

Elena Tragni, Manuela Casula

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

## Farmacovigilanza in pediatria

Star K, Edwards IR  
**Pharmacovigilance for children's sake**  
*Drug Saf 2014; 37: 91-8*

### RIASSUNTO

#### Introduzione

La base delle conoscenze per i professionisti dell'ambito sanitario e i pazienti è costituita dalle informazioni farmacologiche e tossicologiche ricavabili, prima della commercializzazione, dagli studi clinici condotti su adulti selezionati e su popolazioni a rischio identificabile, in particolar modo gli anziani. L'insieme delle informazioni cresce una volta che il prodotto viene commercializzato e quindi viene usato da una popolazione sempre più vasta di adulti.

Tuttavia, la situazione è differente per i bambini. Esiste infatti una certa riluttanza a includere questi soggetti nei trial, in modo da non creare loro alcun tipo di sofferenza o disagio, ma esiste anche d'altra parte la necessità di considerarli non solo come un sottogruppo, ma piuttosto come soggetti verso cui utilizzare un approccio differenziato nel valutare i benefici e i rischi di un farmaco. Questo è richiesto non solo per tener conto degli importanti cambiamenti che avvengono con il variare dell'età, dalla nascita fino all'età adulta, ma anche per la necessità di ottenere un consenso per gli studi clinici e i trattamenti nei bambini non appena essi diventano consapevoli, argomento peraltro controverso. Dall'altra parte, le difficoltà di condurre studi clinici di questo tipo (e in particolar modo quando la sicurezza è il punto centrale) sono anche quelle di creare modelli computerizzati dei dati fisiologici, farmacologici e tossicologici nei quali l'età risulti particolarmente rilevante. Qualunque sia l'approccio considerato, sono a disposizione meno dati clinici per stabilire il rischio e il beneficio nelle fasce d'età pediatrica rispetto all'adulto. È quindi importante ottimizzare l'utilizzo di un approccio farmacologico nei bambini che tenga conto del profilo di rischio della terapia.

Di seguito, verranno considerati i principali problemi che complicano la valutazione della sicurezza di un medicinale per uso pediatrico e verranno forniti consigli per costruire un bagaglio di conoscenze nell'ambito della farmacovigilanza pediatrica in modo da minimizzare i possibili danni per il paziente.

#### Il farmaco

I bambini - soprattutto i più piccoli - sono spesso esclusi dagli studi clinici pre-marketing a meno che non si tratti di un farmaco sviluppato proprio per questa popolazione, limitando l'accesso a informazioni, specifiche per l'età,

su dosi raccomandate, efficacia e rischio. Tuttavia quando la terapia è necessaria non può essere negata e, quindi, i medicinali vengono usati nonostante la mancanza di una documentazione regolatoria a supporto. Secondo una recente revisione di studi pediatrici, l'uso off-label varia tra il 18 e il 65% delle prescrizioni ospedaliere e tra l'11 e il 31% nell'assistenza primaria. L'uso off-label in pediatria aumenta il rischio di reazioni avverse da farmaco; infatti, se il medicinale è stato primariamente designato per essere usato nell'adulto, potrebbero mancare formulazioni adatte all'età pediatrica. I bambini hanno necessità differenti in base alla fase di sviluppo. Le compresse spesso non possono essere somministrate intere ad un bambino e l'uso delle forme rettali per i bambini piccoli sono considerate inaccettabili per bambini più grandi. Il sapore di una formulazione liquida può non essere gradito ai bambini e deve essere mascherato. È necessario che vengano aggiunte alle formulazioni, specialmente quelle liquide maggiormente usate nei bambini, eccipienti, quali solventi, aromatizzanti, coloranti e conservanti. Tuttavia, qualche eccipiente si è dimostrato pericoloso nei bambini, specialmente i più piccoli. Il glicole dietilenico nelle preparazioni pediatriche è stato causa di una serie di fatalità infantili, più volte nella storia - prima negli Stati Uniti nel 1937 e più tardi in altri Paesi in via di sviluppo, come in Nigeria nel 2008. Sono stati fatti molti progressi nello sviluppo di forme di dosaggio solide più accettate anche nei bambini, come le compresse che si sciolgono in bocca, le oro-dispersibili, le compresse masticabili, i granuli, le polveri e polveri da mescolare ad alimenti o a bevande. In assenza di formulazioni adatte, le compresse vengono frantumate e miscelate a liquidi o alimenti, a meno che siano disponibili preparazioni estemporanee preparate dal farmacista per il singolo paziente, nonostante la mancanza di evidenze per quanto riguarda efficacia, tollerabilità e stabilità.

