

LA SCELTA DELL'EDITORE

Cari soci SIGG, cari colleghi,

è con piacere che vi presentiamo il primo numero del Geriatric Journal Watch. L'iniziativa nasce per volontà del Presidente, Prof. Landi, per fornire ai soci SIGG un documento che supporti il processo di aggiornamento attraverso la selezione di articoli scientifici di interesse geriatrico. Ogni mese vengono monitorati i contenuti delle principali riviste internazionali in ambito geriatrico e non solo e vengono identificati gli articoli di maggiore interesse per il geriatra. Il Journal Watch raccoglie gli abstract degli articoli tradotti in italiano, al fine di renderne i contenuti maggiormente fruibili a tutti i soci SIGG; ogni abstract è anche accompagnato da un breve commento che mette in evidenza le possibili implicazioni e gli eventuali limiti dello studio.

Un ringraziamento particolare va agli specializzandi di Geriatria e Gerontologia delle Scuole del Campus Bio-Medico e dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, che con il coordinamento di Nicola Acampora hanno curato l'identificazione e la selezione degli articoli pubblicati in questo primo numero ed hanno fatto un meticoloso lavoro di traduzione. Non ce ne vogliate se qualche articolo rilevante dovesse "sfuggire", la letteratura è vasta e per ragioni di spazio non è sempre possibile dare risalto a tutti gli articoli di possibile interesse.

Il Geriatric sarà pubblicato con cadenza mensile e condiviso con tutti i soci. Al prossimo numero del Geriatric Journal Watch!

GERONTOLOGIA E GERIATRIA

Patologie croniche discordanti e sintomi depressivi: associazione longitudinale tra coppie di età media e anziana.

Polenick CA et al.

Journal of Gerontology Serie B

<https://doi.org/10.1093/geronb/gbz137>

Introduzione. Le persone in età adulta ed avanzata devono spesso gestire patologie croniche che possono incidere negativamente sul loro benessere. Poco si sa circa le condizioni croniche discordanti (per es. due o più condizioni che richiedono strategie terapeutiche in potenziale conflitto tra loro) fra le coppie anziane e circa il loro legame con i sintomi depressivi. Abbiamo considerato le condizioni cliniche discordanti sia a livello individuale che a livello di coppia (per es. fra sposi) e la loro implicazione a lungo termine con i sintomi depressivi.

Metodi. Sono stati inclusi 1116 coppie di età media e avanzata provenienti da cinque ondate (2006-2014) dell'*Health*

and Retirement Study. Utilizzando modelli longitudinali di interdipendenza attore-partner è stato valutato se le condizioni patologiche croniche discordanti a livello sia individuale sia di coppia sono legate a sintomi depressivi e se questa associazione diventa più forte con il tempo. I modelli sono stati corretti per età, etnia, livello di istruzione, presenza di sintomi depressivi al baseline e per una valutazione negativa del rapporto di coppia e per numero di patologie croniche in ogni ondata.

Risultati. Mogli e mariti hanno riportato più sintomi depressivi quando avevano condizioni discordanti a livello individuale e questa relazione si rinforzava nel tempo. Al di là di questa associazione, i mariti presentavano maggiori sintomi depressivi nel caso in cui le condizioni croniche riguardavano entrambi i componenti della coppia.

Discussione. Le condizioni croniche discordanti sia a livello individuale che di coppia possono essere associate in modo significativo allo sviluppo di sintomi depressivi sia negli individui di media età che negli anziani.

Le "condizioni croniche discordanti" interessano circa la metà degli individui di età compresa fra i 45-64 anni e oltre l'80% degli individui di età superiore ai 65 anni, impattando in maniera significativa sulla qualità della vita a tal punto da essere associate ad un aumentato rischio di sviluppare disordini depressivi. In particolare modo, la presenza di patologie croniche discordanti che necessitano di strategie terapeutiche differenti richiede un maggiore impegno, oltre che, in alcuni casi, la necessità di dover dare priorità ad una condizione patologica rispetto ad un'altra. Questo studio mostra come le condizioni discordanti possano avere un impatto non solo a livello individuale, ma a livello di coppia. Sia le donne che gli uomini affetti da patologie croniche discordanti sviluppano sintomi depressivi già dopo due anni di osservazione, con un'associazione che si intensifica nel tempo. Nel caso in cui entrambi i componenti della coppia risultino affetti da patologie croniche discordanti, è l'uomo a sviluppare più probabilmente i sintomi depressivi. Non è chiaro dallo studio se tale differenza sia da attribuire ad una maggiore capacità della donna di gestire la complessità di questa discordanza o se invece dipenda da una maggiore sensibilità dell'uomo nei confronti della condizione della partner. Qualsiasi sia la ragione, è chiaro che la gestione del singolo paziente non dovrebbe prescindere dalla valutazione complessiva della coppia. Infine il take home message è che patologie con indicazioni terapeutiche discordanti influiscono negativamente sul tono dell'umore pertanto è importante eseguire una valutazione multidimensionale del paziente allo scopo di armonizzare le indicazioni terapeutiche laddove possibile.

Analisi sul ruolo della dieta mediterranea nel moderare il rapporto tra lo stress percepito e la funzione cognitiva nelle persone anziane

D'Amico D et al.

Journal of Gerontology Serie B

<https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa030>

Introduzione. Lo stress percepito e l'aderenza alla dieta Mediterranea sono associati al deterioramento cognitivo nell'età avanzata; tuttavia a tutt'oggi non è stata analizzata l'interazione tra questi due fattori nei riguardi del deficit cognitivo. Questo studio cross-sectional ha valutato la presenza di un effetto sinergico dello stress percepito e dell'aderenza alla dieta Mediterranea sulla funzione cognitiva di 192 persone non affette da demenza con età tra i 60 ed i 95 anni.

Metodi. Questo studio osservazionale trasversale ha incluso adulti con età tra i 60 e i 95 anni non istituzionalizzati. Sono stati esclusi adulti con diagnosi di demenza, disturbo psichiatrico, deficit dell'apprendimento, menomazione visiva o uditiva, incapacità di ottenere un punteggio maggiore di 21 allo Shipley Vocabulary Test. I test che sono stati sottoposti ai pazienti sono i seguenti:

- 10-item Perceived Stress Scale (PSS-10): un questionario Likert-type con un punteggio che va da 0-40 il cui massimo indica una grande percezione dello stress nell'ultimo mese.

- EPIC-Norfolk Food Frequency Questionnaire (FFQ; Bingham et al., 1997): un questionario di frequenza di consumo alimentare semi-quantitativo composto da 130 voci riguardanti i diversi alimenti consumati nell'ultimo anno.
- Mini-Mental State Examination (MMSE): test per la valutazione della performance cognitiva globale con punteggio da 0-30, tanto più alto quanto migliore è la capacità cognitiva.
- California Verbal Learning Test II (CVLT-II): un test neuro-cognitivo che attesta le capacità di memoria e di apprendimento verbale periodico.
- Trail Making Test Part B (TMT-B): test neuropsicologico di attenzione visiva e cambiamento di compito.
- L'adesione alla dieta Mediterranea da parte della popolazione in esame è stata verificata assegnando un punteggio da 0 a 2 per un consumo rispettivamente basso, moderato o alto dei componenti della dieta Mediterranea e da 0 a 2 per un consumo rispettivamente basso, moderato o alto di alimenti considerati dannosi. Inoltre ad ognuno di nove alimenti considerati fondamentali della dieta Mediterranea è stato assegnato un punteggio da 0 a 2, in base a valori nutrizionali predeterminati.

L'analisi statistica ha utilizzato tre differenti modelli per lo studio dell'influenza della dieta nella relazione tra lo stress inteso come variabile indipendente (PSS-10) e le funzioni esecutive e mnemoniche come variabili dipendenti (CVLT-composite e TMT-B).

