

Lettera Clinica

L'informazione indipendente per il medico pratico

NUMERI E CONDIZIONI

- Continua il dibattito su COVID-19 e gravidanza** 2
Un nuovo studio internazionale sottolinea i rischi dell'infezione da SARS-CoV-2

CAUSE E RISCHI

- Alla guida i farmaci contano** 3
Sono numerosi i farmaci che possono alterare la capacità di guida

DIAGNOSI E STRUMENTI

- Test anti COVID-19: si allarga l'offerta** 4
Le alternative al tampone rino-faringeo ora sono molte ed efficaci

FARMACI E NON SOLO

- Bastano tre giorni di antibiotico per curare una polmonite?** 6
Il ciclo di terapia breve è ugualmente efficace e riduce costi e rischio di resistenze

- Il cortisone per via inalatoria aiuta in corso di COVID-19?** 7
In caso di infezione l'uso dei puffi di steroide riduce il ricorso a cure urgenti

RISULTATI NEGATIVI

- Serve la supplementazione della vitamina D in caso di carenza?** 10
Se scoperta in un soggetto asintomatico è inutile correggere il deficit

SCREENING E PREVENZIONE

- L'efficacia dei vaccini sulla variante sudafricana** 11
Due vaccini provati sul campo mantengono una efficacia, pur ridotta

LINEE GUIDA E REVISIONI

- CARDIOLOGIA - Le linee guida del NICE sulla fibrillazione atriale (parte prima)** 12
Pubblicato l'aggiornamento delle raccomandazioni sulla frequente patologia

Le ripercussioni sociali della long COVID

La *long COVID* lascia il segno nella vita di tutti i giorni. La persistenza di alcuni disturbi successivi alla guarigione dall'infezione acuta da SARS-CoV-2 è stata oggetto di una ricerca condotta in Svezia su 2.149 operatori sanitari, 393 dei quali con pregressa COVID-19. Il 26% degli infettati (rispetto al 9% dei controlli sieronegativi) lamentava ancora almeno un sintomo da moderato a grave (anosmia, stanchezza, ageusia e dispnea) dopo due mesi dall'infezione (rischio relativo: 2,9), il 15% (rispetto al 3% dei controlli sieronegativi) a distanza di otto mesi (rischio relativo: 4,4). L'8% dei colpiti da long COVID lamentava che i sintomi influenzavano pesantemente la propria capacità lavorativa (rispetto al 4% dei partecipanti sieronegativi), il 15% la propria vita sociale (rispetto al 6% dei partecipanti sieronegativi) e il 12% la propria vita familiare (rispetto al 5% dei partecipanti sieronegativi).

IN PRATICA

La persistenza dei sintomi da COVID-19 sul lungo periodo incide pesantemente sulla qualità di vita sociale e lavorativa.

Havervall S, Rosell A, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. JAMA 2021;325:2015-6.

La giusta soglia dei valori pressori

Nei pazienti ipertesi a rischio aumentato di malattia cardiovascolare l'obiettivo dei valori di pressione arteriosa sistolica va posto a 120 mmHg. Uno studio controllato e randomizzato statunitense ha coinvolto 9.631 ipertesi assegnandoli a due diversi obiettivi: far scendere la pressione sotto i 120 mmHg o accontentarsi di tenere i valori sotto i 140 mmHg con una terapia più blanda. A un *follow up* mediano di poco più di tre anni, l'esito composito (infarto del miocardio, altre sindromi coronariche acute, ictus, scompenso cardiaco o morte da cause cardiovascolari) era meno frequente nei pazienti trattati in maniera più intensiva rispetto agli altri (*hazard ratio*: 0,73). Altrettanto accadeva per la mortalità globale (*hazard ratio*: 0,75). Ciò a fronte però di un numero maggiore di eventi avversi (ipotensione, squilibri elettrolitici, insufficienza renale acuta e sincope).

IN PRATICA

Qualora non si manifestino eventi avversi di rilievo, la terapia antipertensiva più intensiva riduce la mortalità.

The SPRINT Research Group. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2021;384:1921-30.

CONTINUA IL DIBATTITO SU COVID-19 E GRAVIDANZA

NOTIZIA Si susseguono gli studi condotti in gravidanza per valutare le conseguenze su madre e feto dell'infezione da SARS-CoV-2. Dopo una serie di dati rassicuranti ora uno studio internazionale pone invece qualche preoccupazione.

STUDIO In 43 ospedali di 18 paesi, Italia compresa, è stato condotto uno studio prospettico di coorte che per la prima volta su numeri cospicui ha confrontato nella medesima popolazione di donne gravide gli esiti della gravidanza a seconda o meno dell'infezione da SARS-CoV-2. In totale sono state arruolate e seguite nel tempo 706 donne infettatesi in gravidanza e 1.424 donne gravide senza l'infezione. I due gruppi di partecipanti erano analoghi per caratteristiche demografiche, mentre il sovrappeso nelle prime fasi della gravidanza era più frequente nelle donne che si sono infettate (48,6% rispetto a 40,2%).

Le donne con COVID-19 erano a maggior rischio per una serie di condizioni materne e fetali, in particolar modo di: preeclampsia o eclampsia (rischio relativo: 1,76), infezioni gravi (rischio relativo: 3,38), ricovero in unità di terapia intensiva (rischio relativo 5,04), mortalità materna (rischio relativo: 22,3), parto pretermine (rischio relativo: 1,59), grave indice di morbidità neonatale (rischio relativo: 2,66) e grave indice di morbidità e mortalità perinatale (rischio relativo: 2,14).

Particolarmente a rischio erano le donne con COVID-19 sintomatica: la presenza di febbre e difficoltà respiratoria si associava a un maggior rischio di complicanze materne gravi (rischio relativo: 2,56) e neonatali (rischio relativo: 4,97). Le forme asintomatiche di COVID-19 invece si associavano solo a un rischio aumentato di morbidità materna (rischio relativo: 1,24) e di preeclampsia (rischio relativo: 1,63).

Il ricorso al taglio cesareo, infine, si associava a un aumento del rischio di trasmettere l'infezione al nascituro.

IN PRATICA

L'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza, specie se sintomatica, comporta conseguenze da confermare per madre e neonato.

Villar J, Riff S, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection. The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2021;DOI:10.1001/jamapediatrics.2021.1050

La pandemia non aumenta i suicidi

A differenza di quanto si potrebbe immaginare, viste le conseguenze della pandemia e del *lock down* sul tono dell'umore, il numero di suicidi non è aumentato nel 2020. Uno studio che ha raccolto i dati da 21 paesi, Italia compresa, ha confrontato il numero di suicidi verificatisi rispetto a quelli normalmente attesi, scoprendo che in realtà il numero dei suicidi si è addirittura ridotto (per esempio in Italia rischio relativo: 0,91, anche se il dato ovviamente non riguarda tutto il territorio nazionale ma i dati che sono stati

inseriti in questa ricerca, relativi alle province di Udine e Pordenone).

IN PRATICA

Nella prima ondata della pandemia non si è assistito a un aumento dei suicidi, resta da confermare il dato nelle ondate successive.

Pirkis J, John A, et al. Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. *Lancet Psychiatry* 2021;DOI:10.1016/S2215-0366(21)00091-2

Il profilo della variante inglese

La variante inglese di SARS-CoV-2, nota con la sigla B.1.1.7, quella che rapidamente ha preso piede, diventando il tipo dominante, anche in Italia, ha una maggiore contagiosità rispetto al ceppo originario ma non modifica le caratteristiche della malattia.

A questa conclusione è giunto uno studio britannico che ha analizzato i dati relativi all'infezione in 36.920 soggetti ammalatisi tra il 28 settembre e il 27 dicembre 2020.

I test hanno consentito di identificare quale era il ceppo virale in gioco in questi casi. È così emerso che la variante inglese non si accompagnava a sintomi diversi rispetto a quella originaria e che la durata degli stessi era analoga con entrambi i ceppi virali.