#### Il bambino

Il bambino, soggetto in continuo sviluppo, genera molte domande nel personale sanitario in merito a come aggiustare le dosi, l'intervallo tra di esse e come scegliere le formulazioni più adatte al singolo individuo in modo da ottenere la massimizzazione del beneficio e la riduzione del rischio. I bambini non sono solamente diversi dagli adulti ma differiscono moltissimo anche all'interno della loro stessa fascia d'età. Un neonato prematuro può pesare 0,5 kg e un teenager più di 100 kg. La crescita durante l'infanzia è evidente dal punto di vista fisico ma non è così ovvia quando si parla di sviluppo funzionale degli organi importanti per l'assorbimento dei farmaci, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione.

I neonati e i bambini hanno meno proteine che legano i farmaci e con una affinità ridotta, il che influenza il volume di distribuzione dei medicinali così come lo farà successivamente il rapporto tra massa magra e massa grassa. L'attività degli enzimi epatici è bassa nei neonati prematuri portando ad un aumento dell'emivita dei farmaci. Il cloramfenicolo, per esempio, può causare la sindrome del bambino grigio con collasso cardiovascolare se non viene somministrato a basse dosi. Alla nascita, l'attività degli enzimi epatici inizia a crescere fino a superare quella degli adulti in alcune fasi dell'infanzia. L'aumento della clearance plasmatica può risultare in un ridotto effetto terapeutico dei farmaci, se non somministrati alle giuste dosi e intervalli. La funzione renale non è completamente sviluppata fino al raggiungimento del primo anno di età, fattore che deve essere considerato quando si somministrano farmaci eliminati per via renale. La pelle di un neonato è sottile e molto idratata, permettendo quindi un miglior assorbimento di farmaci per via cutanea rispetto agli adulti. Inoltre, neonati e bambini hanno un differente rapporto area superficiale totale/massa corporea. Questo risulta in aree cutanee più piccole esposte a medicinali che possono causare effetti tossici come i corticosteroidi topici o esaclorofene.

Gli enzimi epatici variano considerevolmente durante la pubertà. Durante questo periodo dello sviluppo, molti farmaci che vengono usati per patologie croniche, come la depressione e l'epilessia, sono eliminati mediante metabolismo epatico: le dosi usate prima della pubertà potrebbero diventare troppo alte o troppo basse in pazienti in età puberale portando a tossicità o a mancanza di effetto.

### La diagnosi di ADR

Il riconoscimento di reazioni avverse da farmaco (ADR) emergenti è il processo più difficoltoso nei bambini e richiede alcune considerazioni. I bambini più piccoli hanno mezzi più limitati per comunicare il proprio disagio. Quindi il bambino dipenderà da coloro che se ne prendono cura e dalla loro capacità di riconoscere cambiamenti nella pelle, nel comportamento, un pianto inconsolabile, sonnolenza o insonnia. Nell'ambito delle cure primarie dove è probabile che colui che si prende cura del bambino sia il genitore, è necessario dare chiare indicazioni su come monitorare il bambino in seguito all'uso di un farmaco in modo che qualunque reazione avversa sia riconosciuta, trattata e riportata. La difficoltà di individuare le ADR in comunità può essere parte del motivo per cui le segnalazioni sono così basse e quindi l'incidenza nota. La conoscenza delle ADR in relazione alle malattie o ai comportamenti specifici per una certa età sono limitate, ostacolando il loro riconoscimento. Un medico potrebbe non associare una tendenza al suicidio in un teenager a una medicina o una eccessiva sonnolenza a un vaccino. Se questi avvenimenti venissero segnalati come sospette reazioni avverse da farmaco, l'evento potrebbe essere giudicato come causato dalle caratteristiche dell'età. Gli adolescenti con malattie croniche come

l'asma e il diabete mellito possono talvolta presentare un comportamento di rifiuto che porta allo scarso controllo della patologia, situazione di cui può essere incolpato il farmaco. Al contrario, un comportamento irrazionale e quasi suicida che potrebbe essere dovuto al farmaco è talvolta visto come atteggiamento da "teenager difficile". La limitata capacità verbale di un bambino porta a non essere sicuri che la medicina abbia avuto effetto e se il dolore sia stato alleviato o meno. La mancanza di un effetto potrebbe passare inosservata. Dall'altra parte, i sintomi derivanti dalla mancanza dell'effetto potrebbero essere scambiati con reazioni avverse al farmaco.