Risultati. Dei 192 pazienti inclusi per l'analisi statistica, l'età media rappresentata è di 68.45 ± 0.49 anni con una media di anni di scolarità di 16.75 ± 0.25 anni, 64% donne, 86.5% di razza caucasica. Livelli più alti di stress percepito erano associati a peggior funzione esecutiva in presenza di una bassa aderenza, ma non in presenza di una aderenza medio/alta, alla dieta Mediterranea. Lo stress percepito invece non era associato alla memoria episodica, indipendentemente dal grado di aderenza alla dieta Mediterranea.

Discussione. L'ipotesi proposta inizialmente dallo studio di dimostrare la correlazione tra stress, adesione alla dieta Mediterranea e funzioni cognitive, è stata dunque riscontrata nelle funzioni esecutive ma non nella capacità di memoria episodica. Una possibile spiegazione di un tale risultato è che il lobo frontale, adibito alle funzioni esecutive, è maggiormente suscettibile ai cambiamenti fisiologici età-correlati rispetto alle funzioni di memoria riservate al sistema dell'ippocampo, maggiormente colpito da patologie neurologiche quali il morbo di Alzheimer e il deterioramento cognitivo lieve (Hedden & Gabrieli, 2004). Inoltre, come è emerso dallo studio di Gardener et al (2015), le capacità esecutive dipendenti dal lobo frontale si sono rivelate essere più sensibili alle abitudini di alimentazione salutare rispetto ai processi di apprendimento e di memoria legati al sistema dell'ippocampo.

Questo studio fornisce informazioni ulteriori sul della dieta Mediterranea nel mediate la relazione tra stress percepito e capacità cognitive. La limitazione principale dello studio, comune a tutti gli studi trasversali, è l'impossibilità di stabilire la direzione dell'associazione osservata: potrebbe essere infatti il deterioramento cognitivo a causare un aumento dello stress o un'alterazione del pattern dietetico, e non viceversa. Sono necessari ulteriori studi per verificare i risultati ottenuti in una popolazione più vasta, con una maggiore stratificazione per gruppi di età, etnia e scolarità, e con diverse abitudini quotidiane quali attività sportiva, relazioni sociali ed integrazione nella società.

Analisi comparativa di studi coordinati in merito all'associazione longitudinale tra la forza misurata tramite handgrip e le funzioni cognitive nell'età adulta

Zammit AR et al.

Journal of Gerontology Serie B

<https://doi.org/10.1093/geronb/gbz072>

Introduzione. Diversi studi hanno dimostrato che una maggiore forza misurata attraverso l'handgrip, che è indicativa della forza muscolare globale, è correlata ad un minor rischio di deterioramento cognitivo. Nessuno di questi studi, tuttavia, ha valutato come la variazione di forza nel tempo sia associata alle variazioni dello stato cognitivo.

Metodi. Sono stati utilizzati dati provenienti da nove diversi studi longitudinali nell'ambito dell'*Integrative Analysis of Longitudinal Studies on Aging and Dementia* (IALSA). Per valutare la variazione longitudinale degli indicatori di stato cognitivo in relazione alle variazioni della forza muscolare sono stati utilizzati dei modelli di regressione lineare misti stratificati per sesso. I risultati dei modelli ottenuti nei diversi studi sono stati combinati effettuano una meta-analisi.

Risultati. È stato riscontrato un indice di correlazione medio statisticamente significativo (0.55, I.C. 95% = 0.44-0.56) tra i risultati all'handgrip e i vari test cognitivi somministrati nei vari studi longitudinali presi in esame, con una notevole eterogeneità tra i gruppi. Altresì significativa è risultata la relazione longitudinale tra l'handgrip e i singoli studi cognitivi. Nel dettaglio: mental status 0.62. I.C. 95% 0.42-0.66; processing speed 0.62 I.C. 95% 0.32-0.72; attention and working memory 0.60 I.C. 95% 0.43- 0.63; perceptual reasoning 0.60 I.C. 95% 0.18-0.77; verbal abilities 0.58 I.C. 95% 0.37-0.64; learning and memory 0.42 I.C. 95% 0.27-0.51. Le correlazioni sono risultate maggiormente evidenti nel gruppo delle donne, in particolar modo negli studi con follow-up a lungo termine.

Discussione. La riduzione della forza muscolare globale, ben espressa dai valori misurati al dinamometro, è correlata a una maggiore atrofia cerebrale e ad un accumulo di sostanza bianca nelle diverse regioni encefaliche (Aribisala et al. 2013). Inoltre, è stato visto come l'attività fisica, soprattutto di carattere aerobico, influisce positivamente sul mantenimento dell'healthy aging non solo in termini di capacità fisiche, bensì anche delle capacità cognitive (Young et al. 2015). I risultati di questa metanalisi hanno mostrato come esista un'associazione

longitudinale tra forza muscolare e performance cognitiva in diversi domini

Se da un lato l'assenza di criteri di inclusione e di esclusione stringenti e la differente metodica di valutazione delle funzioni cognitive è alla base dell'eterogeneità dei dati ottenuti, questa metanalisi fornisce una panoramica di confronto degli studi che valutano la correlazione tra la forza misurata tramite handgrip e le funzioni cognitive nell'età adulta, rafforzando l'evidenza dell'esistenza di un'associazione tra queste variabili. Inoltre, l'analisi delle differenze in termini di risultati tra i vari studi in esame fornisce importanti informazioni per la ricerca di ulteriori fattori alla base di una maggiore o minore associazione tra le due variabili in oggetto. Risulta pertanto evidente, in conclusione, la necessità di effettuare ulteriori studi longitudinali coordinati su diverse popolazioni specifiche per determinare un maggiore potere predittivo delle misurazioni della forza misurata tramite handgrip in termini di peggioramento delle funzioni cognitive.

La prevalenza e le caratteristiche delle ospedalizzazioni correlate ai farmaci psicotropi negli anziani: una revisione sistematica e metanalisi

Wojt IR et al.

JAMDA

<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.12.035>

Introduzione. I disturbi psichici colpiscono circa il 15% degli ultrasessantenni e vengono spesso ed inappropriatamente trattati con farmaci psicotropi (antidepressivi, ansiolitici, sedativi, antipsicotici, etc), piuttosto che con approcci non farmacologici come la psicoterapia. L'utilizzo di questi farmaci negli anziani può determinare severi effetti collaterali tali da richiedere l'ospedalizzazione. Ciò è spesso dovuto alle variazioni nella farmacocinetica e farmacodinamica età-relate, alle multimorbidità e alla polifarmacoterapia. Le ospedalizzazioni correlate agli effetti avversi a farmaci, associate ad elevati costi e ad aumentata morbilità, sono spesso evitabili. Nonostante revisioni sistematiche recenti abbiano esaminato la prevalenza e le caratteristiche dei ricoveri conseguenti agli effetti avversi alla terapia farmacologica in generale, nessuna di esse si è concentrata su quelli correlati all'impiego di farmaci psicotropi nella popolazione anziana. Pertanto, questo studio si propone di fornire un'esauriente revisione sistematica aggiornata e meta-analisi della prevalenza e delle caratteristiche dei ricoveri correlati a farmaci psicotropi negli anziani.

Metodi. È stata eseguita una revisione sistematica con metanalisi della letteratura scientifica concernente gli studi sulle ospedalizzazioni correlate all'utilizzo di farmaci psicotropi, pubblicata in lingua inglese nei database di Medline, CINAHL, SCOPUS ed ENBASE a partire dall'anno 2010 fino al mese di marzo 2020. Tre autori diversi hanno esaminato in modo indipendente i titoli, i riassunti ed i testi completi degli studi più rilevanti. Invece altri due autori hanno estratto dagli articoli scientifici selezionati informazioni riguardanti le caratteristiche dello studio (posizione geografica, anno di pubblicazione, setting, disegno dello studio e dimensione del campione), della prevalenza (numero dei ricoveri per l'uso dei farmaci psicotropi, quello per gli effetti avversi dei farmaci,

numero totale dei ricoveri), e le caratteristiche del campione (età, sesso, comorbidità, presentazione clinica, luogo di residenza). Infine è stata condotta una metanalisi per stimare la prevalenza cumulativa e gli intervalli di confidenza del 95% delle ospedalizzazioni correlate all'uso dei farmaci psicotropi utilizzando modelli di effetto casuali. L'eterogeneità è stata esplorata mediante l'analisi dei sottogruppi.

