essere un'efficace terapia di seconda linea per attacchi da lievi a moderati, e un trattamento di prima linea per l'emicrania acuta da moderata a grave. Inoltre, sono stati proposti anche ergotamine, farmaci anti-nausea, oppioidi e glucocorticoidi. Nuovi prodotti biologici, come gli anticorpi monoclonali erenumab, fremanezumab e galcanezumab, sono stati recentemente introdotti sul mercato, ma ad un costo considerevole e i loro rapporti beneficio-rischio sono ancora in corso di valutazione in studi randomizzati. In questa revisione, sono raccolte e valutate le evidenze a supporto dell'uso di alte dosi di aspirina nel trattamento dell'emicrania acuta.

Aspirina ad alte dosi nel trattamento dell'emicrania acuta

In diversi studi randomizzati e nelle metanalisi, aspirina in dosi da 900 a 1200 mg è risultata significativamente più efficace del placebo e comparabile in termini di efficacia a 400 mg di ibuprofene e 50 mg di sumatriptan. Aspirina ha mostrato un'efficacia simile a 100 mg di sumatriptan, sebbene quest'ultimo fornisca un sollievo più rapido.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 374 soggetti affetti da emicrania acuta sono stati assegnati a 1000 mg di aspirina effervescente o placebo. L'aspirina ha mostrato benefici clinicamente importanti rispetto all'endpoint primario predefinito di riduzione della gravità del mal di testa da dolore grave o moderato a lieve o nessun dolore 2 ore dopo la somministrazione. In particolare, il 55% dei soggetti trattati con aspirina ha manifestato una riduzione della gravità

del mal di testa rispetto al 36,8% nel gruppo a placebo ($p < 0,001$). Sono stati riportati effetti avversi nell'8,3% dei soggetti assegnati ad aspirina rispetto al 2,9% dei soggetti che assumevano placebo. Questi effetti avversi, tuttavia, erano da lievi a moderati, senza effetti collaterali gastrointestinali o renali o sanguinamenti maggiori. Un altro studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo ha confrontato direttamente 3 strategie di trattamento versus placebo. In particolare, 312 soggetti sono stati assegnati in modo casuale a 1000 mg di aspirina effervescente o 50 mg di sumatriptan o 400 mg di ibuprofene o placebo. L'endpoint primario predefinito era la riduzione della gravità del mal di testa da dolore moderato o grave a lieve o assente. Aspirina è risultata significativamente più efficace del placebo ($p < 0,0001$) ma non era significativamente diversa da 400 mg di ibuprofene o 50 mg di sumatriptan. Per quanto riguarda gli effetti avversi, questi sono stati riportati dal 4,1% dei soggetti in aspirina rispetto al 5,7%, 6,6% e 4,5%, rispettivamente, dei soggetti in ibuprofene, sumatriptan e placebo. Un soggetto assegnato ad aspirina è incorso in una colica renale, ma questo è stato ritenuto un evento non correlato al farmaco. Al contrario, tuttavia, si è verificato un caso grave di ulcera duodenale perforata in un soggetto assegnato al gruppo di trattamento con ibuprofene ed è stato ritenuto un possibile evento avverso correlato al farmaco.

Rispetto ad altri farmaci prescritti per l'emicrania acuta, aspirina ad alte dosi ha un ulteriore vantaggio nel ridurre i sintomi frequentemente concomitanti di nausea, fotofobia e fonofobia. In uno studio randomizzato su 433 soggetti, 1000 mg di aspirina effervescente hanno prodotto benefici simili a 50 mg di sumatriptan, in particolare, il 43,8% dei pazienti assegnati ad aspirina e il 43,7% assegnato a sumatriptan hanno riportato una remissione completa di nausea, fotofobia e fonofobia entro 2 ore dopo la somministrazione. Entrambe queste percentuali erano significativamente più alte rispetto al 30,9% dei soggetti trattati con placebo che mostravano una remissione completa di questi sintomi ($p < 0,05$). Nelle analisi di efficacia sull'endpoint predefinito, aspirina ha ridotto significativamente la gravità dell'emicrania acuta rispetto al placebo, con il 49,3% dei soggetti trattati con aspirina che hanno riportato una riduzione della gravità del mal di testa da moderata o grave a lieve o nessun dolore, rispetto al 32,9% di soggetti trattati con placebo ($p < 0,05$). Aspirina ha mostrato un'efficacia simile a sumatriptan, nel cui gruppo il 48,8% dei pazienti ha manifestato una riduzione della gravità del mal di testa. Per quanto riguarda la sicurezza, il 4,7% dei soggetti trattati con aspirina ha riportato effetti avversi, rispetto al 6,7% dei soggetti trattati con sumatriptan e al 3,9% dei soggetti trattati con placebo. Alte dosi (100 mg) di sumatriptan hanno dimostrato efficacia nel trat-

tamento dell'emicrania acuta ma sono stati anche associati a frequenze più elevate di effetti avversi, inclusa la ricorrenza del mal di testa.