### Farmacovigilanza: la legislazione e la segnalazione

Negli ultimi anni sono state intraprese iniziative incoraggianti per migliorare la sicurezza dei farmaci nei bambini. È stata redatta una pubblicazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) chiamata "*Promoting safety of medicines in children*" con la collaborazione di numerosi esperti mondiali sulla farmacovigilanza. L'OMS sta portando avanti varie iniziative per promuovere la ricerca, migliorare le formulazioni pediatriche, impostare un network regolatorio e produrre una lista di medicinali essenziali per bambini.

L'agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha stilato linee guida per la farmacovigilanza dei medicinali usati nei bambini che chiariscono la necessità di includere nel piano di gestione del rischio alcuni punti specifici per la pediatria.

Le Autorità regolatorie negli Stati Uniti e in Europa hanno lavorato per aumentare il numero degli studi clinici nella popolazione pediatrica premiando le aziende farmaceutiche con brevetti prolungati nel caso di conduzione di studi clinici nella popolazione pediatrica.

Le segnalazioni spontanee sono importanti per l'area pediatrica. Per le ADR rare, i casi pubblicati in letteratura possono essere importanti fonti di informazione per i medici. L'aggiunta di segnalazioni di alta qualità riassunte in un modo comprensibile per i professionisti sanitari potrebbe in qualche modo riempire alcuni vuoti. Nella farmacovigilanza riguardante i bambini, è di cruciale importanza che nei report sia specificata l'età. Segnalazioni prive di questa informazione andranno perse durante gli screening dei database usando come criterio l'età e nel caso di indagini aventi come criterio di classificazione l'età.

La natura generica delle segnalazioni spontanee può portare a informazioni insufficienti relative a un determinato argomento, e ciò significa che potrebbero mancare alcuni importanti fattori relativi all'età, eventuali cause dell'evento. Un'altra informazione importante in un report pediatrico è il peso; le informazioni su questa caratteristica sono cruciali per determinare per esempio quanto è prematuro un neonato. L'altezza, insieme al peso, è importante per stabilire se la dose registrata nel report è al di fuori dei limiti.

Alcuni campi liberi nel report danno l'opportunità al segnalatore di includere altre informazioni importanti sul

caso che non sarebbero comprese nei campi standard del report. Tuttavia, questi campi liberi spesso non possono essere condivisi con altri Paesi a causa della privacy. In queste situazioni, il monitoraggio e la valutazione delle ADR nei bambini a livello internazionale risulterebbero compromesse.

È necessario, durante la valutazione di un report individuale o di una serie di casi, tenere presente alcune caratteristiche correlate all'età, come la maturità fisiologica e psicologica o i comportamenti. È inoltre necessario considerare che ADR precedentemente registrate potrebbero essere meno note nella popolazione infantile e dovrebbero quindi essere oggetto di informazioni mirate. Non valutare attentamente alcune segnalazioni di ADR note, senza considerare a quale gruppo di pazienti si riferiscono, potrebbe comportare una perdita di informazioni. Nei report, in particolar modo per i bambini, si deve anche tenere presente se la formulazione o un qualunque eccipiente possa aver avuto influenza sull'insorgenza del danno riportato.

### Conclusioni

Il rischio per un paziente può essere causato da un meccanismo diretto di un principio attivo, dalla vulnerabilità specifica del paziente o da un uso non ottimale del medicinale.

Le problematiche revisionate nel presente lavoro sottolineano che i farmaci e la loro sicurezza in ambito pediatrico sono governate da caratteristiche specifiche per le singole fasce d'età.

È dunque necessario lo sviluppo di nuovi principi attivi e di sistemi per il loro uso nella pratica clinica, ponendo particolare attenzione alle esigenze delle differenti fasce d'età.

La formulazione e il packaging potrebbero essere utili nel prevenire alcuni problemi: la regolamentazione e l'innovazione in questa area dovrebbero quindi continuare. Questo pone le Autorità regolatorie e le industrie nella posizione di dover comprendere, nelle informazioni relative al prodotto, raccomandazioni sull'aggiustamento delle dosi in base a età, peso e sviluppo degli organi.