Per quanto riguarda la possibilità di reinfezioni in soggetti che già avevano avuto la malattia causata dal virus originario, non è stato rilevato un aumento di reinfezioni correlato al ceppo mutante quanto semplicemente un aumento di reinfezioni in quelle aree geografiche dove il virus in generale era più diffuso.

L'unico dato che sembrava associarsi alla variante inglese rispetto a quella originaria era una maggiore trasmissibilità, con un R_t che aumentava, in caso di variante, di un fattore 1,35 rispetto al virus originario, anche se va sottolineato che con le adeguate misure di sanità pubblica, comprendenti *lock down*, distanziamento sociale e uso di mascherine, si assisteva a un calo significativo della contagiosità sotto l' R_t di 1 anche con la variante inglese.

IN PRATICA

Come accaduto anche in Italia, la variante inglese ha una maggiore contagiosità ma non incide sulla gravità della malattia. Il fatto che non ci sia un legame tra variante e probabilità di reinfezione gioca anche a favore dell'efficacia del vaccino, che rimarrebbe immutata nei confronti di B.1.1.7.

Graham M, Sudre C, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. *Lancet Public Health* 2021;DOI:10.1016/S2468-2667(21)00055-4

ALLA GUIDA I FARMACI CONTANO

NOTIZIA Negli incidenti di traffico giocano un ruolo di primo piano i farmaci assunti, in particolare quelli che riguardano il sistema nervoso centrale.

STUDIO In Canada è stato condotto uno studio caso-controllo che ha analizzato gli incidenti di traffico rilevanti registrati in un ventennio nella British Columbia utilizzando come casi i guidatori che erano stati responsabili dell'incidente (in totale 382.685) e come controlli i guidatori delle auto che non avevano colpa (in totale 332.259).

All'analisi dei dati è emerso che c'era un rischio aumentato di incidente causato nei soggetti che facevano uso di antipsicotici sedativi (*odds ratio*: 1,35, limiti di confidenza al 95% da 1,25 a 1,46), benzodiazepine a lunga durata d'azione (*odds ratio*: 1,30, limiti di confidenza al 95% da 1,22 a 1,38), benzodiazepine a breve durata d'azione (*odds ratio*: 1,25, limiti di confidenza al 95% da 1,20 a 1,31) e oppiacei (*odds ratio*: 1,24, limiti di confidenza al 95% da 1,17 a 1,30).

Tra le prescrizioni mediche più spesso associate a incidenti causati c'erano i farmaci colinergici (*odds ratio*: 1,83, limiti di confidenza al 95% da 1,39 a 2,40), gli anticolinergici per il Parkinson (*odds ratio*: 1,45, limiti di confidenza al 95% da 1,08 a 1,96), i dopaminergici (*odds ratio*: 1,20, limiti di confidenza al 95% da 1,04 a 1,38) e gli antiepilettici (*odds ratio*: 1,20, limiti di confidenza al 95% da 1,14 a 1,26).

IN PRATICA

I pazienti che fanno uso di farmaci che interferiscono con le funzioni del sistema nervoso centrale devono essere messi in guardia sulla guida e su come ridurre i rischi connessi all'assunzione dei farmaci suggerendo sempre di evitare i viaggi serali o notturni dopo aver preso il farmaco.

Brubacher J, Chan H, et al. Medications and risk of motor vehicle collision responsibility in British Columbia, Canada: a population-based case-control study. *Lancet Publ Health* 2021;DOI:10.1016/S2468-2667(21)00027-X

NOTIZIE MINIME

La depressione è di casa - La familiarità è cruciale nella depressione dei bambini. In uno studio retrospettivo statunitense la probabilità di avere una diagnosi di depressione in età pediatrica era significativamente maggiore se i genitori e i nonni erano stati depressi (prevalenza dei disturbi depressivi nei bambini 13,3% rispetto al 3,8% dei bambini senza storia familiare, $p<0,001$). Il dato riguardava anche i comportamenti suicidari (15% rispetto a 5%, $p<0,001$). Occorre quindi prestare una particolare attenzione in quei bambini che manifestano disturbi dell'umore e hanno una storia familiare per due generazioni di depressione.

(*JAMA Psychiatry* 2021;DOI:10.1001/jamapsychiatry.2021.0350)

A tavolino aumentano i rischi - Il lavoro sedentario, ancor più marcato in epoca di *smart working*, è associato a un aumento del rischio di cancro del colon e del retto. Una revisione sistematica con metanalisi di 23 studi ha confermato l'ipotesi di partenza soprattutto per il cancro del colon (*odds ratio*: 1,21, $p<0,0001$) ma anche per il cancro del retto (*odds ratio*: 1,08, $p<0,0395$). L'associazione era in parte attenuata dall'attività fisica svolta extralavoro.

(*Occup Environ Med* 2021;DOI:10.1136/oemed-2020-107253)

Fumo passivo per il cancro della bocca

Il fumo passivo, oltre al cancro del polmone, può causare il cancro della bocca secondo quanto emerge da una revisione sistematica con metanalisi condotta al riguardo.

Si stima che nel mondo ogni anno ci siano quasi 450.000 nuovi casi di cancro delle labbra, della cavità orale e dell'orofaringe, associati soprattutto all'uso di tabacco e alcol, con quasi 230.000 morti.

Tra i fattori di rischio noti per il cancro della bocca c'è appunto il fumo di sigaretta, ma discusso rimane il ruolo del fumo passivo che è molto diffuso nel mondo, tanto che si calcola che ne sia esposto il 33% dei non fumatori maschi, il 35% delle non fumatrici femmine e il 40% dei bambini.

È stata condotta una revisione sistematica che ha selezionato cinque studi per un totale di 1.179 casi e 5.798 controlli con 3.452 soggetti esposti al fumo passivo e 3.525 non esposti.

Dalla metanalisi è emerso che in effetti il fumo passivo si associava a un aumento del rischio di tumore della bocca (*odds ratio*: 1,51, limiti di confidenza al 95% da 1,20 a 1,91, $p=0,0004$), che era tanto maggiore quanto più lunga era la durata dell'esposizione al fumo passivo (*odds ratio* per un'esposizione superiore ai 10 anni rispetto ai non esposti: 2,07, limiti di confidenza al 95% da 1,54 a 2,79, $p<0,00001$).

IN PRATICA

Il fumo passivo, oltre ad aumentare il rischio di tumore del polmone e di malattie cardiovascolari, è tra le cause certe di cancro della bocca. Occorre sottolineare l'importanza ai fumatori di smettere di fumare non solo per la propria salute ma anche per quella delle persone che hanno attorno, in particolare è rilevante il problema del fumo passivo cui sono sottoposti molti bambini senza che i genitori si rendano conto dei danni a lungo termine che possono arrecare alla salute dei loro piccoli. Occorre quindi invitarli a smettere.

Mariano L, Warnakulasuryia S, et al. Secondhand smoke exposure and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Tob Control* 2021;DOI:10.1136/tobaccocontrol-2020-056393

TEST ANTI COVID-19: SI ALLARGA L'OFFERTA



NOTIZIA Sono molte e valide le alternative al test con tampone naso-faringeo per la raccolta del materiale da sottoporre a RT-PCR per la diagnosi di infezione da **SARS-CoV-2**. Se ne è accorto anche il Ministero della Salute che ha finalmente approvato i test salivari.

Il **tampone** naso-faringeo ha due svantaggi: anzitutto è fastidioso e quindi mal tollerato in alcuni casi, inoltre per essere attendibile deve essere fatto da un operatore sanitario con una tecnica adeguata. Per questo sono stati sviluppati metodi alternativi.

STUDIO È stata condotta una revisione sistematica con metanalisi per confrontare vari tipi di prelievo con quello considerato il *gold standard*, cioè il tampone naso-faringeo.