Metoclopramide, un antiemetico, è talvolta associato ad aspirina ad alto dosaggio per il trattamento dell'emicrania acuta e può aumentarne il beneficio sia nel trattamento del mal di testa sia nella riduzione dei sintomi associati. In uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, su 358 soggetti, 900 mg di aspirina più 10 mg di metoclopramide sono stati confrontati con 100 mg di sumatriptan e placebo. Per l'endpoint primario predefinito di riduzione della gravità del mal di testa da dolore grave o moderato a lieve o nessun dolore a 2 ore dall'assunzione, non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra la combinazione di aspirina e metoclopramide e sumatriptan ad alte dosi. Sumatriptan ad alte dosi ha fornito un sollievo più rapido del mal di testa rispetto ad aspirina più metoclopramide, ma è stato anche associato a frequenze più alte di recidive di mal di testa dopo 48 ore ed effetti avversi.

In una metanalisi di 13 studi randomizzati su 4222 partecipanti, 900 mg o 1000 mg di aspirina, con e senza 10 mg di metoclopramide, sono stati confrontati con placebo o con comparatori attivi, principalmente 50 mg o 100 mg di sumatriptan. L'endpoint primario predefinito era la riduzione del mal di testa o la remissione completa del dolore in vari intervalli di tempo. Aspirina ad alte dosi è risultata un trattamento efficace per il sollievo dell'emicrania acuta e per il sollievo dei sintomi associati all'emicrania di nausea e fotofobia. Inoltre, non c'erano differenze significative tra aspirina e 50 o 100 mg di sumatriptan. Per l'endpoint primario, aspirina ad alte dosi ha ridotto significativamente (-60%) il mal di testa dopo 1 ora rispetto a 50 mg di sumatriptan. Dopo 2 ore, tuttavia, 100 mg di sumatriptan hanno prodotto una riduzione significativa (-37%) rispetto ad aspirina ad alte dosi associata a metoclopramide. Per quanto riguarda gli effetti avversi, non vi sono state differenze significative tra coloro assegnati ad aspirina ad alte dosi, con o senza metoclopramide, e coloro assegnati a 50 mg di sumatriptan o placebo. I soggetti assegnati a 100 mg di sumatriptan, tuttavia, hanno manifestato un aumento statisticamente significativo del 34% degli effetti avversi correlati al farmaco rispetto a quelli assegnati ad aspirina più metoclopramide.

Gli operatori sanitari dovrebbero anche essere consapevoli del fatto che la *Food and Drug Administration* statunitense ha emesso un *black box* per metoclopramide se usata per periodi di tempo superiori a 12 settimane, a causa del rischio di sviluppare discinesia tardiva. Inoltre, per quanto riguarda gli effetti collaterali, l'evidenza randomizzata su aspirina è molto più rassicurante di quella dei tradizionali FANS non selettivi e degli inibitori selettivi della COX-2. Inoltre, i triptani possono avere conseguenze cardiovascolari avverse, che dovrebbero essere prese in considerazione al momento della prescrizione.

Conclusioni

La totalità delle evidenze, inclusi dati provenienti da studi randomizzati, suggerisce che aspirina ad alte dosi (da 900 a 1300 mg), somministrata all'inizio dei sintomi, è

un'opzione di trattamento efficace e sicura per l'emicrania acuta. Il profilo relativamente favorevole degli effetti collaterali e i costi estremamente bassi rispetto ad altre terapie farmacologiche su prescrizione possono fornire un'ulteriore opzione clinica per gli operatori sanitari nel trattamento dell'emicrania acuta e ricorrente.

Sistemi per l'identificazione di prescrizioni potenzialmente inappropriate ed esiti nei pazienti

COMPARING POTENTIALLY INAPPROPRIATE PRESCRIBING TOOLS AND THEIR ASSOCIATION WITH PATIENT OUTCOMES

Moriarty F, Bennett K, Kenny RA, et al.