La Farmacovigilanza ha bisogno di ampliare i suoi obiettivi ben oltre la semplice acquisizione di nuove associazioni tra farmaci ed eventi, e di promuovere un'attenta raccolta delle caratteristiche del paziente e delle circostanze relative alla reazione avversa segnalata, per fornire informazioni essenziali che aiuteranno a prevenire ulteriori pericoli per i bambini.

## FARMACI ANTIPERTENSIVI ED EVENTI CARDIOVASCOLARI IN ANZIANI CON MULTIMORBILITÀ

Tinetti ME, Han L, McAvay GJ, et al.

**NTI-Hypertensive medications and cardiovascular events in older adults with multiple chronic conditions**  
*PLoS ONE 2014; 9: e90733*

### RIASSUNTO

#### Introduzione

Le evidenze da studi clinici controllati randomizzati (RCT) dimostrano l'effetto benefico del trattamento dei fattori di rischio cardiovascolari in adulti anche molto anziani con ipertensione. Una recente revisione Cochrane ha registrato una riduzione del rischio relativo del 28% con il trattamento dell'ipertensione negli anziani. La riduzione assoluta di eventi CV su una media di 4,5 anni era di 11-15 eventi per 100 partecipanti. C'era un modesto beneficio sulla mortalità totale, anche se non per le persone di età superiore agli 80 anni. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, i soggetti reclutati negli RCT sui farmaci antipertensivi non sono rappresentativi della popolazione più anziana che si riscontra nella pratica clinica; inoltre gli individui anziani con malattie croniche multiple possono sperimentare effetti diversi dei farmaci antipertensivi rispetto ai partecipanti ai RCT. Oltre l'80% degli anziani con ipertensione ricevono farmaci antipertensivi. La questione clinica relativa agli anziani, dunque, non è se avviare ma più spesso se c'è beneficio nel continuare la terapia antiipertensiva in tarda età. Lo scopo dello studio è stato quello di stimare l'associazione tra intensità della terapia con antipertensivi ed eventi cardiovascolari e mortalità in un campione rappresentativo della popolazione anziana.

#### Metodi

Il campione di studio includeva i partecipanti alla *Medicare Current Beneficiary Survey* (MCBS), iscritti nel periodo 2004-2007 e seguiti fino al 2010. I criteri di inclusione prevedevano al basale età superiore ai 70 anni e residenza in comunità; diagnosi ospedaliera o ambulatoriale per l'ipertensione durante il primo anno di iscrizione in MCBS; partecipazione al *fee-for-service Medicare*. I soggetti sono stati seguiti per un massimo di 3 anni: fino alla morte, all'iscrizione a un diverso programma Medicare o alla fine dello studio.

Le patologie croniche sono state accertate dai dati Medicare, ospedalieri, ambulatoriali e medici; è stata utilizzata la scala di comorbidità Elixhauser sulla base dei codici di patologia ICD-9. Tramite interviste al basale, sono stati ottenuti i dati socio-demografici, comportamentali e funzionali. La depressione era definita da una diagnosi di depressione o da depressione auto-riferita più da perdita di interesse. Il deterioramento cognitivo o la demenza erano ritenuti presenti in caso di diagnosi di demenza o disturbo cognitivo o da perdita di memo-

ria auto-riferita, oltre a difficoltà di concentrazione o di prendere decisioni che interferivano con le attività della vita quotidiana.

La prescrizione di farmaci è stata accertata da osservazione diretta durante le interviste. La dose giornaliera di ogni partecipante per ciascun farmaco antipertensivo ricevuto è stata convertita a dose giornaliera standardizzata, in base alle corrispondenti *defined daily dose* (DDD). L'intensità di esposizione giornaliera al farmaco antipertensivo per ciascun partecipante è stata ottenuta dividendo le DDD totali di tutti i farmaci antipertensivi per il numero di giorni di osservazione. È stato anche estrapolato il numero di classi di farmaci antipertensivi (0, 1, 2 e 3 o più) che ogni partecipante ha utilizzato. Gli outcome primari includevano eventi cardiovascolari (infarto miocardico, angina instabile, rivascolarizzazione cardiaca, ictus e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca) e mortalità totale.