Sono stati identificati 23 studi per un totale di 7.973 pazienti e 16.762 campioni ottenuti con tampone naso-faringeo (7.973 casi), tampone nasale (1.622 casi), campione salivare (6.110 casi), tampone faringeo (338 casi) e tampone sia nasale sia faringeo (719 casi).

Rispetto al *gold standard* la maggiore sensibilità (97%) si aveva con il tampone misto nasale e faringeo, con sensibilità più basse per il test salivare (85%), il tampone solo nasale (86%) o solo faringeo (68%). Il valore predittivo positivo era analogo per il tampone misto nasale e faringeo (97%) e per il tampone nasale (96%), mentre era un poco più basso per il test salivare (93%). La specificità era alta (tra il 97 e il 99%) per tutti i tipi di test esaminati, così come il valore predittivo negativo (tra il 95 e il 99%).

L'altro dato molto importante emerso è che il risultato non era operatore-dipendente: sensibilità e specificità dei test erano analoghi se il prelievo era fatto da un operatore sanitario o direttamente dal paziente.

IN PRATICA

Il tampone naso-faringeo può essere sostituito, quando più conveniente, da prelievi meno invasivi e più semplici da fare, che non richiedono la presenza di un operatore sanitario: l'efficacia diagnostica rimane invariata.

Tsang N, So H, et al. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;DOI:10.1016/S1473-3099(21)00146-8

Risonanza sulla prostata



Il ricorso alla risonanza magnetica con biopsie mirate al posto dell'ecografia con biopsia sistematica nel sospetto di un tumore della prostata riduce il ricorso all'esame invasivo e ha una maggiore sensibilità nel riconoscere i tumori clinicamente significativi.

Sono le conclusioni di una revisione sistematica con metanalisi che ha identificato 29 studi per un totale di 13.845 pazienti. La risonanza magnetica con biopsie mirate aveva un tasso del 15% maggiore di diagnosi di tumore della prostata ($p < 0,00001$), in particolare per i tumori con una rilevanza clinica e

quindi meritevoli di attenzione o quelli in fase avanzata.

IN PRATICA

Con la risonanza magnetica e le biopsie mirate si può ridurre il numero di pazienti con cancro della prostata clinicamente non significativo che vengono poi avviati a ulteriori approfondimenti e a cure talvolta inutili.

Goldberg H, Ahmad A, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound informed prostate biopsy for prostate cancer diagnosis in biopsy naive men: a systematic review and meta-analysis. *J Urology* 2021;DOI:10.1097/JU.0000000000000595

Intelligenza artificiale alla prova



L'**intelligenza artificiale** applicata alla lettura dei risultati delle mammografie di *screening* può ridurre il carico di lavoro dei radiologi del 70%.

Poiché le attività di *screening* sono molto impegnative in termini di tempi e risorse, con il rischio anche di falsi positivi e falsi negativi, in uno studio spagnolo è stata valutata la possibilità di ricorrere all'intelligenza artificiale per l'interpretazione delle immagini ottenute con una **mammografia** digitalizzata o con una tomosintesi mammaria digitalizzata (quest'ultima è anche chiamata mammografia 3D perché utilizza una serie di immagini bidimensionali per ottenere la ricostruzione di una immagine tridimensionale della mammella).

Sono state usate le immagini di 15.987 esami fatti ad altrettante donne nel 2015 e 2016, che avevano portato alla scoperta di un cancro in 113 casi.

Se confrontata alla doppia lettura da parte dei radiologi, l'intelligenza artificiale applicata alla tomosintesi consentiva una drastica riduzione dei tempi (568 ore necessarie per la valutazione dell'esame da parte dei radiologi con il metodo tradizionale rispetto a 156 ore necessarie ai radiologi per i soli casi in cui l'intelligenza artificiale indicava un possibile tumore, -72,5% del tempo, $p < 0,001$) questo a fronte di una uguale sensibilità (92 tumori su 113 riconosciuti col metodo tradizionale rispetto a 95 con l'intelligenza artificiale).

Si aveva anche una riduzione dei tassi di richiamo per esami dal risultato dubbio (706 casi col metodo tradizionale rispetto a 588 con l'intelligenza artificiale, -16,7%, $p < 0,001$).

Risultati analoghi si avevano con la lettura della mammografia digitalizzata.

IN PRATICA

Il ricorso all'intelligenza artificiale può ridurre del 70% il carico di lavoro dei radiologi, sottraendo al loro controllo le mammografie normali.

Povedano J, Romero-Martin S, et al. AI-based strategies to reduce workload in breast cancer screening with mammography and tomosynthesis: a retrospective evaluation. *Radiology* 2021;DOI:10.1148/radiol.2021203555

Offre vantaggi il bimekizumab nel trattamento della psoriasi?

INTERVENTO Due studi controllati e randomizzati internazionali, sponsorizzati dall'azienda produttrice e quindi passibili di conflitti d'interesse, hanno valutato l'anticorpo monoclonale bimekizumab, che inibisce in maniera selettiva l'interleuchina 17A e 17F, nella psoriasi.

Il primo studio ha confrontato il nuovo farmaco con l'adalimumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il fattore di necrosi tumorale. Sono stati arruolati 478 pazienti con una forma da moderata a grave. Esito valutato era la riduzione (di almeno il 90%) del punteggio PASI di estensione e gravità della malattia (punteggio che va da 0 a 72 con i punteggi più alti per le forme più estese e gravi) e un punteggio di 0 o 1 all'Investigator's Global Assessment (che va da 0 a 4, dove 0 è cute senza lesioni e 4 malattia grave).

Il secondo studio ha confrontato il bimekizumab con il secukinumab, un inibitore della sola interleuchina 17A, in 743 pazienti trattati con uno dei due farmaci. L'esito valutato era una riduzione del 100% del punteggio PASI.

RISULTATI Nel primo studio a 16 settimane l'86,2% dei trattati con bimekizumab aveva avuto una riduzione di almeno il 90% del punteggio PASI a fronte del 47,2% dei trattati con adalimumab ($p < 0,001$). Allo stesso modo l'85,3% dei trattati con bimekizumab aveva un punteggio IGA di 0 o 1 rispetto al 57,2% dei trattati con adalimumab ($p < 0,001$). Il bimekizumab si associava però a infezioni delle vie respiratorie, candidiasi orale, ipertensione e diarrea.

Nel secondo studio a 16 settimane il 61,7% dei trattati con bimekizumab aveva avuto una riduzione del 100% del punteggio PASI rispetto al 48,9% dei trattati con secukinumab ($p < 0,001$), dato confermato anche ai controlli a 48 settimane (67,0% rispetto a 46,2%, $p < 0,001$). I trattati con bimekizumab avevano più spesso una candidiasi orale (19,3% rispetto a 3,0%).

NOVITÀ La doppia inibizione di interleuchina 17A e 17F potrebbe avere una maggiore efficacia rispetto all'inibizione singola di una delle due o di altre citochine.

RISPOSTA Il bimekizumab sembra un trattamento promettente ma gravato da effetti collaterali che andranno rivalutati in studi più ampi e sul lungo periodo.



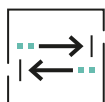
novità

★★★



qualità

★★★



trasferibilità

★☆☆



conflitti

★★★

Warren R, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2021;DOI:10.1056/NEJMoa2102388

Reich K, Warren R, et al. Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2021;DOI:10.1056/NEJMoa2102383

Usare la CPAP subito in caso di distress respiratorio acuto?

In epoca pre COVID è stato condotto in Australia uno studio controllato e randomizzato per valutare l'efficacia della CPAP nei pazienti con distress respiratorio prima che questi vengano ospedalizzati. Tra marzo 2016 e dicembre 2018 sono stati arruolati 708 pazienti adulti che erano stati visti a domicilio per una sindrome respiratoria acuta grave, tale da suggerire il ricovero in ospedale (effettivamente accaduto in 624 casi).