J Am Geriatr Soc, pubblicato on line l'1 novembre 2019

Introduzione

La prescrizione potenzialmente inappropriata (*Potentially Inappropriate Prescribing*, PIP) tra gli anziani è diventata un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo e si ritiene che abbia un significativo impatto negativo sia clinico che economico. Una PIP può essere la prescrizione di un farmaco senza un'indicazione clinica, o di un farmaco indicato ma per cui i rischi superano i benefici o per cui esiste un'alternativa più sicura. Può includere anche l'omissione di un farmaco clinicamente indicato. Le persone anziane sono particolarmente a rischio di effetti avversi da prescrizione subottimale, a causa di cambiamenti fisiologici dovuti all'invecchiamento e alla probabilità di avere più malattie e farmaci, predisponendoli quindi ad interazioni farmacologiche.

La PIP viene valutata più frequentemente utilizzando misure o criteri di processo espliciti. I criteri espliciti valutano se la prescrizione è conforme a standard accettati e può essere applicata in assenza di giudizio clinico. Di solito sono sviluppati a partire da revisioni pubblicate, opinioni di esperti e tecniche di consenso o *Delphi*. I farmaci da evitare elencati nei criteri di Beers dell'*American Geriatrics Society (AGS)* sono la misura esplicita di processo di PIP più frequentemente utilizzata e validata. I criteri di Beers sono stati sviluppati negli Stati Uniti nel 1991 e aggiornati nel 1997, 2003, 2012, 2015 e 2019. A questi è seguito un numero significativo di misure modificate o nuove, tra cui i criteri *Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP)* e *Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment (START)*, gli *Assessing Care of Vulnerable Elders (ACOVE)* e misure specifiche per Paese. Tutti questi sono stati ampiamente utilizzati nella ricerca, sia per valutare la prevalenza di PIP e la loro relazione con outcome economici e clinici, che come misura di esito per interventi volti a migliorare la pratica prescrittiva.

La scelta della misura di PIP negli studi è solitamente arbitraria e spesso non viene fornita alcuna motivazione alla base della scelta. A volte vengono utilizzate misure specifiche per Paese (cioè adattate localmente, sulla base dei farmaci comunemente o non comunemente usati). Tuttavia, idealmente, le misure di PIP dovrebbero essere generalizzabili e comparabili tra Paesi. Diversi studi hanno utilizzato più misure di PIP, anche se l'accordo tra queste misure è stato raramente valutato in modo formale. Inoltre, pochi studi hanno effettuato confronti in termini di validità predittiva o associazione con esiti avversi.

Molte delle misure esplicithe di PIP incorporano una vasta gamma di criteri e un'analisi comparativa può aiutare a

identificare classi di farmaci inappropriate o criteri associati ad effetti avversi sulla salute che possono essere applicati nella pratica clinica. Perciò, l'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la concordanza di diverse misure esplicite di PIP (relative sia agli errori di over- o mis-prescrizione che di under-prescrizione od omissione) e di confrontare la loro relazione con gli outcome riportati dai pazienti tra persone anziane residenti in Irlanda.

Metodi

È stato condotto uno studio di coorte prospettico su partecipanti della coorte *The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA)*. L'esposizione a PIP è stata valutata separatamente sia per le prescrizioni fatte non appropriate che per quelle omesse, utilizzando un sottoinsieme degli indicatori applicabili (criteri di Beers 2012, STOPP versione 1 e ACOVE versione 3 nel primo caso e START versione 1 e ACOVE versione 3 nel secondo caso). Le informazioni erano disponibili per applicare il 69% dei criteri STOPP (45/65), l'81% dei criteri di Beers (42/52) e il 77% degli indicatori ACOVE (17/22) relativi a medicinali inappropriate, mentre il 68% dei criteri START (15/22) e il 34% degli indicatori ACOVE (21/65) relativi alla prescrizione di medicinali indicati. La loro concordanza è stata valutata tramite statistiche κ ed è stata utilizzata la regressione multivariata per determinare le relazioni con le visite al pronto soccorso, le visite dal medico di medicina generale (MMG), la qualità della vita e il declino funzionale (maggiore assistenza necessaria per le attività di vita quotidiana).