### Risultati

L'età media dei partecipanti era di 80,2 ( $\pm 5,8$ ) anni; 3050 (61,5%) erano di sesso femminile. 697 partecipanti (14,1%) non erano trattati con farmaci antipertensivi, 2711 (54,6%) erano nel gruppo con farmaci antipertensivi ad intensità moderata e 1553 (31,3%) nel gruppo ad alta intensità. Tra i consumatori di antipertensivi, il 28,3% utilizzava una classe di farmaci, il 35,8% due e il 35,9% tre o più. La frequenza di utilizzo degli antipertensivi era del 56,6% per i bloccanti del sistema renina-angiotensina, del 54,2% per i diuretici, del 45,9% per i beta-bloccanti, del 34,2% per i bloccanti dei canali del calcio e del 7% per le altre classi di antipertensivi.

Durante i tre anni di follow-up, 1247 partecipanti (25,1%) hanno sperimentato eventi cardiovascolari; 407 partecipanti (8,2%) hanno subito eventi coronarici, mentre 270 (5,4%) hanno sperimentato ictus. In totale, 732 partecipanti (14,8%) hanno avuto almeno un ricovero per insufficienza cardiaca. Complessivamente, 837 partecipanti (16,9%) sono deceduti durante il follow-up. Di queste morti, 430 (51,4%) si sono verificate nei partecipanti che avevano riportato eventi cardiovascolari durante il follow-up.

Nella coorte, dopo aggiustamento per *propensity score* e altre covariate, né l'intensità moderata (*hazard ratio* aggiustato 1,08; IC 95% 0,89-1,32), né l'intensità alta (HR 1,16; 0,94-1,43) del trattamento con antipertensivi era associata con lo sviluppo di eventi cardiovascolari. L'*hazard ratio* di morte tra tutti i partecipanti era 0,79 (0,65-0,97) nel gruppo a moderata intensità e 0,72 (0,58-0,91) nel gruppo ad alta intensità, rispetto ai soggetti non trattati. Tra i partecipanti che avevano sviluppato eventi cardiovascolari, l'*hazard ratio* di morte era 0,65 (0,48-0,87) e 0,58 (0,42-0,80), rispettivamente, nei gruppi ad intensità moderata e alta. I risultati erano simili nella sottocoorte appaiata per *propensity score*.

Nelle analisi che hanno valutato il numero di classi di farmaci antipertensivi nella coorte totale, le persone che

ricevevano tre o più classi di antipertensivi avevano il 44% in più di probabilità di avere eventi cardiovascolari rispetto alle persone che non ricevevano antipertensivi; l'aumento del rischio corrispondente era del 38% nella sottocoorte appaiata per *propensity score*. Similmente a quanto osservato per l'intensità della terapia antipertensiva, la mortalità diminuiva all'aumentare del numero di classi di antipertensivi. Con l'eccezione di un rischio leggermente più elevato di eventi cardiovascolari con beta-bloccanti rispetto ad altri antipertensivi, non vi era alcuna differenza nella associazione tra classe di antipertensivi ed eventi cardiovascolari o mortalità.

### Discussione

In questa coorte nazionale rappresentativa della popolazione anziana, si è trovato che il trattamento antipertensivo era associato con una riduzione della mortalità, ma non degli eventi cardiovascolari. Diversi fattori potrebbero spiegare la mancanza di effetto degli antipertensivi sugli eventi CV riscontrata in questo studio osservazionale, diversamente dalle evidenze dei trial. I partecipanti potrebbero essere stati poco aderenti al loro regime antipertensivo; tuttavia, poiché l'intensità è stata misurata sulla base dei farmaci dispensati, cioè che i pazienti hanno ritirato in farmacia con la prescrizione medica, la non aderenza potrebbe non essere la spiegazione principale. Precedenti studi sugli anziani hanno evidenziato un più alto tasso di eventi cardiovascolari con più alti livelli di pressione arteriosa. Questo può essere un problema particolare per gli anziani con un maggior carico di malattie e disabilità, un gruppo incluso con numerosità più elevate in questo studio rispetto a quanto succede nei trial. Un'altra spiegazione è che gli individui a maggior rischio di eventi cardiovascolari hanno più probabilità di ricevere farmaci antipertensivi e questa analisi potrebbe non avere eliminato completamente il confondimento da indicazione (*indication bias*). Questa possibilità è suggerita dal maggior rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca tra gli utilizzatori di antipertensivi rispetto ai non utilizzatori. Questa osservazione può riflettere l'uso di antipertensivi per trattare l'insufficienza cardiaca piuttosto che una mancanza di effetto sulla prevenzione CV. Un'altra possibilità che deve essere considerata è che gli individui in questo studio fossero a maggior rischio per altri esiti di salute rispetto ai partecipanti degli studi clinici. Queste condizioni coesistenti e concorrenti possono limitare l'effetto del trattamento di una singola condizione come l'ipertensione: gli studi sugli anziani con più condizioni che non tengono conto dei rischi competitivi per altre comorbidità possono sovrastimare i benefici del trattamento di una patologia. Non è possibile escludere differenze tra gli utilizzatori di antipertensivi e i non utilizzatori come spiegazione per questi dati. Una combinazione dell'*indication bias* prima citato (individui ad alto rischio di eventi cardiovascolari sono trattati più aggressivamente) e di un *contra-indication bias* (persone più gravi possono avere meno probabilità di ricevere o tollerare antipertensivi rispetto agli