I pazienti venivano assegnati alle cure usuali o alla CPAP con inizio immediato. Si valutava poi l'efficacia del trattamento rispetto al punteggio assegnato alla dispnea e alla durata dell'eventuale ricovero in ospedale. I pazienti sottoposti a CPAP avevano una riduzione significativa nel punteggio della dispnea (-1,0 con le cure usuali rispetto a -3,5 con la CPAP) ma questo beneficio non si associava a una riduzione della durata della degenza per i pazienti ricoverati (4,2 giorni con le cure usuali rispetto a 4,8 giorni per i pazienti sottoposti a CPAP).

Il ricorso alla CPAP prima dell'ospedalizzazione nei pazienti con una sindrome da distress respiratorio acuto grave riduce la dispnea, dando sollievo ai pazienti, ma non modifica la durata del ricovero.

Finn J, Brink D, et al. Prehospital continuous positive airway pressure (CPAP) for acute respiratory distress: a randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2021;DOI:10.1136/emmed-2020-210256

NOTIZIE MINIME

Il crociato va operato - La ricostruzione chirurgica del legamento crociato anteriore del ginocchio nei bambini e negli adolescenti una volta decisa non va procrastinata. Secondo una revisione sistematica con metanalisi che ha identificato 30 studi con 1.176 partecipanti, l'intervento eseguito prima delle 12 settimane si associa a esiti migliori, con minori lesioni meniscali ($p = 0,006$) e una maggior probabilità di ritorno all'attività sportiva. La decisione di non intervenire si associa a una instabilità del ginocchio dal 20 al 100% dei casi e quindi a meno possibilità di poter praticare nuovamente attività sportive.

(*Am J Sports Med* 2021;DOI:10.1177/0363546521990817)

Ondansetron in gravidanza - L'uso di ondansetron come antiemetico in gravidanza è sicuro secondo tre studi di coorte i cui dati sono stati uniti per smentire o confermare alcune preoccupazioni emerse al riguardo. In totale sono state valutate 456.963 gravidanze: la mortalità fetale (*hazard ratio*: 0,91), l'abortività spontanea (*hazard ratio*: 0,82), la natimortalità (*hazard ratio*: 0,97) e la frequenza di malformazioni congenite maggiori (*odds ratio*: 1,06) erano identiche nelle donne trattate con ondansetron rispetto a quelle che non l'avevano utilizzato.

(*JAMA Netw Open* 2021;DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.5329)

Bastano tre giorni di antibiotico per curare una polmonite?

INTERVENTO La possibilità di abbreviare il trattamento antibiotico nei soggetti ricoverati per una polmonite acquisita in comunità sarebbe vantaggiosa sia per i pazienti, che avrebbero minori effetti collaterali, sia per la sanità, che vedrebbe ridotte le spese farmaceutiche e le resistenze batteriche.

Uno studio multicentrico francese in doppio cieco ha randomizzato 310 adulti (età mediana 73 anni) con polmonite di media gravità clinicamente stabilizzata, trattata per tre giorni con amoxicillina più acido clavulanico, a continuare con l'antibiotico per altri cinque giorni, onde fare un ciclo di otto giorni di terapia antibiotica, oppure con un placebo.

L'esito primario valutato era la guarigione a 15 giorni dall'inizio del trattamento, definita come apiressia, risoluzione o miglioramento dei sintomi respiratori e non necessità di trattamenti antibiotici aggiuntivi.

RISULTATI Nell'analisi condotta secondo il principio dell'intenzione al trattamento si aveva una guarigione a 15 giorni nel 77% dei pazienti trattati con un placebo e nel 68% di quelli che avevano proseguito il ciclo di antibiotico, con una chiara indicazione di non inferiorità del trattamento antibiotico più breve. L'analisi condotta per protocollo giungeva alle medesime conclusioni: a 15 giorni risultava guarito il 78% dei pazienti trattati con un placebo e il 68% di quelli trattati con l'antibiotico per otto giorni. L'incidenza degli effetti avversi era del 14% nel gruppo di controllo e del 19% nel gruppo che ha continuato l'antibiotico. I più frequenti erano quelli gastrointestinali. A un mese, erano deceduti tre pazienti del gruppo placebo, di cui uno per batteriemia da *Staphylococcus aureus*, uno per shock cardiogeno conseguente a edema polmonare acuto e uno per scompenso cardiaco associato a insufficienza renale, e due pazienti nel gruppo a betalattamici per recidiva di polmonite e possibile edema polmonare acuto.

NOVITÀ La dimostrazione di una uguale efficacia nel caso di polmonite di un ciclo antibiotico di durata dimezzata è una importante novità per la terapia antimicrobica, suggerendo che si possono rivisitare molte delle durate delle terapie antibiotiche.

RISPOSTA I pazienti ricoverati per polmonite che dopo tre giorni hanno parametri clinici stabili possono interrompere il trattamento antibiotico.



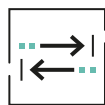
novità

★★★



qualità

★★★



trasferibilità

★★★



conflitti

☆☆☆

Dinh A, Ropers J, et al. Discontinuing beta-lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;397:1195-203.

Il desametasone durante l'anestesia aumenta le infezioni chirurgiche?

La somministrazione intraoperatoria di desametasone aiuta a prevenire l'insorgenza di nausea e vomito nell'immediato periodo post operatorio, poiché però la contropartita potrebbe essere un aumento delle infezioni del sito chirurgico, uno studio controllato e randomizzato internazionale ha valutato il bilancio rischi-benefici in 8.725 pazienti sottoposti a interventi chirurgici elettivi. I partecipanti ricevevano durante l'anestesia desametasone (8 mg per via endovenosa) o placebo. Un'infezione superficiale o profonda del sito chirurgico si è verificata nell'8% dei pazienti trattati con il desametasone e nel 9% di quelli del gruppo placebo ($p < 0,001$ per la non inferiorità). Hanno sofferto di nausea e vomito nelle prime 24 ore il 42% dei pazienti premedicati con desametasone e il 54% di quelli che avevano ricevuto il placebo (rischio relativo: 0,78, limiti di confidenza al 95% da 0,75 a 0,82). Sul piano della sicurezza si sono osservati episodi iperglicemici nello 0,6% dei pazienti senza diabete che avevano assunto lo steroide e nello 0,2% dei controlli.

Lo steroide intraoperatorio non aumenta il rischio di infezione della ferita chirurgica e rimane quindi indicato per la prevenzione di nausea e vomito.

Tomás B, Corcoran T, et al. Dexamethasone and surgical-site infection. *New Engl J Med* 2021;384:1731-41.

Ci sono farmaci efficaci nel rallentare il decorso dell'artrosi?

Una revisione della letteratura con metanalisi a rete ha indagato l'efficacia a lungo termine e la sicurezza dei farmaci considerati in grado di modificare la malattia artrosica in base alla loro capacità di prevenire la perdita di cartilagine o addirittura di rigenerarla. Sono stati identificati 28 studi controllati con placebo, per un totale di 11.890 pazienti con artrosi del ginocchio o dell'anca trattati con 12 diverse classi di questi farmaci. Gli esiti considerati includevano il dolore, la funzione, l'ampiezza della rima articolare, la progressione radiologica e la necessità di sostituzione articolare. Glucosamina e condroitina si associavano a benefici, statisticamente significativi, ma clinicamente poco rilevanti, sulla struttura articolare e sui sintomi; entrambi i farmaci avevano un buon profilo di sicurezza, contrariamente alla doxiciclina, che pure ha mostrato in alcuni studi una certa efficacia sui sintomi. Lo stronzio ha migliorato la struttura articolare e la vitamina D ha diminuito il dolore. Nessuno di questi farmaci, comunque, sembra avere un beneficio clinicamente significativo a lungo termine.

I cosiddetti farmaci che modificano il decorso della malattia hanno una minima efficacia clinica.