Risultati. Degli ottocentoquindici studi clinici selezionati, sono stati scelti soltanto undici nell'analisi finale. Cinque di essi erano trasversali, altrettanti cinque di coorte ed uno caso-controllo. I farmaci psicotropi hanno contribuito al 2.1% (95% CI 1.2% e 3.3%) dei ricoveri totali e all'11.3% (95% CI 8.2% e 14.8%) dei ricoveri correlati ad eventi avversi da farmaci. I farmaci psicotropi maggiormente responsabili dei ricoveri erano antidepressivi, ipnotici, sedativi ed antipsicotici.

Discussione. La revisione sistematica e la metanalisi hanno evidenziato come i farmaci psicotropi contribuiscono notevolmente alle ospedalizzazioni dei soggetti anziani. Tra tutti, in particolare gli antidepressivi, i sedativi e gli antipsicotici, i quali sono maggiormente associati a cadute, delirium ed iponatriemia, come sottolineato da precedenti studi. Secondo gli autori, nella maggior parte dei casi tali ospedalizzazioni potrebbero essere prevenute attraverso una giudiziosa e cauta prescrizione dei farmaci psicotropi negli anziani, in particolare delle benzodiazepine.

Questa revisione sistematica presenta diversi punti di forza. In primo luogo, il fatto che due revisori abbiano selezionato ed estratto i dati da tutti gli studi identificati, effettuando un'analisi qualitativa. In secondo luogo, è stata presa in considerazione una vasta gamma di farmaci psicotropi, piuttosto che solo una particolare classe o sottoclasse. Tuttavia, essa presenta alcuni limiti:

1. sono stati esclusi articoli non in lingua inglese ed inediti prima del mese di gennaio 2010, escludendo studi potenzialmente rilevanti;
2. sono stati esclusi tra le categorie di farmaci psicotropi quelli impiegati nelle demenze, per restringere il campo di ricerca;
3. la prevalenza registrata di ricoveri correlati agli effetti avversi ai farmaci psicotropi risultava maggiore negli studi trasversali e con campioni di dimensioni inferiori.

Gli autori suggeriscono di approcciare in futuro studi specifici su ciascun sottogruppo di farmaci psicotropi e di implementare sistemi di classificazione uniformi degli eventi avversi da farmaci, così da poter migliorare la comparabilità tra studi.

Strumenti di screening per il deterioramento cognitivo nei pazienti anziani in pronto soccorso: revisione sistematica e meta-analisi

Calf AH et al.
Age and Ageing

<https://doi.org/10.1093/ageing/afaa183>

Introduzione. Il deterioramento cognitivo è riscontrato nel 26% dei pazienti anziani che accedono al Pronto Soccorso (PS) e può essere causato da delirium, demenza o entrambi. Delirium e demenza sono sindromi altamente correlate: i pa-

zienti con demenza sono a rischio di delirium, ed i pazienti con delirium possono sviluppare demenza. Riconoscere il delirium in PS è di vitale importanza, perché è per definizione una condizione sempre ascrivibile ad una problematica clinica sottostante, che dovrebbe essere diagnosticata e trattata prontamente. In questa prospettiva, lo stato mentale alterato può essere considerato un parametro vitale. Poiché la maggior parte dei pazienti anziani giunge a ricovero tramite accesso in PS, sarebbe utile riconoscere rapidamente i pazienti con deterioramento cognitivo al fine di iniziare immediatamente gli interventi atti a prevenire gli effetti avversi legati all'ospedalizzazione in questa particolare categoria di pazienti. In PS tuttavia il deterioramento cognitivo sarebbe riconosciuto solo nel 38% dei pazienti più anziani con delirium o deterioramento cognitivo senza delirium.

Metodi. È stata condotta una revisione sistematica e una meta-analisi per valutare l'accuratezza diagnostica dello screening cognitivo e degli strumenti per escludere il deterioramento cognitivo nei pazienti anziani in PS. È stata eseguita una ricerca bibliografica completa in MEDLINE, EMBASE, CINAHL e CENTRAL fino al 3 marzo 2020. Gli studi sono stati considerati idonei per la revisione quando soddisfacevano i seguenti criteri:

- Studio di coorte o studio caso-controllo
- La popolazione dello studio era costituita da pazienti con un'età media di 65 anni o superiore, che accedevano in Pronto Soccorso.
- La condizione target era il deterioramento cognitivo indipendentemente dall'eziologia. Idealmente, la diagnosi si basava sui criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM) realizzati da specialisti geriatri. Il Confusion Assessment Method (CAM) e il Mini-Mental State Examination (MMSE) sono stati accettati come gold standard sostitutivi a causa del loro ampio uso nella pratica clinica;
- Il test indice era uno strumento per valutare la cognizione in PS.

Sulla base della condizione target scelta dei diversi studi, il deterioramento cognitivo doveva essere classificato in causato da delirium e deterioramento cognitivo indipendente dall'eziologia.

Risultati. Sono stati inclusi 23 articoli che hanno descritto un totale di 23 studi in 17 diverse coorti di studio.

14 studi si sono concentrati sul deterioramento cognitivo specificatamente causato dal delirium, e 1 studio ha esaminato uno strumento di screening e ha classificato i risultati in deterioramento cognitivo cronico e delirium. L'età media della popolazione in studio inclusa variava dai 73.5 a 81.0 anni. Dal 46 al 59% dei partecipanti erano donne. Quasi tutti gli studi hanno utilizzato i criteri DSM per il delirium come standard di riferimento, due studi hanno utilizzato il CAM.

9 studi riportati hanno tentato di effettuare uno screening per il deterioramento cognitivo indipendentemente dall'eziologia. L'età media della popolazione in studio inclusa variava da 75.4 a 81.9 anni. La percentuale di donne che hanno partecipato agli studi variava dal 45% al 63%. Otto studi hanno utilizzato l'MMSE come standard di riferimento con valori di cut-off variabili da <26 a <24 punti e uno studio ha utilizzato i criteri del DSM per la demenza.

Compromissione cognitiva causata dal delirium: La stima della sensibilità e delle specifiche del test 4 A (4AT) era dell'86.9% (IC 95% 73.5-94.1) e 69% (95% CI 59.6-96.5), ri-

spettivamente. Per (m) RASS, la stima della sensibilità era del 76.7% (95% CI 58.4-88.5) e la specificità era 89.7% (95% CI 78.6-95.4).

Deterioramento cognitivo: La stima della sensibilità e della specificità dell'Ottawa 3 Day Year (O3DY) era rispettivamente dell'89.8% (95% CI 70.6-97.0) e del 60.9% (95% CI 47.0-73.2). Per rispettivamente 6-CIT / SBT e SIS la stima della sensibilità era dell'89.1% (95% CI 78.2-94.9) e 71.5% (IC 95% 58.5-81.8) e per la specificità era 67.2% (95% CI 55.8-76.9) e 79.2% (95% CI 75.1-82.8).