individui sani) potrebbe spiegare la mancanza di effetto degli antipertensivi osservata sugli eventi cardiovascolari nonostante l'effetto benefico sulla mortalità. Queste osservazioni richiedono ulteriori indagini, data la potenziale importanza clinica.

In questa analisi, il trattamento antipertensivo era associato a un tasso ridotto di mortalità totale. Anche se è ragionevole supporre che molti dei decessi in soggetti con eventi cardiovascolari fossero dovuti a cause CV, questa ipotesi è solo speculativa in quanto gli autori non avevano dati sulla causa della morte. Precedenti studi riportano risultati contrastanti riguardanti il rapporto tra il trattamento antipertensivo e la mortalità totale. Anche il trial HYVET ha osservato un beneficio sulla mortalità con il trattamento antipertensivo negli anziani; viceversa, la revisione Cochrane ha registrato un beneficio sulla mortalità totale per gli anziani con meno di 80 anni, ma non per i pazienti ultraottantenni; quest'ultimo risultato è stato replicato in un'altra metanalisi. Alcuni ricercatori hanno riscontrato un aumento della mortalità con un trattamento antipertensivo aggressivo. I risultati di questo studio non sono conclusivi, ma rivelano la possibilità che non tutti gli anziani ricevano beneficio cardiovascolare dal trattamento antipertensivo, come suggerito dagli RCT.

La determinazione del possibile impatto favorevole del trattamento di singole condizioni patologiche e la garanzia che i benefici superino i rischi è particolarmente importante per gli anziani con multimorbilità. Da un lato, i risultati di questo studio suggeriscono possibili vantaggi di sopravvivenza ottenibili dal trattamento antipertensivo. Dall'altro, vi sono evidenze più deboli di prevenzione CV rispetto a quelle osservate in campioni sani di anziani. Recenti studi riportano modeste evidenze di aumentato rischio di cadute e lesioni gravi da caduta, quali frattura dell'anca, con antipertensivi tra gli anziani, suggerendo che il trattamento antipertensivo non sia privo di eventi avversi.

I bias che affliggono gli studi osservazionali e l'inappropriatezza di estrapolare i risultati degli RCT condotti su anziani sani sostengono la necessità di un RCT *ad hoc* per determinare il rapporto rischio/beneficio della terapia antipertensiva in un campione clinicamente rappresentativo di anziani con malattie croniche multiple. Sebbene un tale studio sia costoso e impegnativo, le implicazioni cliniche sarebbero enormi.

In attesa dei risultati di ulteriori ricerche, non è possibile decretare un beneficio in tutti gli anziani. Il consenso degli esperti raccomanda che negli anziani con multimorbilità i benefici potenziali, nonché i possibili danni da antipertensivi, debbano essere valutati attentamente.

## PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI PER LE INFEZIONI DEL TRATTO RESPIRATORIO

Little P, Moore M, Kelly J, et al.

**Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial**  
*BMJ 2014; 348: g1606*

### RIASSUNTO

#### Introduzione

Le infezioni acute delle vie respiratorie sono le più comuni patologie acute gestite nell'ambito della medicina generale e il controllo dei sintomi è una preoccupazione rilevante nei pazienti adulti e nei genitori dei pazienti pediatrici. Le aspettative dei pazienti, e la percezione da parte dei professionisti sanitari di tali aspettative, contribuiscono a incentivare la prescrizione farmacologica, e l'uso di antibiotici in medicina di base è progressivamente in aumento. Questo rappresenta un fattore chiave per lo sviluppo di resistenze che potrebbero condurre all'impossibilità di curare adeguatamente gravi infezioni. L'approccio medico di ritardare la prescrizione (la cosiddetta "prescrizione ritardata") è consigliato in una guida internazionale e il *National Institute for Health and Care Excellence* attualmente suggerisce, per la gestione dei semplici mal di gola o altre infezioni respiratorie acute, di utilizzare una strategia che preveda o nessuna prescrizione di antibiotici o, appunto, una prescrizione di antibiotici ritardata. Le revisioni sistematiche su questa pratica, in cui al paziente si consiglia di attendere almeno l'evoluzione naturale della malattia prima di utilizzare la prescrizione, hanno concluso che essa rappresenta un modo efficace per ridurre l'uso di antibiotici, ma potrebbe tradursi in uno scarso controllo dei sintomi. C'è anche dibattito sul fatto che nessuna prescrizione di antibiotici sia meglio di una prescrizione ritardata, perché la prima comporta un uso di antibiotici leggermente inferiore.

Questo studio riporta i probabili effetti di diverse strategie prescrittive degli antibiotici sul controllo dei sintomi e sull'uso di questi farmaci, tenendo conto di suggerimenti terapeutici che comportino l'uso dei comuni analgesici e l'inalazione di vapori, che potrebbero influenzare il controllo dei sintomi.

#### Metodi

Questo studio era un trial pragmatico fattoriale in aperto su strategie di uso ritardato di antibiotici. Lo studio ha incluso pazienti di almeno 3 anni che hanno manifestato a un sanitario (medico di medicina generale o infermiere) una infezione del tratto respiratorio diagnosticata da un professionista della salute (raffreddore acuto, influenza, mal di gola, otite media, sinusite, laringotracheobronchite o infezione delle basse vie respiratorie). Gli operatori sanitari, principalmente medici

ma anche alcuni infermieri, decidevano, in accordo con i pazienti, se era necessario un trattamento immediato con antibiotici. Se gli antibiotici non erano necessari, i pazienti venivano randomizzati ad uno dei quattro gruppi di prescrizione ritardata: 1) *patient led* (al paziente venivano consegnati gli antibiotici e gli veniva chiesto di aspettare ad usarli); 2) *post-dating* (al paziente veniva consegnata una prescrizione postdatata di antibiotici); 3) *collection* (al paziente veniva chiesto di aspettare, ma gli era consentito il ritiro degli antibiotici prescritti); 4) *recontact/phone* (al paziente veniva chiesto di contattare/telefonare per richiedere gli antibiotici al medico o all'infermiere). Ogni gruppo è stato randomizzato ulteriormente in sottogruppi in base a regimi antipiretici (ibuprofene, paracetamolo o entrambi), dosaggio di antipiretici regolare vs al bisogno e consiglio di inalazione di vapori vs nessun consiglio. Durante lo studio è emerso chiaramente da revisioni sistematiche che la prescrizione ritardata poteva comportare un uso di antibiotici superiore alla non prescrizione; di conseguenza, è stato aggiunto un gruppo senza prescrizione per facilitare l'interpretazione dell'effetto della prescrizione ritardata rispetto alle strategie alternative.

L'outcome primario era la gravità dei sintomi misurata alla fine di ogni giorno durante i giorni 2 e 4 tramite un diario di due settimane (i giorni 2 e 4 corrispondono a quando i sintomi di tutte le infezioni respiratorie sono peggiori). Il diario veniva completato dai pazienti fino a quando i sintomi tornavano alla normalità. I sintomi includevano sensazione di malessere generale, disturbi del sonno, febbre, interferenza con le normali attività, mal di gola, tosse, respiro corto, dolore facciale o dei seni paranasali, mal d'orecchi e naso che cola o respiro bloccato. La risoluzione dei sintomi era un risultato secondario poiché la durata può variare a seconda del tipo di infezione respiratoria.

### Risultati

In totale, 889 pazienti sono stati reclutati tra il 3 marzo 2010 e il 28 marzo 2012 da 53 operatori sanitari in 25 ambulatori. Di questi pazienti, 333 (37%) hanno ricevuto una prescrizione immediata di antibiotici e 556 (63%) sono stati randomizzati. I soggetti con prescrizione immediata avevano sintomi leggermente più severi al basale, più spesso erano affetti da infezioni del tratto respiratorio inferiore e più raramente da infezioni del tratto respiratorio superiore. Tuttavia, l'aggiustamento per queste caratteristiche non alterava i confronti con la prescrizione ritardata o nessuna prescrizione.