Risultati

In totale, sono stati inclusi in questa analisi 1753 partecipanti TILDA di età pari o superiore a 65 anni. La loro età media era di 76 anni (intervallo interquartile 72-80 anni) e il 54,4% era di sesso femminile. Una maggioranza sostanziale (79,7%) riferiva multimorbilità (≥ 2 condizioni croniche diagnosticate dal medico) e i partecipanti assumevano una mediana di 6 farmaci (intervallo interquartile 4-9).

Per i farmaci potenzialmente inappropriate, la prevalenza di criteri relativi a benzodiazepine, anticolinergici, antidepressivi triciclici e coxib/FANS con ipertensione è apparsa più alta nel gruppo con due o più indicatori ACOVE rispetto a quello con due o più STOPP e a quello con due o più criteri di Beers. La prevalenza dell'uso di PPI a dose massima a lungo termine è risultata inferiore nel gruppo con due o più criteri di Beers rispetto ai gruppi con due o più criteri ACOVE o STOPP. La prevalenza di prescrizioni omesse relative a statine, antiaritmici e broncodilatatori per inalazione è risultata inferiore nel gruppo con due o più omissioni ACOVE rispetto al gruppo con due o più omissioni START.

Considerando una esposizione binaria a PIP, le statistiche κ erano 0,28 (IC al 95% 0,24-0,32) per STOPP vs criteri di Beers e 0,22 (0,19-0,26) vs indicatori ACOVE (concordanza lieve), mentre la concordanza era moderata per criteri di Beers vs ACOVE ($\kappa=0,43$; 0,39-0,48). C'era una concordanza lieve tra gli indicatori START e ACOVE (statistica $\kappa=0,34$; 0,31-0,38), e gli indicatori

ACOVE hanno identificato una percentuale maggiore di partecipanti come esposti. La statistica κ per l'esposizione binaria a PIP era 0,51 (0,47-0,55) per gli indicatori START e ACOVE, indicando una concordanza moderata. Confrontando le misure di farmaci inappropriati, tutte e tre (criteri di Beers, STOPP e ACOVE) hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa con un aumento del tasso di visite dei MMG. Solo l'esposizione a due o più indicatori ACOVE era associata a una riduzione della qualità della vita (differenza media aggiustata -1,68; da -3,06 a -0,30) e solo due o più criteri di Beers erano associati a un declino funzionale (*odd ratio* [OR] aggiustato 2,27; 1,47-3,52). Per le misure di omissione di farmaci, la probabilità di declino funzionale aumentava con due o più criteri START (OR aggiustato 2,04; 1,24-3,35) o due o più indicatori ACOVE (OR aggiustato 1,89; 1,21 -2,96). Solo due o più indicatori ACOVE erano associati ad un aumento delle visite dal MMG (tasso di incidenza aggiustato 1,13; 1,04-1,24).

Conclusioni

Questo studio ha evidenziato una concordanza lieve-moderata tra le diverse misure di PIP applicate a una coorte di anziani. In generale, c'era un maggiore accordo tra le misure relative a omissioni inadeguate di farmaci (gli indicatori START e ACOVE) rispetto alle misure relative alla prescrizione di farmaci inappropriati (STOPP, criteri di Beers e ACOVE). Inoltre, l'associazione tra PIP ed esiti differiva a seconda della misura di PIP utilizzata per definire l'esposizione. Tutte le misure di farmaci inappropriati erano associate a un aumento del tasso di visite dal MMG, mentre solo i criteri di Beers erano associati al declino funzionale e solo gli indicatori STOPP erano significativamente associati a visite al pronto soccorso. Al contrario, le omissioni erano più comunemente associate a una riduzione della qualità della vita e al declino funzionale e meno all'aumento dell'uso di servizi sanitari. Nessuna singola misura di PIP sembra essere superiore all'altra e, pertanto, la scelta di come misurare la PIP nella ricerca o nella pratica clinica dovrebbe essere considerata alla luce delle circostanze e dei requisiti di ciascun singolo caso. Una revisione sistematica attualmente in corso su tutti gli indicatori espliciti di PIP individuali per paziente fornirà una banca completa degli indicatori esistenti e ciò potrebbe ridurre la necessità di scegliere una singola misura di PIP da utilizzare nella pratica clinica o nella ricerca. Lo sviluppo e la condivisione di standard comuni per rendere operativi gli indicatori nelle cartelle cliniche elettroniche potrà anche migliorare la comparabilità e la coerenza dei risultati di diversi team o contesti di ricerca.