Discussione. Lo strumento di screening ideale dovrebbe avere una elevata capacità di disturbi cognitivi, con facile integrazione nella pratica quotidiana del PS. In un ambiente frenetico come il PS in cui il tempo e le risorse sono limitate, sarebbe ideale l'utilizzo di un solo test. Il 4AT e l'O3DY sembrano essere entrambi abbastanza affidabili nel rilevare il deterioramento cognitivo, causato o meno dal delirium e, poiché il 4AT e l'O3DY non richiedono una formazione approfondita da parte del valutatore, sembrano entrambi essere gli strumenti di screening più pratici in un PS. Questo studio presenta alcune limitazioni: in primo luogo, la maggior parte degli strumenti di screening sono progettati per rilevare il delirium o il deterioramento cognitivo cronico come la demenza. Poiché circa la metà delle persone anziane con demenza, che accedono al PS, sviluppa delirium (considerando che quest'ultimo è spesso sovrapposto alla demenza), percepire questa differenza non è sempre facile, sebbene rilevante. Per poter applicare gli interventi, è importante rilevare il deterioramento cognitivo, sia esso causato da delirium, demenza o DSD. Il riconoscimento del delirium nel contesto di acuzie è inoltre di ulteriore importanza nel rilevare e trattare i possibili disturbi medici casuali. Come primo passo risulta quindi utile uno strumento di screening per il deterioramento cognitivo di facile applicazione, preferibilmente una singola valutazione. Una valutazione come la 4AT fornisce test cognitivi di base, volti a rilevare deterioramento cognitivo moderato-grave, insieme alla valutazione per il delirium. Dopo aver riconosciuto la presenza di un disturbo cognitivo con l'ausilio di uno strumento di screening, è necessaria un'ulteriore valutazione cognitiva per distinguere l'eziologia in un momento successivo, ad esempio entro 24 ore dal ricovero. In secondo luogo, negli studi inclusi, come standard di riferimento sono stati utilizzati i criteri DSM, MMSE e CAM. I criteri del DSM sono creati per classificare i disturbi (neuro) cognitivi, disturbi rilevati anche da MMSE e CAM. La scelta dello standard di riferimento ha influenzato i risultati della meta-analisi. Gli studi che utilizzavano l'MMSE o il CAM come standard di riferimento hanno riportato una maggiore sensibilità e una specificità inferiore del test dell'indice esaminato rispetto agli studi che utilizzano il DSM come standard di riferimento. Ciò può essere spiegato dal fatto che il test indice viene confrontato con uno strumento di screening più esteso (cioè MMSE o CAM), spesso sviluppato con una sensibilità ottimale.

A causa dell'eterogeneità clinica e metodologica degli studi inclusi, è difficile determinare un test diagnostico da utilizzare come strumento di screening per il deterioramento cognitivo. In questa revisione sistematica, il 4AT o O3DY sembrano essere i più promettenti per l'identificazione del deterioramento cognitivo indipendentemente dall'eziologia in PS.

Pattern di multimorbilità e rischio di istituzionalizzazione a 6 anni nelle persone anziane: il ruolo dell'assistenza formale (pubblica) ed informale (familiare)

Marengoni A. et al.

JAMDA

<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.12.040>

Introduzione. Le case di cura giocano un ruolo centrale nella risposta da parte dei sistemi sanitari e dei servizi sociali al crescente numero di anziani svantaggiati ed affetti da gravi condizioni che ne limitano l'autonomia. Attualmente, la percentuale di persone con più di 65 anni che risiedono in case di cura varia molto tra i vari paesi (si va dallo 0.2% in Corea al 7.9% in Svezia), ma si prevede che la domanda di assistenza a lungo termine, e i costi ad essa associati, aumenteranno in tutto il mondo, in relazione all'invecchiamento della popolazione e all'aumento del numero assoluto di persone affette da malattie croniche progressive ed invalidanti. Pertanto, l'identificazione di categorie di anziani ad alto rischio di istituzionalizzazione potrebbe essere una valida strategia per pianificare adeguatamente l'allocazione delle risorse e ridurre o, quantomeno, ritardare la necessità di assistenza residenziale a lungo termine. La ricerca pregressa sui fattori predittori di istituzionalizzazione ha dimostrato come tale rischio sia elevato nel momento in cui coesistono più malattie nella stessa persona. Negli ultimi anni, un numero crescente di prove ha, inoltre, dimostrato come le malattie si sviluppino negli individui seguendo specifici pattern e che il loro raggruppamento risulti principalmente guidato da una serie non casuale di fattori di rischio biologici, di stile di vita e ambientali. Lo scopo di tale studio consiste nel valutare quali modelli di multimorbilità aumentino il rischio di istituzionalizzazione durante 6 anni di follow-up nelle persone svedesi più anziane, esaminando inoltre il potenziale effetto tampone dato dalla presenza di un rete assistenziale, formale ed informale.

Metodi. Sono stati utilizzati i dati dello studio nazionale svedese sull'invecchiamento e la cura a Kungsholmen (Swedish National study on Aging and Care in Kungsholmen, SNAC-K), uno studio di coorte che include adulti che vivono nel distretto di Kungsholmen di Stoccolma (Svezia) di età pari o superiore a 60 anni. Applicando i criteri di esclusione (meno di due patologie; istituzionalizzazione già in atto; indisponibilità di informazioni su disabilità, istruzione, stato civile o grado di assistenza, sia formale che informale), si sono individuati 2571 partecipanti, raggruppati per pattern di multimorbilità tramite un algoritmo di soft clustering ("fuzzy c-mean clustering algorithm"). Si è, quindi, ricorso ad una valutazione longitudinale dei soggetti arruolati per determinare la relazione tra pattern di multimorbilità e l'outcome di istituzionalizzazione a 6 anni. Inoltre, si è proceduto ad aggiustare tale associazione dapprima per le caratteristiche sociodemografiche e il grado di disabilità, e poi due modelli aggiuntivi hanno incluso la presenza di cure formali e informali (ore al giorno), con analisi stratificate in relazione alla loro rispettiva presenza.

Risultati. L'età media dei 2571 partecipanti allo studio era pari a 74.5 ± 10.3 anni, il 65% dei partecipanti erano donne. Al tempo zero, sono stati identificati sei pattern di multimorbilità: (1) malattie psichiatriche ($n=149$; 5,8%); (2) malattie cardiovascolari, anemia e demenza ($n=203$; 7,9%); (3) disturbi metabolici e del sonno ($n=297$; 11,6%); (4) menoma-

zioni sensoriali e cancro (n=303; 11,8%); (5) malattie muscoloscheletriche, respiratorie e gastrointestinali (n=411; 16,0%); e (6) un pattern specifico (n=1208; 47,0%), in cui nessuna delle patologie supera la prevalenza attesa e che può essere considerato come una multimorbilità generica. I soggetti con disturbi sensoriali e cancro (83.8 ± 8.5 anni) e quelli con malattie cardiovascolari, anemia e demenza (83.2 ± 8.4 anni) erano in media più anziani, presentavano mediamente il più alto numero di malattie croniche pro capite (7.8 ± 2.4) ed erano i più colpiti da disabilità. Durante i 6 anni di follow-up, 108 (4,2%) partecipanti sono stati istituzionalizzati, 519 (20,2%) sono morti e 365 (14,2%) hanno abbandonato. Le persone istituzionalizzate erano più anziane, con più probabilità di essere donne e colpite in media da più malattie croniche. Il tasso di istituzionalizzazione era più alto nel pattern caratterizzato da malattie cardiovascolari, anemia e demenza (8,4%), il quale è stato l'unico associato a un aumentato rischio di istituzionalizzazione in 6 anni rispetto al pattern non specifico, [relative risk ratio (RRR) 2.23; IC 95% 1,07–4,65]. Nelle analisi stratificate, i partecipanti privi di qualunque assistenza formale al basale inclusi nei pattern di malattie psichiatriche (RRR 3.34; IC 95% 1.20–9.32) e di malattie cardiovascolari, anemia e demenza (RRR 2,99; IC 95% 1,20–7,46) presentavano rischi relativi di istituzionalizzazione a 6 anni più alti rispetto al pattern specifico. La stratificazione per cura informale ha mostrato, invece, che coloro che ne erano privi in partenza appartenenti al raggruppamento di malattie cardiovascolari, anemia e demenza erano a maggior rischio di istituzionalizzazione in 6 anni, rispetto al pattern specifico (RRR 2.79; IC 95% 1.16– 6.71).