Yang W, Sun C, et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis - a systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2021;DOI:10.1007/s11606-021-06755-z

Il cortisone per via inalatoria aiuta in corso di COVID-19?

INTERVENTO La presenza relativamente modesta di soggetti con malattie respiratorie croniche tra i ricoverati per COVID-19 ha indotto a ipotizzare che l'uso di corticosteroidi per via inalatoria possa aver protetto i loro polmoni. Se tale uso possa costituire un possibile presidio per tutti gli infettati da SARS-CoV-2 è stato indagato in uno studio in aperto, di fase 2, condotto in Gran Bretagna: 146 pazienti adulti paucisintomatici sono stati randomizzati a budesonide per via inalatoria o alle cure usuali entro una settimana dall'inizio dei sintomi di COVID-19. La budesonide in polvere era erogata da un turbobaler alla dose di 800 microgrammi per puff, per un totale di 4 puff al giorno.

L'esito primario in studio era la necessità di visite urgenti o di ricovero per COVID-19. Gli esiti secondari valutati erano la risoluzione dei sintomi riferita dal paziente o misurata con questionari *ad hoc*, la temperatura corporea, la saturazione d'ossigeno e la carica virale.

RISULTATI Nell'analisi l'esito primario si è verificato nel 15% dei partecipanti sottoposti a cure usuali rispetto al 3% di quelli che avevano ricevuto la budesonide ($p=0,009$). Il numero di pazienti da trattare perché il farmaco riducesse le probabilità di peggioramento della COVID-19 era 8.

I pazienti trattati con budesonide avevano anche una malattia più breve (mediana 7 giorni rispetto a 8, $p=0,007$) e un numero minore ($p=0,051$) di giornate con febbre, tanto che il ricorso agli antipiretici era meno frequente (27% dei giorni rispetto a 50% dei giorni, $p=0,025$). Infine il numero di pazienti che aveva ancora sintomi a 14 o 28 giorni era significativamente inferiore con la budesonide per via inalatoria ($p=0,003$). Nonostante i vantaggi sui sintomi, la saturazione d'ossigeno e la carica virale non erano però diverse nei due gruppi di pazienti. Sul piano della sicurezza solo il 7% dei soggetti trattati con il farmaco ha segnalato eventi avversi, tutti autolimitantisi.

NOVITÀ Lo studio è stato interrotto precocemente dopo che una revisione indipendente dei dati ha rilevato che il risultato dello studio non sarebbe cambiato con un ulteriore arruolamento di partecipanti.

RISPOSTA La somministrazione precoce di budesonide per via inalatoria riduce il ricorso a cure urgenti in caso di COVID-19 e abbrevia la durata della malattia.



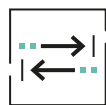
novità

★★★



qualità

★★☆



trasferibilità

★★☆



conflitti

★☆☆

Ramakrishnan S, Nicolau D, Jr et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;DOI:10.1016/S2213-2600(21)00160-0

Nel travaglio indotto è meglio interrompere ogni tanto l'ossitocina?

L'ossitocina è indicata, in situazioni ben codificate, per indurre il travaglio di parto, sotto stretta sorveglianza, per prevenire un'eccessiva frequenza di contrazioni uterine che potrebbe danneggiare il feto. Uno studio multicentrico, controllato e randomizzato condotto in Danimarca e Olanda ha confrontato in 1.200 donne l'infusione continua o discontinua di ossitocina nell'induzione del travaglio di parto, valutando come esito primario il ricorso al taglio cesareo. Globalmente il tasso di cesareo è stato del 16,6% nel gruppo a infusione discontinua e del 14,2% in quello a infusione continua (rischio relativo: 1,17, limiti di confidenza al 95% da 0,90 a 1,53). C'era invece una notevole differenza nel gruppo di donne che avevano partorito in precedenza per via naturale (7,5% di cesarei con l'ossitocina discontinua rispetto a 0,6% con la somministrazione continua, rischio relativo: 11,6, limiti di confidenza al 95% da 1,15 a 88,7). L'infusione discontinua si associava invece a un rischio minore d'iperstimolazione uterina e di aritmia cardiaca nel neonato.

La scelta del tipo di somministrazione (continua o discontinua) di ossitocina per stimolare la fase attiva del travaglio deve essere fatta caso per caso.

Boie S, Glavind J, et al. Continued versus discontinued oxytocin stimulation in the active phase of labour (CONDISOX): double blind randomised controlled trial. *Brit Med J* 2021;373:n716.

NOTIZIE MINIME

L'antibiotico precoce rende atopici? - Secondo uno studio prospettico di coorte su 722.767 bambini svedesi, l'esposizione ad antibiotici molto precoce (ancora in utero o nel primo anno di vita) si associa a un rischio aumentato di dermatite atopica in età pediatrica. Il 21,2% dei bambini valutati nello studio era stato esposto ad antibiotici in utero e il 23,8% nel primo anno di vita, con un rischio di dermatite atopica aumentato in entrambi i casi (*hazard ratio*: 1,10 per l'esposizione intrauterina e 1,52 per l'esposizione nel primo anno di vita).

(*JAMA Netw Open* 2021;DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.5245)

Tiazidici e tumori della cute - Un'alta esposizione cumulativa a diuretici tiazidici, usati come antipertensivi, è associata dopo i 65 anni a un aumento del rischio di tumori cutanei, sia cheratinocitici sia melanoma secondo uno studio di coorte canadese su 302.634 pazienti che ha indagato la possibile associazione tra tumori cutanei e precedente uso di un farmaco antipertensivo (tiazidici, ACE inibitori, sartani, calcioantagonisti e betabloccanti). Solo per i tiazidici è emersa l'associazione con un aumento del rischio di tumori cheratinocitici (*hazard ratio*: 1,07) e melanoma (*hazard ratio*: 1,34).

(*CMAJ* 2021;DOI:10.1503/cmaj.201971)

Ogni quanto va cambiato un set d'infusione?

INTERVENTO Il posizionamento invasivo di dispositivi quali i cateteri arteriosi periferici o gli accessi venosi centrali li rende facilmente soggetti a infezioni ematiche correlate al catetere, che comportano un aumento della morbilità e della durata del ricovero ospedaliero. La profilassi antibatterica al momento dell'inserimento non è sufficiente poiché i cateteri vascolari s'infevano prevalentemente durante la loro persistenza in loco. L'intervento post inserimento più efficace per ridurre il rischio di infezione è quindi la sostituzione periodica del set d'infusione che di solito viene consigliata ogni quattro giorni. In Australia è stato condotto uno studio controllato e randomizzato che ha confrontato gli esiti della sostituzione del set d'infusione ogni quattro giorni o ogni sette giorni in adulti e bambini. Il confronto è stato fatto sia per i cateteri venosi centrali, sia per i cateteri arteriosi periferici.

RISULTATI Tra il 2011 e il 2016, 2.944 pazienti sono stati randomizzati alla sostituzione dei dispositivi vascolari con diversa cadenza. L'esito valutato era l'incidenza di infezioni ematiche correlate al catetere. Con i dispositivi di accesso venoso centrale, l'incidenza di infezioni ematiche correlate al catetere era indipendente dalla durata del mantenimento del catetere (1,78% dei pazienti cui il catetere è stato sostituito ogni sette giorni rispetto all'1,46% dei pazienti in cui la sostituzione veniva fatta ogni quattro, differenza del rischio assoluto: 0,32%). Anche con i cateteri arteriosi periferici l'incidenza di infezioni ematiche correlate al catetere era indipendente dalla durata del mantenimento del catetere (0,28% dei pazienti cui il catetere è stato sostituito ogni sette giorni rispetto allo 0% dei pazienti in cui la sostituzione veniva fatta ogni quattro, differenza del rischio assoluto: 0,28%).

NOVITÀ Questo studio conferma su numeri più ampi i risultati di *report* precedenti su pazienti oncologici o in terapia intensiva che indicavano pari sicurezza degli intervalli di sostituzione del set d'infusione ogni quattro o ogni sette giorni.