Le caratteristiche basali erano simili in tutti i gruppi randomizzati. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un mese; successivamente è stato condotto un ulteriore follow-up di 0,84 anni in media, simile in tutti i gruppi. Per la gravità dei sintomi, non vi erano evidenze di una interazione significativa tra la strategia di prescrizione e l'uso di analgesici, né con il dosaggio, né con i consigli di inalazione. Non vi erano neppure evidenze che l'effetto delle diverse strategie prescrittive differisse dopo l'inclu-

sione del braccio senza prescrizione, sia per gravità dei sintomi che per uso di antibiotici.

Nei gruppi randomizzati (senza prescrizione e strategie di prescrizione ritardata), non vi era alcun effetto significativo della strategia sulla gravità dei sintomi ( $\chi^2$  2,61; p 0,625) o sulla loro durata ( $\chi^2$  4,29; p 0,368), e piccole differenze nel controllo della temperatura ( $\chi^2$  10,37; p 0,035). L'uso di antibiotici non differiva significativamente tra le strategie ( $\chi^2$  4,96; p 0,292): l'uso minore (26%, 26/99) era riportato nel braccio senza prescrizione e una media del 37% (134/367) tra i bracci di prescrizione ritardata (dal 33% per *collection* al 39% per *patient led*). La fiducia nell'efficacia degli antibiotici era forte, ma non significativamente diversa tra i gruppi ( $\chi^2$  1,62; p 0,805). Sono stati segnalati livelli elevati di soddisfazione per il braccio *patient led* e *collection*, anche se la dimensione del campione limitata per questo dato non ha determinato differenze significative ( $\chi^2$  2,38; p 0,667). I consulti dal medico nel mese successivo erano simili ( $\chi^2$  2,97; p 0,563) e non erano significativamente differenti dopo il primo mese ( $\chi^2$  4,11; p 0,391).

Considerando anche il gruppo con prescrizione immediata (non randomizzato), non vi era alcun effetto significativo della strategia di prescrizione di antibiotici sulla gravità dei sintomi ( $\chi^2$  4,05; p 0,543), sulla durata ( $\chi^2$  4,94; p 0,424) o sul controllo della temperatura ( $\chi^2$  7,66; p 0,176). L'uso di antibiotici differiva in modo significativo, con il 97% (270/278) dei pazienti che riportavano di utilizzare i farmaci nel braccio di trattamento immediato, e più pazienti ritenevano gli antibiotici molto efficaci (93%, 168/180; p<0,01), nonostante un effetto nullo degli antibiotici immediati sul controllo dei sintomi o sulla durata.

Le complicazioni erano leggermente più comuni nel gruppo senza prescrizione (3/122, 2,5%) rispetto ai gruppi con prescrizione ritardata (in media 6/432, 1,4%) e simili al gruppo con prescrizione immediata (8/326, 2,5%). All'analisi multivariata, controllando per sintomi, abitudine al fumo e gruppo diagnostico, c'erano meno complicazioni nei gruppi con prescrizione ritardata o immediata, ma questa differenza non era significativa (*risk ratio* aggiustato 0,56; IC 95% 0,13-2,37 e 0,66; 0,15-2,88).

### Discussione

A conoscenza degli autori, questo è uno dei più grandi studi ad aver valutato l'effetto di differenti strategie di prescrizione degli antibiotici sul controllo dei sintomi e sull'uso di questi stessi farmaci, e l'unico trial finora ad aver confrontato i diversi metodi comunemente usati per ritardare la prescrizione di antibiotici.

L'analisi ha mostrato poca differenza nel controllo dei sintomi tra le strategie che comportano nessuna prescrizione medica, prescrizione immediata o prescrizione ritardata. Questo risultato contrasta sia il comportamento comune degli operatori sanitari di prescrivere immediatamente antibiotici che la convinzione comune

da parte dei pazienti circa l'efficacia degli antibiotici in queste condizioni patologiche. I diversi modi di utilizzare una prescrizione ritardata hanno avuto esiti più simili di quanto suggerito da dati precedenti, anche se l'approccio *collection* ha mostrato una buona performance rispetto ai diversi outcome. Con indicazioni chiare, qualsiasi strategia di prescrizione ritardata può portare a una riduzione dell'uso di antibiotici di quasi il 40%.