Discussione. I risultati di questo studio hanno mostrato che, rispetto a una combinazione meno onerosa e più generica di malattie croniche (ovvero, il pattern specifico), gli anziani con multimorbilità caratterizzati da malattie cardiovascolari, anemia e demenza erano a più alto rischio di istituzionalizzazione in 6 anni, indipendentemente dalle caratteristiche sociodemografiche e dalla disabilità di base. All'interno di questo pattern, coloro che ricevono assistenza formale o informale hanno mostrato un minor rischio di trasferimento in

una casa di cura. Infine, i partecipanti inseriti nel pattern delle malattie psichiatriche che non ricevevano assistenza formale sono risultati a maggior rischio di istituzionalizzazione. La coesistenza di patologie cardiovascolari, anemia e demenza potrebbe tradursi in un aumento di istituzionalizzazione, a causa della forte associazione tra demenza e disabilità e tra malattie cardiovascolari e deterioramento cognitivo. Inoltre, la dimostrazione che isoggetti senza assistenza formale nel pattern delle malattie psichiatriche, e quelli senza cure formali o informali nel pattern delle malattie cardiovascolari, l'anemia e la demenza avevano maggiori rischi di istituzionalizzazione suggerisce che l'assistenza formale e informale potrebbe tamponare questo rischio associato a specifici quadri pluripatologici. Ciò richiede direttamente un investimento prolungato e sostenibile, non solo nell'assistenza domiciliare formale guidata dal comune, ma anche nella fornitura di supporto a quei caregiver informali che sono più vulnerabili alle conseguenze negative per la salute di un'attività di assistenza. Sapere quali pattern di multimorbilità siano associati ad un rischio più elevato di ricovero in casa di cura, in assenza di cure formali o informali, potrebbe aiutare nella distribuzione e allocazione futura delle risorse e dei fondi pubblici.

La presenza di specifici pattern di multimorbilità caratterizzati da malattie cardiovascolari, anemia e demenza e da malattie psichiatriche aumenta significativamente il rischio di istituzionalizzazione nelle persone anziane. Di conseguenza, gli interventi volti a prevenire il raggruppamento di queste specifiche malattie potrebbero ridurre l'onere associato all'assistenza residenziale a lungo termine. Inoltre, la fornitura di assistenza formale e informale può essere una strategia efficace per ridurre il rischio di istituzionalizzazione e, quindi, dovrebbero essere rivolte in particolare a soggetti che soffrono dei suddetti modelli di pluri-patologie.

MEDICINA INTERNA

I vaccini nella popolazione ultrasessantacinquenne

Cunningham AL et al.

BMJ

<https://doi.org/10.1136/bmj.n188>

Introduzione. Le infezioni causate da virus influenzali, virus varicella-zoster e pneumococco sono un'importante causa di morbilità e, nel caso di influenza e polmonite da pneumococco, mortalità soprattutto nella popolazione di età superiore ai 65 anni. Da diversi anni ormai sono disponibili vaccini in grado di prevenire queste patologie e le loro complicanze, la cui efficacia e durata però, non hanno ancora raggiunto i risultati sperati, soprattutto all'aumentare dell'età dei pazienti. Tuttavia questi dati potrebbero migliorare, come è avvenuto nel caso del vaccino ricombinante per il virus varicella zoster (RZV), grazie a nuove strategie come l'utilizzo di nuovi adiuvanti antigenici o l'incremento della concentrazione del principio attivo.

Questo articolo si propone di analizzare le principali evidenze sull'utilizzo di questi vaccini in questo specifico sottoinsieme di pazienti, identificarne i principali limiti e suggerire le possibili direzioni che la ricerca potrà seguire.

Metodi. L'analisi è stata effettuata mediante ricerca su Pubmed e OVID Medline di articoli pubblicati tra il 2010 e luglio 2020, su riviste scientifiche di moderato/altro impatto incluse nell'Abridged Index Medicus, prediligendo quelli di maggiore rilevanza scientifica. Sono stati valutati principalmente studi controllati randomizzati, rassegne sistematiche con meta analisi, e studi su larga scala.

Risultati. *Herpes zoster:* I vaccini attualmente disponibili per herpes zoster sono due: ZVL, il cui principio attivo è il virus vivo attenuato, e RZV, costituito da una subunità virale (glicoproteina E) ricombinante insieme al sistema adiuvante AS01B. ZVL è stato il primo ad essere sviluppato ed è l'unico in commercio in molti Paesi, tuttavia presenta dei

limiti rappresentati da una significativa riduzione dell'efficacia all'aumentare dell'età, dalla breve durata dell'immunità, e dalla controindicazione nei pazienti gravemente immunocompromessi; inoltre i tentativi di migliorare il potere immunogenico del vaccino aumentando la concentrazione del principio attivo o aggiungendo una seconda somministrazione non hanno sortito l'effetto sperato. Questi limiti sono stati superati da RZV: per quanto riguarda l'efficacia del vaccino nel prevenire l'herpes zoster, i due studi di fase III randomizzati controllati con placebo in cieco, ZOE-50 (condotto persone di età ≥ 50 anni) e ZOE-70 (condotto su persone di età ≥ 70 anni), hanno dimostrato un'alta efficacia del vaccino (intorno al 90%) in tutte le fasce d'età, senza significative differenze nei pazienti ultraottantenni; per quanto riguarda invece la prevenzione della nevralgia post-erpetica, i due studi hanno dimostrato un'efficacia del 91.2%, senza rilevanti differenze nelle varie fasce d'età. Altri vantaggi del RZV sono la durata d'azione maggiore rispetto a ZVL e la dimostrata sicurezza ed efficacia in tutte le classi di pazienti, in particolare nei pazienti immunodepressi, con multiple comorbidità e negli anziani fragili. Ad oggi tuttavia manca un confronto tra i due vaccini nei pazienti con immunodepressione di grado lieve/moderato, come ad esempio i pazienti che soffrono di patologie autoimmuni; in particolare bisognerebbe indagare gli effetti sull'efficacia di RZV in corso di terapie che sopprimono la risposta dei linfociti T helper.

Influenza: i vaccini antinfluenzali attualmente in commercio sono multivalenti (generalmente trivalenti o tetravalenti) e costituiti da subunità virali inattivate (emoagglutinine e neuraminidasi, che sono le principali glicoproteine di membrana). Nella popolazione anziana sembra che questi vaccini abbiano una minore efficacia, per cui si è tentato di migliorarla con l'incremento della dose di antigene o con l'aggiunta di adiuvanti (MF59). Dagli studi effettuati fin ora comparando il costo aumentato dei vaccini ad alte dosi e il risparmio economico in termini di riduzione di ospedalizzazioni e morti, sembra che il loro utilizzo sia vantaggioso. Per quanto riguarda l'utilizzo degli adiuvanti è stato dimostrato che l'utilizzo di MF59 è più efficace dei vaccini standard nella riduzione delle complicanze dell'influenza e delle ospedalizzazioni. Questi vaccini hanno dimostrato dunque di essere più immunogenici rispetto a quelli standard, tuttavia sono ancora oggetto di studi clinici.

Pneumococco: lo pneumococco (*S. Pneumoniae*) può causare patologia locale a livello di polmone, orecchio medio o seni paranasali, o sistemica attraverso il torrente ematico andando a colpire alveoli, SNC o articolazioni, causando Patologia Pneumococcica Invasiva (IPD). Esistono oltre 90 stereotipi di *S. Pneumoniae* che differiscono notevolmente per patogenicità e risposta ai vaccini. Ad oggi esistono due principali tipi di vaccini anti-pneumococco: vaccini coniugati e vaccini polisaccaridici; entrambi hanno dimostrato scarsa efficacia nella prevenzione di IPD e polmonite negli anziani.