RISPOSTA La sostituzione del set d'infusione ogni sette giorni garantisce gli stessi risultati, sul rischio infettivo, della sostituzione ogni quattro giorni. La raccomandazione è quindi di ricorrere al periodo più lungo per ridurre i costi e il carico di lavoro.



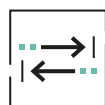
novità

☆☆☆



qualità

☆☆☆



trasferibilità

☆☆☆



conflitti

☆☆☆

Rickard C, Marsh N, et al. Effect of infusion set replacement intervals on catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a randomised, controlled, equivalence (central venous access device) – non-inferiority (peripheral arterial catheter) trial. *Lancet* 2021;397:1447-58.

C'è un farmaco mirato ai disturbi oculari da ipertiroidismo?

L'anticorpo monoclonale teprotumumab, che inibisce il recettore dell'*insulin growth factor 1* o somatomedina, il mediatore dell'ormone della crescita, è stato approvato all'inizio del 2020 negli Stati Uniti per la patologia oftalmica tiroidea, che comprende proptosi e diplopia. Un gruppo euro-statunitense ha analizzato la risposta al farmaco a lungo termine nei due trial, sponsorizzati dall'azienda produttrice, presentati all'FDA per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

I partecipanti agli studi erano 171 adulti ipertiroidei con patologia oftalmica moderata-grave, che hanno ricevuto otto infusioni venose di teprotumumab o di placebo ogni tre settimane. A sei mesi è andato incontro a una riduzione dell'esoftalmo di almeno due millimetri il 77% dei pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale rispetto al 15% di quelli del gruppo placebo. Se si analizzava l'esito composto da esoftalmo, diplopia e cessata attività della malattia, questo si verificava nell'81% dei trattati con il farmaco e nel 44% dei controlli.

Il teprotumumab sembra efficace nel ridurre i disturbi oculari dell'ipertiroidismo, occorrono però studi più ampi per valutarne sicurezza ed efficacia sul campo.

Kahaly G, Douglas R, et al. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diab Endocrinol* 2021;DOI:10.1016/S2213-8587(21)00056-5

Si può sospendere l'infliximab se la colite ulcerosa è in remissione?

I farmaci anti TNF come l'infliximab sono il caposaldo del trattamento della colite ulcerosa refrattaria all'acido 5-aminosalicilico e ai corticosteroidi, ma il loro uso continuativo può aumentare il rischio di tumore e di infezioni. Uno studio giapponese multicentrico ha valutato se sia possibile sospendere l'anti TNF senza indurre recidive, randomizzando 95 pazienti, in remissione dopo infusione di infliximab per almeno 14 settimane, a continuare o a sospendere il farmaco. Dopo 48 settimane, era ancora in remissione l'80% dei pazienti del gruppo a infliximab continuato rispetto al 54% di quelli che avevano interrotto la terapia. Peraltro il 67% dei pazienti che avevano sospeso l'infliximab e che l'hanno ripreso, a causa di una recidiva di malattia attiva, è tornato in remissione dopo otto settimane. Sul piano della sicurezza hanno sviluppato eventi avversi il 17% dei pazienti del gruppo in terapia continuativa e il 13% di quelli con terapia interrotta.

La sospensione dell'infliximab nei pazienti con colite ulcerosa in remissione non è una strada percorribile, in quasi la metà dei casi si ha infatti una recidiva che richiede l'immediata reintroduzione del farmaco.

Kobayashi T, Moyota S, et al. Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;DOI:10.1016/S2468-1253(21)00062-5

Si può abbreviare la terapia della TBC non resistente?

INTERVENTO Pietra angolare della cura della TBC è la classe di antibiotici delle rifamicine, per la sua capacità di sterilizzare le lesioni o, quantomeno, di ridurre la carica batterica e di dare una guarigione duratura. Per questo lo schema terapeutico tradizionale usa la rifampicina, in associazione a isoniazide ed etambutolo per la durata di sei mesi.

La rifapentina è un derivato della rifamicina con un tempo di dimezzamento prolungato che consente una lunga esposizione al farmaco pur mantenendo il dosaggio di una sola compressa al giorno. In modelli murini, l'aggiunta al farmaco dell'antibiotico chinolonico moxifloxacina, che accelera la negativizzazione dell'escreato, ha mostrato di poter ridurre la terapia a soli tre mesi, ma uno studio di fase 2 ha posto qualche preoccupazione sulla sicurezza della combinazione. Ora, uno studio di non inferiorità controllato e randomizzato di fase 3, che ha coinvolto 2.234 soggetti con nuova diagnosi di TBC in 13 paesi, ha valutato se un regime terapeutico che include rifapentina (1.200 mg al giorno), con o senza moxifloxacina (400 mg al giorno), possa essere sufficiente per curare una TBC farmaco-sensibile in quattro mesi tanto quanto un regime di sei mesi che include rifampicina, isoniazide ed etambutolo e se sia altrettanto sicuro.

Esito primario in studio era la sopravvivenza libera da TBC a un anno.

RISULTATI L'associazione rifapentina più moxifloxacina non era inferiore al regime di controllo (esito negativo nel 15,5% dei casi rispetto al 14,6% con lo schema tradizionale); la somministrazione di rifapentina da sola non ha invece dimostrato la non inferiorità rispetto al regime di controllo (esito negativo nel 17,7% dei casi rispetto a 14,6% con lo schema tradizionale). Sul piano della sicurezza, si sono verificati eventi avversi nel 19,3% dei trattati con lo schema tradizionale, nel 18,8% dei trattati con rifapentina più moxifloxacina e nel 14,3% dei trattati con la sola rifapentina.

NOVITÀ Il nuovo schema sembra consentire, per la prima volta, una riduzione dei tempi della terapia antitubercolare.

RISPOSTA Un regime di quattro mesi con rifapentina e moxifloxacina è altrettanto efficace della tradizionale triterapia di sei mesi.



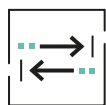
novità

★★★



qualità

★★★



trasferibilità

★☆☆



conflitti

★☆☆

Dorman S, Nahid P, et al. for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med* 2021;384:1705-18.

L'acido tranexamico previene le emorragie dopo un cesareo?

Uno dei rischi del taglio cesareo è quello emorragico. In vari studi di piccole dimensioni è stata valutata l'utilità preventiva della somministrazione di acido tranexamico al fine di ridurre le perdite ematiche, ma questi studi non hanno mai consentito di dire una parola definitiva sull'efficacia o meno dell'intervento.

Ora uno studio multicentrico francese ha randomizzato 4.551 donne con parto cesareo a ricevere per via endovenosa una profilassi con un uterotonico associato all'acido tranexamico (1 g) o a un placebo. L'esito primario in studio era l'evenienza di un'emorragia *post partum* >1.000 ml o tale da richiedere una emotrasfusione entro due giorni dal parto. L'esito primario si è verificato nel 26,7% delle donne che erano state trattate con l'acido tranexamico rispetto al 31,6% di quelle a placebo (rischio relativo: 0,84, limiti di confidenza al 95% da 0,75 a 0,94, $p=0,003$). Questo a fronte di una maggior tendenza alla trombosi (eventi tromboembolici entro tre mesi dal parto nello 0,4% delle donne trattate con acido tranexamico rispetto allo 0,1% dei controlli, rischio relativo: 4,1, limiti di confidenza al 95% da 0,85 a 18,92, $p=0,08$).

L'uso profilattico di acido tranexamico riduce il rischio emorragico nelle donne sottoposte a taglio cesareo.

Sentilhes L, Sénat M, et al. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after cesarean delivery. *N Engl J Med* 2021;384:1623-34.