Discussione. Grazie ai risultati dimostrati RZV può essere utilizzato come riferimento per la valutazione dell'efficacia dei vaccini nella popolazione ultracinquantenne, indipendentemente dall'età o dall'eventuale condizione di fragilità. Sembra che con RZV sarà possibile ridurre le spese sanitarie conseguenti all'herpes zoster e potrebbe avere un ruolo anche nei pazienti immunocompromessi. Laddove RZV non fosse disponibile, invece, una soluzione può essere rappresentata da un altro vaccino, ZVL. Per quanto riguarda invece i vaccini contro influenza e pneumococco, dalla letteratura emerge la necessità

di apportare dei miglioramenti nella loro efficacia, mentre la loro utilità sembra sempre più importante, soprattutto alla luce della pandemia da covid-19 in cui talvolta i virus influenzali possono mimare o addirittura sovrapporsi all'infezione da coronavirus. Sempre prendendo esempio dallo sviluppo del RZV, inoltre, sembra che una strategia utile possa essere quella di formulare dei vaccini che contengano uno o pochi target antigenici insieme a sostanze adiuvanti, che potrebbero essere utilizzati anche per altre patologie tra cui influenza, virus respiratorio sinciziale e covid-19. L'utilizzo contemporaneo di questi vaccini è realizzabile e importante per ottenere un effetto protettivo maggiore nella popolazione anziana. Attuali linee guida: RZV è stato approvato in 27 Paesi, ed è raccomandato sia per ultracinquantenni che per ultrasessantenni; in alcuni paesi è possibile somministrarlo anche a pazienti immunocompromessi di età superiore a 18 anni. Non ci sono ancora raccomandazioni per l'utilizzo di vaccini antinfluenzali potenziati, che peraltro non sono ancora stati approvati in molti Paesi.

Herpes zoster:

- *serve valutare la sicurezza a lungo termine dei vaccini con adiuvanti in pazienti con patologie autoimmuni;*
- *mancano dati su efficacia e durata di RZV nella pratica clinica;*
- *in quali altri condizioni di immunodeficienza (iatrogene o patologiche) può essere utile RZV?*

Influenza:

- *Vi è un vaccino migliore degli altri?*
- *Valutare la durata della copertura vaccinale, il periodo ottimale per eseguire la vaccinazione e la necessità di effettuare una seconda dose;*
- *valutare la possibile riduzione delle complicanze severe dell'influenza.*

Pneumococco:

- *possibile maggiore durata ed efficacia nei pazienti di età ≥ 80 anni;*
- *efficacia nei pazienti gravemente immunocompromessi;*
- *possibile riduzione di incidenza o severità di patologie polmonari da covid-19.*

Diagnosi di non-consensus TIA con sintomi focali, negativi e non progressivi: validità basata sulla popolazione tramite indagini e prognosi.

Tuna MA et al.

The Lancet

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31961-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31961-9)

Introduzione. La diagnosi di TIA di solito si basa sulla descrizione dei sintomi da parte del paziente e sulla la capacità dei medici di interpretarli correttamente. Tuttavia, la definizione di TIA come deficit neurologico focale di presunta origine vascolare di durata inferiore alle 24 ore non fornisce indicazioni su quali sintomi siano da interpretare come di probabile origine vascolare. I criteri diagnostici dell'Istituto Nazionale dei Disturbi Neurologici e dell'Ictus (NINDS) escludono dai sintomi riferibili a TIA molti eventi focali monosintomatici, negativi e non progressivi tra cui diplopia isolata, disartria, vertigini, atassia, perdita sensoriale e disturbi visivi bilaterali,

in quanto essi spesso non presentano una causa di natura vascolare. Pertanto, spesso i pazienti con eventi ischemici non riconosciuti come TIA nella pratica clinica (non-consensus TIA) non vengono seguiti nel follow-up e questo non permette di individuare precocemente pazienti con aumentato rischio per ictus. Questo studio riporta l'incidenza, le caratteristiche cliniche, le indagini e la prognosi dei non-consensus TIA rispetto ai TIA classici, con rischio di ictus a breve termine stratificato secondo due fattori potenzialmente confondenti: il ritardo nella presentazione e il ruolo del trattamento antiaggregante precoce.

Metodi. L'Oxford Vascular Study (OXVASC) è uno studio di popolazione prospettico sull'incidenza e gli outcome di tutti gli eventi cerebrovascolari (ictus e TIA), cardiovascolari ed eventi vascolari periferici su una popolazione di 92.728 persone (senza limiti di età) dell'Oxfordshire (Regno Unito). Come parte dello studio OXVASC, sono stati selezionati tutti gli individui che giunti all'attenzione medica per comparsa di sintomi neurologici improvvisi e transitori. Tutti i casi sono stati esaminati dal neurologo e classificati in maniera prospettica, più nello specifico, il non-consensus TIA è stato sottoclassificato utilizzando definizioni predefinite come vertigine isolata, atassia isolata, diplopia isolata, disturbo del linguaggio isolato non disfasico (farfugliamento), diminuzione bilaterale isolata della vista o sintomi unilaterali isolati che coinvolgono solo una parte del corpo (es. viso, braccio, mano o gamba). A tutti i pazienti sono stati chiesti anche eventuali sintomi neurologici transitori ad insorgenza improvvisa o eventi simili all'ictus che si erano verificati nei 90 giorni prima dell'evento per il quale hanno richiesto per la prima volta una valutazione medica. I pazienti identificati come ictus ischemico minore (National Institutes of Health Stroke Score <5), TIA classico o non-consensus TIA sono stati trattati secondo le linee guida di prevenzione secondaria. Il rischio per ictus a 7 giorni, 90 giorni e 10 anni ed il rischio globale per eventi vascolari (calcolati a partire dal momento del primo evento e dal momento della richiesta di assistenza medica) sono stati stabiliti da visite di follow-up e sono stati confrontati con il rischio previsto dell'incidenza di ictus specifico per età e sesso nella popolazione di studio sottostante.

Risultati. Tra il 1 aprile 2002 e il 31 marzo 2018, sono stati identificati 2.878 in totale, di cui pazienti con ictus ischemico minore (n=1287), TIA classico (n=1021), o non-consensus TIA (n=570). Dei 570 pazienti con non-consensus TIA, 210 hanno riferito vertigini isolate o atassia isolata, 157 perdita di senso isolata, 99 visione bilaterale diminuita senza sintomi positivi, 57 disartria isolata e 47 diplopia isolata. Il follow-up è stato effettuato fino al 1 ottobre 2018 (mediana 5-2 anni). L'incidenza annuale di non-consensus TIA era 51.0 (95% CI 46.9-55.3) casi per 100 000 abitanti, inferiore a quella del TIA classico (91.3 [95% CI 85.8-97.1] casi per 100 000 popolazione). I pazienti con non-consensus TIA erano più giovani di quelli con TIA classico (media età 68.5 anni vs 72.9 anni; $p<0.001$), avevano meno fattori di rischio vascolare, avevano presentato con minore frequenza precedenti ictus (24 [4%] vs 69 [7%]; $p=0.038$), e avevano assunto con meno probabilità farmaci antitrombotici prima dell'evento indice (177 [31%] vs 379 [37%]; $p=0.015$). All'indagine di base, i pazienti con TIA classico e non-consensus TIA avevano tassi simili di fibrillazione atriale. Tuttavia, più pazienti con non-consensus TIA aveva una stenosi arteriosa pari o superiore al 50% del circolo posteriore rispetto a quelli con TIA classi-

co (84 di 467 [18%] vs 80 di 896 [9%]; odds ratio [OR] 2.21, 95% CI 1.59-3.08; $p<0.0001$). Il rischio di ictus a 90 giorni dal momento dell'evento indice dopo un non-consensus TIA era simile a quello dopo il TIA classico (10.6% [95% CI 7.8-12.9] vs 11.6% [95% CI 9.6-13.6]; hazard ratio 0.87, 95% CI 0.64-1.19; $p=0.43$), e superiore a quello dopo amaurosi fugace (4.3% [95% CI 0.6-8.0]; $p=0.042$). Il rischio di ictus a 90 giorni, dopo aver consultato un medico, era più alto dopo il TIA classico (7.1% [95% CI 5.5-8.7]) che dopo un non-consensus TIA (3.6% [2.1-5.1]; HR 2.0, 95% CI 1.2-3.3; $p=0.0070$), ed era simile a quello dopo ictus minore (6.2% [95% CI 4.8-7.6]; $p=0.32$). Tuttavia, i pazienti con non-consensus TIA avevano meno propensione a rivolgersi a un medico il giorno dell'evento, rispetto a quelli con TIA classico (336 di 570 [59%] vs 768 di 1021 [75%]; odds ratio [OR] 0.47, 95% CI 0.38-0.59; $p<0.001$) e avevano più probabilità di andar incontro ad ictus ricorrenti prima di rivolgersi al medico (45 di 570 [8%] vs 47 di 1021 [5%]; OR 1.77, 95% CI 1.16-2.71; $p=0.007$). Il rischio di ictus a 7 giorni, dopo aver richiesto assistenza medica, per i non-consensus TIA (2.9% [95% CI 1.5-4.3]) era considerevolmente più alto del rischio di ictus previsto per la popolazione di base (rischio relativo aggiustato per età e sesso [RR] 2.03, 95% CI 1.13-3.34), in particolare se i pazienti hanno richiesto assistenza medica il giorno dell'evento indice (5.0%, 95% CI 2.1-7.9; RR 3.00, 95% CI 1.37-5.69). I pazienti con non-consensus TIA avevano meno probabilità rispetto a quelli con TIA classico di essere sottoposti a trattamento farmacologico con antiaggreganti piastrinici alla prima valutazione medica. A tal proposito si è visto che i pazienti con non-consensus TIA, che hanno ricevuto antiaggreganti piastrinici, avevano un rischio inferiore di ictus a 90 giorni dopo la richiesta di assistenza medica rispetto a quelli che non sono stati trattati (1.3%, 95% CI 0.1-2.5 vs 9.8%, 4.7-14.9; $p<0.0001$) Il rischio a 10 anni, di tutti gli eventi vascolari maggiori, era simile per il non-consensus TIA e per il TIA classico (27.1% [95% CI 22.8-31.4] vs 30.9% [27.2-33.7]; $p=0.12$).

Discussione. In questo studio prospettico si è visto che il rischio di ictus ricorrente dopo non-consensus TIA era molto più alto rispetto ai tassi di incidenza di ictus abbinati all'età e al sesso nella popolazione, sovrapponendosi con il rischio di ictus ricorrente dopo TIA classico di tipo non motorio, e che le frequenze di eventi patologici vascolari erano simili a quelli in pazienti con TIA classico. I rischi di ictus ricorrente erano simili per tutti i pazienti che hanno richiesto l'assistenza medica il giorno dell'evento indice (se TIA classico o non-consensus TIA). I pazienti con non-consensus TIA avevano meno probabilità di ricevere un trattamento antiaggregante piastrinico immediato quando richiedevano assistenza medica, e l'alto rischio precoce di ictus in pazienti non trattati ricordava il rischio precoce segnalato dopo i TIA classici nell'era prima del trattamento farmacologico urgente. Il rischio di ictus ricorrente precoce dopo un non-consensus TIA era molto più basso nei pazienti a cui veniva somministrato un trattamento antiaggregante piastrinico immediato. Inoltre i non-consensus TIA con sintomi di solito localizzati alla circolazione posteriore avevano alti tassi di stenosi arteriosa della circolazione posteriore, superiori rispetto a quelli nella circolazione dei TIA classici. Infine, i tassi basali di fibrillazione atriale, forame ovale, e stenosi del 50% o più delle arterie intracraniche o delle arterie extracraniche erano simili nei pazienti con non-consensus TIA rispetto a quelli con TIA classico, fornendo ulteriori prove che gli eventi non riconosciuti rappresentano dei TIA veri e propri.

I risultati hanno dimostrato che diversi sintomi neurologici comuni, a insorgenza improvvisa, transitori, isolati, negativi, focali (cioè non-consensus TIA) sono associati ad alti rischi, a breve e lungo termine, di ictus e altri eventi vascolari acuti e che hanno tassi simili di reperti vascolari patologici all'indagine di base, come i TIA classici, e dovrebbero essere trattati stesso modo dei TIA classici.

I risultati hanno diverse implicazioni per la pratica clinica. In primo luogo, dovrebbero aiutare a migliorare la riproducibilità delle diagnosi cliniche di TIA e aggiornare le linee guida sui criteri diagnostici. In secondo luogo, i pazienti con non-consensus TIA non dovrebbero essere semplicemente rassicurati sulla natura dei loro sintomi o su una prognosi benigna, ma dovrebbero essere trattati in modo simile ai pazienti con TIA classico. In considerazione del numero sostanziale di ictus ricorrenti verificatisi ancora prima della richiesta di cure mediche dopo entrambi i TIA (non-consensus e classici), è necessario un importante lavoro di informazione pubblica, allo scopo di incoraggiare le persone a richiedere valutazione medica dopo l'insorgenza improvvisa di sintomi neurologici. La designazione di non-consensus TIA come eventi cerebrovascolari definiti è giustificata dai nostri risultati, sebbene contribuirà ad incrementare le diagnosi complessive di TIA di circa il 50%.

NEUROLOGIA

Importanza delle apnee ostruttive del sonno, dell'amiloide β e della proteina tau nella progressione tempo-dipendente della malattia di Alzheimer

Bubu OM et al.

Alzheimer and Dementia

<https://doi.org/10.1002/alz.12184>

Introduzione. Le apnee ostruttive del sonno (OSA) sono associate con i biomarcatori della malattia di Alzheimer nei pazienti cognitivamente sani (CN) e in quelli con mild cognitive impairment (MCI). Tuttavia, gli effetti indipendenti e combinati delle OSA, beta amiloide ($A\beta$) e accumulo della proteina tau sul rischio di progressione della malattia di Alzheimer tempo dipendente ancora non è chiaro.

Metodi. I partecipanti allo studio, raggruppati per profilo di biomarker secondo lo schema A/T/N, dove A si riferisce ad un accumulo di beta amiloide, T aggregati di tau, N neurodegenerazione, includevano 258 pazienti cognitivamente sani (a loro volta suddivisi in OSA positivi (A+ TN+ n = 10, A+ TN- n = 6, A- TN+ n=10, A-TN- n=6) ed OSA negativi (A+ TN+ n=84, A+ TN-n=11, A- TN+ n=96, A- TN- n=36)) e 785 pazienti con MCI (a loro volta suddivisi in OSA positivi (A+ TN+ n=35, A+ TN- n=15, A- TN+ n=25, A- TN- n = 16) ed OSA negativi (A+ TN+ n=388, A+ TN- n=28, A- TN+ n=164, A- TN- n=114)). I modelli di regressione di Cox sono stati utilizzati per stimare il rischio relativo di progressione dal paziente cognitivamente sano all'MCI e dall'MCI all'AD rispettivamente tra i pazienti OSA cognitivamente sani e con MCI. Per indagare l'associazione sinergica dell'OSA autodiagnosticata, dell'amiloide e del peso della proteina tau con un possibile declino cognitivo è stata utilizzata la regressione logistica multilivello a effetti misti con intercetta e pendenza casuali.