NOTIZIE MINIME

L'ossigenoterapia funziona comunque - Per definire quale sia l'interfaccia ottimale per la somministrazione di ossigeno a domicilio ai pazienti con insufficienza respiratoria cronica, è stata condotta una revisione sistematica con metanalisi di otto studi controllati e randomizzati, che ha confrontato l'efficienza delle maschere nasali e di quelle orofacciali in pazienti con BPCO. Non sono emerse differenze né nei parametri respiratori (PaCO_2 e PaO_2) né nelle ore di tolleranza del paziente fra i due tipi di maschera ($p=0,58$).

(*Thorax* 2021;DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215613)

Terapia proposta per il depresso anziano - La depressione geriatrica pone a volte difficoltà di trattamento, perché molti pazienti non rispondono al farmaco prescritto inizialmente. Una revisione sistematica di cinque studi controllati e randomizzati suggerisce che il metilfenidato (farmaco che in Italia ha come unica indicazione il trattamento della sindrome da deficit di attenzione e iperattività in bambini e adolescenti) possa essere efficace nella depressione senile da solo o in combinazione con il citalopram.

(*Int J Geriatr Psychiatry* 2021;DOI:10.1002/gps.5536)

Serve la supplementazione della vitamina D in caso di carenza?

INTERVENTO La vitamina D svolge varie funzioni nell'organismo, ma centrale è quella sull'omeostasi del calcio e il metabolismo osseo.

Considerato che con il passare degli anni aumenta il rischio di cadute e di fratture legate all'osteoporosi, si è pensato di sottoporre a *screening* gli adulti asintomatici per individuare quelli con un deficit della vitamina, in modo da somministrarla loro per ridurre il loro rischio di fratture. Questo tipo di *screening* non ha mai ottenuto l'approvazione delle autorità sanitarie che si occupano della materia, ma resta il fatto che in molti casi i medici chiedono il dosaggio della vitamina D e ne prescrivono una supplementazione in caso di carenza.

Una revisione sistematica con metanalisi condotta dalla US Preventive Services Task Force statunitense ha mirato proprio a definire l'utilità o meno dello *screening* e l'efficacia della somministrazione della vitamina D nei soggetti asintomatici carenti.

RISULTATI Sono stati identificati 46 studi per un totale di 16.205 pazienti che non hanno però fornito dati adeguati per valutare se lo screening con il dosaggio della vitamina D sia utile e sicuro. Sono emersi invece dati sull'efficacia della supplementazione in caso di deficit di vitamina D in soggetti asintomatici: il trattamento non riduceva la mortalità (differenza nel rischio assoluto: 0,3%), il numero di fratture (differenza nel rischio assoluto: -0,3%), l'incidenza di diabete (differenza nel rischio assoluto: 0,1%), l'incidenza di malattie cardiovascolari (*hazard ratio*: 1,0), l'incidenza di cancro (*hazard ratio*: 0,97) e l'incidenza di depressione. Non c'erano invece dati univoci riguardo agli effetti sulla funzionalità fisica e sulle infezioni, a fronte comunque di un buon profilo di sicurezza (nessun aumento di nefrolitiasi nei trattati).

NOVITÀ La supplementazione di vitamina D negli adulti asintomatici con carenza non comporta alcun beneficio per la salute e neppure riduce il numero delle fratture.

RISPOSTA Qualora la carenza di vitamina D sia scoperta con uno *screening* in adulti asintomatici la somministrazione della vitamina per riportarla ai livelli di norma non garantisce alcun vantaggio nella riduzione delle fratture.



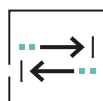
novità

★★★



qualità

★★★



trasferibilità

★★★



conflitti

☆☆☆

Kahwati L, LeBlanc E, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults. Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2021;325:1443-63.

Lo steroide per via nasale contrasta l'anosmia da COVID-19?

L'anosmia acuta, insieme all'ageusia, è uno dei sintomi più caratteristici dell'infezione da SARS-CoV-2. Non è un disturbo debilitante ma è comunque fastidioso e in alcuni casi tende a non regredire.

A oggi non ci sono terapie efficaci, tra le altre si è ipotizzata l'efficacia della somministrazione di un corticosteroide topico per via nasale.

È stato condotto in Iraq uno studio controllato e randomizzato che ha coinvolto 276 pazienti (età mediana 29 anni) con tampone positivo per SARS-CoV-2 e anosmia. I soggetti venivano randomizzati all'applicazione nasale per un mese o fino a scomparsa del sintomo di gocce di betametasone 3 volte al giorno, oppure a una analoga somministrazione di fisiologica.

La somministrazione dello steroide non si associava a un effetto significativo sui tempi di recupero dall'anosmia rispetto al placebo (*hazard ratio*: 0,88, $p=0,31$). Peralto l'83% dei partecipanti ha recuperato l'olfatto entro un mese dalla comparsa dell'anosmia, con un tempo mediano di recupero di 13 giorni.

In questo studio, che ha riguardato però soggetti giovani rispetto alla media dell'età dei pazienti COVID in Italia, la somministrazione topica di betametasone non offriva alcun vantaggio nel recupero dell'olfatto e non è quindi indicata.

Rashid R, Zgair A, et al. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: a randomised double-blind placebo-controlled study. Am J Otolaryngol 2021;DOI:10.1016/j.amjoto.2021.103033

NOTIZIE MINIME

Niente cristalloidi nella sepsi? - La somministrazione precoce di cristalloidi (30 ml/kg) nella prima ora di uno shock settico nell'adulto, indicata da molte linee guida, non avrebbe in realtà solide prove di efficacia. Una revisione sistematica che ha identificato sette articoli sull'argomento (solo pochi riguardavano la prima ora per cui sono stati inclusi quelli che consideravano fino alla sesta ora dopo la diagnosi) non ha trovato dimostrazione che il ricorso ai cristalloidi dia maggiori benefici rispetto al placebo per quanto riguarda la mortalità.

(Emerg Med 2021;DOI:10.1136/emered-2020-210298)

Psiche e dolore - La prevenzione del dolore cronico con interventi psicologici non pare essere efficace. Una revisione sistematica che ha identificato 11 studi che riguardavano soprattutto pazienti con mal di schiena non ha trovato a tre, sei e dodici mesi un effetto favorevole sull'intensità del dolore rispetto al placebo. Gli unici dati positivi, ma fondati su prove non consistenti, riguardavano la disabilità a dodici mesi e le capacità di far fronte al dolore a tre mesi.

(Clin J Pain 2021;37:379-95)

L'EFFICACIA DEI VACCINI SULLA VARIANTE SUDAFRICANA

NOTIZIA L'efficacia dei vaccini nei confronti della variante sudafricana di SARS-CoV-2 (in sigla B.1.351) è discussa: sia il vaccino di Novavax (non ancora disponibile in Italia) sia il vaccino di Pfizer-Biontech sembrano comunque avere una certa efficacia, anche se inferiore rispetto a quella del ceppo originario.

STUDIO Un primo studio controllato e randomizzato è stato condotto proprio in Sud Africa, paese di origine della variante, e ha riguardato 6.324 partecipanti vaccinati con il vaccino di Novavax che è a nanoparticelle della proteina *spike* del virus. Il vaccino ha dimostrato un'efficacia generale del 49,4%, tenendo conto che una parte dei vaccinati era immunodeficiente per via della infezione da HIV e che la variante sudafricana era in gioco nel 92,7% dei casi. Nei soggetti non infettati dall'HIV l'efficacia saliva al 60,1%.

Un secondo studio caso-controllo è stato invece condotto in Qatar in un periodo in cui il 50% dei casi nel paese era causato dalla variante sudafricana. In questo caso il vaccino anti COVID-19 utilizzato era quello a mRNA di Pfizer-Biontech. Sul campo il vaccino ha mostrato un'efficacia del 75% nei confronti della variante sudafricana, dato questo confermato anche da uno studio di coorte successivo, con efficacia del 72,1%.