Risultati. Indipendentemente dallo status TN (CN e

MCI), tra tutti i partecipanti coloro che erano OSA+ / $A\beta$ + avevano una probabilità da 2 a 4 volte maggiore di progredire a MCI o AD ($P < 0,001$) e progredivano in un tempo di 6-18 mesi inferiore rispetto alle altre combinazioni di partecipanti ($P < 0,001$). Rilevante il riscontro che i pazienti $A\beta$ - o TN- non presentavano una differenza di rischio di progressione o di tempo di progressione relata alla presenza o assenza di OSA. I modelli a effetti misti hanno dimostrato che esiste un sinergismo tra OSA e $A\beta$ ($\beta = 1.13$, 95%CI, 0.74-1.52 per CN e $\beta = 1.18$, 95%CI 0.82-1.54 per MCI) e tra OSA e Tau ($\beta = 1.31$, 95%CI 0.87-1.47 per MCI), $P < 0,001$.

Discussione. Le OSA sembrano agire in maniera sinergica con $A\beta$ e con Tau e, tutte e tre agendo insieme hanno un effetto sinergico sul meccanismo neurodegenerativo. In particolare, l'accumulo anormale di $A\beta$ e Tau porta ad una più rapida progressione a MCI e AD nei pazienti con OSA rispettivamente cognitivamente normali e con MCI.

I punti di forza dello studio sono la misurazione obiettiva dell'accumulo di $A\beta$ e Tau (rachicentesi, PET), un follow-up relativamente lungo, il disegno longitudinale dello studio, un campione ampio di popolazione studiata. La principale limitazione è l'utilizzo dell'autodiagnosi di OSA; questo probabilmente conduce a una sottostima della reale frequenza della patologia falsando i risultati ottenuti per la probabile presenza di pazienti OSA+ nel gruppo di pazienti OSA-. Altra limitazione dello studio è il non aver considerato la patologia cerebrovascolare come fattore di rischio per lo sviluppo di malattie neurodegenerative, che tra l'altro è associata alla presenza di OSA.

Donanemab nell'Alzheimer in fase iniziale

Mintun MA et al

New England Journal Of Medicine<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100708>

Introduzione. Un segno distintivo della malattia di Alzheimer è l'accumulo di beta amiloide (A β) a livello corticale. Il Donanemab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 che lega in maniera specifica l'epitopo N-terminale dell'acido pidolico presente solo nelle placche di amiloide stabilizzate e non sembra riesca a legarsi ad altri tipi di peptidi A β . Nella fase 1 di sperimentazione il Donanemab ha ridotto i livelli di deposito di amiloide in pazienti con deposito che presentavano sintomi da lievi a moderati, come dimostrato dal ridotto assorbimento del tracciante 18F-florbetapir alla PET scan. Il presente trial di fase 2 ha l'obiettivo di mostrare l'efficacia e la sicurezza nell'assunzione di Donanemab in pazienti con sintomi iniziali di malattia di Alzheimer.

Metodi. Sono stati arruolati pazienti tra 60 e 85 anni, con sintomi di malattia di Alzheimer in fase di pre-demenza o demenza iniziale, che avevano un MMSE tra 20 e 28 e che al neuroscreening con PET presentavano un deposito di proteina tau e di amiloide. I pazienti sono stati assegnati casualmente a due gruppi di confronto: nel primo gruppo ricevevano il Donanemab (700 mg per le prime tre dosi e poi 1400 mg) e nel secondo il placebo. La somministrazione avveniva in entrambi i casi ogni quattro settimane per un totale di 72 settimane. La valutazione finale è avvenuta a 76 settimane dalla prima. L'outcome principale era il cambiamento dal punteggio iniziale nella scala IADRS (Integrated Alzheimer's disease rating scale), che ha punteggio da 0 a 144, con un minor punteggio associato a disturbo cognitivo e funzionale più grave. Gli outcome secondari includevano le modifiche nei punteggi nella CDR-SB (Clinical dementia rating-scale sum of boxes), nella ADAS-Cog13 (Alzheimer's disease assessment scale), nella ADCS-IADL (Alzheimer's disease cooperative study- Instrumental activities of daily living inventory), e nel MMSE (Mini mental state examination) e il deposito di proteina tau e amiloide alla diagnostica con PET.

Risultati. Sono stati arruolati un totale di 257 pazienti di cui 131 assegnati al gruppo Donanemab e 126 al gruppo placebo. Riguardo l'outcome primario, con un punteggio di partenza della scala IADRS di 106 in entrambi i gruppi, le modifiche a 76 settimane sono state di -6.86 nel gruppo

con Donanemab e -10.06 con il placebo (differenza, 3.20; 95% nell'intervallo di confidenza, da 0.12 a 6.27; P = 0.04). Per quanto riguarda gli obiettivi secondari, i risultati delle restanti scale considerate non hanno mostrato differenze sostanziali. Bisogna dire però che a 76 settimane, la riduzione nel livello delle placche di amiloide è stata significativamente maggiore nel gruppo che assumeva Donanemab rispetto al gruppo placebo (-84.13 vs. 0.93 centiloidi). Il dosaggio a 76 settimane del carico di proteina tau con la PET non mostrava sostanziale differenza tra i due gruppi, né si documentavano variazioni nel volume dell'ippocampo documentate tramite RM. Inoltre, il 90.8% dei pazienti che hanno assunto Donanemab e il 90.4% dei pazienti che hanno assunto placebo hanno avuto almeno un evento avverso durante il periodo di sperimentazione. L'incidenza di edema cerebrale al neuroimaging è stato significativamente maggiore nel gruppo con Donanemab (26.7% versus il 0.8% dei placebo). In entrambi i gruppi le anomalie al neuroimaging correlate alla presenza di amiloide (ARIA) e i sintomi avversi, il più comune uno stato di confusione, si sono risolti in circa 18 settimane.

Discussione. L'assunzione di Donanemab, a 76 settimane, ha ottenuto un punteggio complessivo migliore per quanto riguarda il miglioramento delle funzioni cognitive e l'abilità di compiere le attività del vivere quotidiano rispetto a quella di placebo, come mostrato da una minore riduzione nel punteggio della scala IADRS. Per quanto riguarda gli outcome secondari valutati i risultati sono confusi, servirebbero trial di durata maggiore con popolazione più ampia per testare l'effettiva efficacia e sicurezza del Donanemab nella malattia di Alzheimer. Effettivamente risulta una maggiore riduzione nella presenza di placche di Amiloide nel gruppo che assumeva Donanemab ma non si è riuscito comunque a dimostrare un'associazione con un miglioramento della clinica nel singolo paziente.

Limiti: a causa della pandemia di Covid-19, sono state modificate le modalità di raccolta dei dati. Le visite ambulatoriali sono state sostituite con visite telefoniche con l'unica eccezione della visita finale a 76 settimane. Per la mancanza di uno stretto controllo nell'acquisizione dei dati, l'efficacia nell'interpretazione degli stessi è stata considerata minima.

Coordinamento: Nicola Acampora.

Hanno collaborato a questo numero: Maria Vittoria Notari, Elena Tagliacozzi, Salvatore Tupputi, Flavia Pirone, Camilla Cocchi, Maria Zupardo, Federica D'ignazio, Tommaso Giani, Giovanni Spaziani, Luca Colavita, Sofia Fabrizi, Vanessa Badiali, Marialuisa Iervolino, Chiara Leone, Laura Macculi, Giuseppe Gallo, Alessandro Galliani, Sara Rocchi, Elisabetta Rota, Andrea Salerno, Elena Caracciolo, Riccardo Troise, Dario Zeppetella, Diego Valerio Martina, Fabio Villeggia, Alessandra Casu, Daniele Filippucci, Maria Bonvicini, Chiara Feroletto De Maria, Sonia Zotti, Federica Quarata, Gianluca Petrella, Alessia Gallo, Isabella Luci, Francesca Schiavetti, Giuseppe Perri, Panaiotis Finamore, Chiara Peccenini, Andrea Cavalli, Carilia Celesti, Elena Falanga, Alessandra Bertini.

Commenti o suggerimenti? Scrivi a sigg@sigg.it!