IN PRATICA

La variante sudafricana di SARS-CoV-2 è coperta dai vaccini meno bene rispetto alla variante inglese che praticamente non inficia l'efficacia vaccinale. Questi studi indicano comunque che i vaccini mantengono un'efficacia variabile tra il 60 e il 70% a seconda del tipo. Rimane quindi fondamentale il riconoscimento rapido di varianti che sfuggono ai vaccini in modo che siano rapidamente isolate e non si diffondano nella popolazione.

Shinde V, Bhikha S, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 COVID-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med* 2021;DOI:10.1056/NEJMoa2103055

Abu-Raddad L, Butt A, et al. Effectiveness of the BNT162b2 COVID-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *N Engl J Med* 2021;DOI:10.1056/NEJMc2104974

La risposta al vaccino anti COVID-19 nei trapiantati

I pazienti trapiantati rispondono molto meno al vaccino a mRNA anti COVID-19 rispetto alla popolazione generale.

Uno studio statunitense ha arruolato 658 pazienti sottoposti a trapianto d'organo vaccinandoli con due dosi di un vaccino a mRNA. A distanza di tre settimane dalla prima dose solo il 15% dei vaccinati aveva sviluppato una risposta anticorpale misurabile. Dopo un mese dalla seconda dose tale percentuale saliva al 54%. I livelli di anticorpi erano comunque più alti dopo la seconda dose nei soggetti che avevano già avuto una risposta alla prima. La risposta era particolarmente scarsa nei soggetti

che erano trattati con antimetaboliti (solo l'8% di questi dopo la seconda dose aveva una risposta adeguata).

IN PRATICA

I pazienti trapiantati hanno una scarsa reattività al vaccino, non basta quindi somministrare il vaccino occorre anche valutare nel tempo la risposta anticorpale per sapere se un soggetto trapiantato è protetto o meno da COVID-19.

Boyarsky B, Werber W, et al. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA* 2021;DOI:10.1001/jama.2021.7489

Calze elastiche da non dimenticare in volo

L'utilizzo di calze elastiche graduate è efficace nel ridurre il rischio di trombosi venosa profonda nei lunghi viaggi in aereo.

Per confermare il dato è stata condotta una revisione sistematica della Cochrane Collaboration che ne aggiornava una risalente al 2006.

Sono stati selezionati undici studi controllati e randomizzati per un totale di 2.906 passeggeri. Gli studi potevano sia confrontare passeggeri con e senza calze elastiche, sia usare come controllo lo stesso passeggero facendogli usare all'andata una calza elastica su una gamba e al ritorno sull'altra.

In totale sono stati registrati cinquanta casi di trombosi venosa profonda asintomatica che si distribuivano diversamente sulla base di avere indossato o meno le calze elastiche (3 passeggeri le avevano indossate, 47 no; *odds ratio*: 0,10, limiti di confidenza al 95% da 0,04 a 0,25, $p < 0,001$ con prove di buona qualità).

Per quanto riguarda invece le trombosi venose superficiali i dati erano molto meno chiari e non raggiungevano la significatività statistica. Si sono verificati in tutto 16 casi, quattro dei quali in passeggeri che avevano indossato le calze elastiche e 12 nei controlli (*odds ratio*: 0,45, limiti di confidenza al 95% da 0,18 a 1,13, $p = 0,09$).

L'effetto dell'indossare le calze elastiche sull'edema era pure significativo (differenza media -4,72, limiti di confidenza al 95% da -4,91 a -4,62) ma in questo caso le prove disponibili erano di non buona qualità.

IN PRATICA

In caso di lunghi viaggi in aereo, superiori alle quattro ore, bisogna sempre consigliare di indossare le calze elastiche graduate compressive perché si riduce significativamente il rischio di trombosi venosa. Per valutare l'effetto su embolia polmonare e mortalità occorrono studi su numeri più ampi di soggetti.

Clarke M, Broderick C, et al. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;DOI:10.1002/14651858.CD004002.pub3

CARDIOLOGIA

Le linee guida del NICE sulla fibrillazione atriale (parte prima)

Il NICE ha aggiornato le linee guida sulla diagnosi e il trattamento della fibrillazione atriale (FA) nell'adulto. In questo numero di *Lettera Clinica* verranno sintetizzate le raccomandazioni relative alla diagnosi di FA e alla prevenzione dell'ictus, nel prossimo verranno fornite quelle relative al trattamento mirato, farmacologico e non, della condizione.

Diagnosi

- In caso di sospetto clinico (dispnea, palpitazioni, sincope, vertigini, dolore toracico, condizioni di ischemia cerebrale come ictus o TIA) effettuare la palpazione del polso radiale per valutare la regolarità del battito
- In caso di irregolarità della frequenza cardiaca in pazienti con sospetto clinico di FA anche asintomatici, effettuare un ECG a 12 derivazioni
- In pazienti con sospetto clinico di FA parossistica e negatività dell'ECG a 12 derivazioni, effettuare un monitoraggio Holter ECG per 24 ore se gli episodi sospetti o sintomatici si collocano entro questo intervallo, per tempi più prolungati se gli episodi sono meno frequenti

Valutazione del rischio cerebrovascolare e di sanguinamento

- Utilizzare il punteggio CHA₂DS₂-VA per la valutazione del rischio di ictus in presenza di FA
- Utilizzare il punteggio ORBIT per la valutazione del rischio di sanguinamento se si programma una terapia anticoagulante

Consulenza specialistica

Inviare il paziente a consulenza rapidamente in caso di mancato controllo dei sintomi. La consulenza deve essere effettuata entro quattro settimane dall'insuccesso terapeutico o dalla recidiva di FA dopo cardioversione

Prevenzione dell'ictus**Anticoagulanti**

- L'indicazione va stabilita su base individuale e condivisa con il paziente tenendo conto che nella maggior parte dei casi il beneficio terapeutico è superiore al rischio di sanguinamento. Nei casi con aumento del rischio di sanguinamento il rapporto rischi benefici non è sempre favorevole ed è comunque necessario un controllo stretto. Anche la scelta del tipo di anticoagulante va stabilita su base individuale
- Gli anticoagulanti orali diretti sono indicati nel paziente con FA e punteggio CHA₂DS₂-VA ≥ 2 , tenendo conto del rischio di sanguinamento. Possono essere considerati anche nel paziente maschio con punteggio CHA₂DS₂-VA pari a 1. Sono opzioni alla pari apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban
- Se gli anticoagulanti orali diretti sono controindicati o non tollerati, sono indicati gli antagonisti della vitamina K
- Nei pazienti stabili già in terapia con antagonisti della vitamina K, proseguire la terapia e considerare il passaggio a un'altra terapia alla prima visita di controllo, tenendo conto del tempo nel *range* terapeutico (TTR)
- Non usare gli anticoagulanti per la prevenzione dell'ictus in pazienti sotto i 65 anni di età senza altri fattori di rischio (CHA₂DS₂-VA pari a 0 per gli uomini e a 1 per le donne)
- Non interrompere la terapia solo a causa dell'età del paziente o del rischio di cadute
- Calcolare a ogni visita il tempo nel *range* terapeutico usando un metodo validato (come quello di Rosendaal) su un arco temporale di almeno sei mesi, ma senza tenere conto dei primi sei mesi di terapia
- I criteri di scarso controllo sono: 2 valori di INR >5 o 1 valore >8 negli ultimi sei mesi oppure 2 valori di INR $<1,5$ negli ultimi sei mesi oppure un TTR $<65\%$. In questi casi è necessaria una rivalutazione tenendo conto delle capacità cognitive e dell'aderenza al trattamento, delle condizioni di salute, delle interazioni farmacologiche, dello stile di vita e in particolare del consumo di alcol

Antiaggreganti

- I casi con coronaropatia o storia di infarto del miocardio vanno gestiti tenendo conto della malattia cardiologica di base
- Non usare l'acido acetilsalilico per la sola prevenzione dell'ictus