

Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale di:
Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 12 • Numero 1 • Marzo 2020

RASSEGNA

Il trattamento dell'ipercolesterolemia nel paziente diabetico

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

La pubblicazione di un articolo sul giornale GIFF implica l'impegno degli Autori a rispettare una open access Creative Commons license (CC-BY). Secondo i termini di questa licenza, gli Autori conservano la proprietà dei diritti d'autore dei loro articoli. Tuttavia, la licenza consente a qualsiasi utente di scaricare, stampare, estrarre, riutilizzare, archiviare e distribuire l'articolo, purché sia dato credito agli Autori e alla fonte del lavoro, attribuendo adeguatamente la paternità del materiale, fornendo un link all'originale e indicando se sono state effettuate modifiche.

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dip. di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata
"D. Campanacci" Università degli Studi di Bologna

Ovidio BRIGNOLI

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Achille CAPUTI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Manuela CASULA

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Francesco CIPOLLONE

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale di:
Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 12 • Numero 1 • Marzo 2020

Sommario

► **RASSEGNA**

Il trattamento dell'ipercolesterolemia nel paziente diabetico

Roberto Scicali, Antonino Di Pino, Viviana Ferrara, Simona Marchisello,
Stefano Leggio, Flavia Manuele, Grazia di Marco, Giorgia Todaro,
Salvatore Lumera, Salvatore Piro, Agata Maria Rabuazzo, Francesco Purrello

5

► **SELEZIONE DELLA LETTERATURA**

► **Prescrizione razionale in età pediatrica: revisione degli strumenti di valutazione**

► **Metanalisi dell'utilità del trattamento con statine in soggetti over 75
in prevenzione primaria**

Elena Tragni, Manuela Casula

13

► **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA**

16

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmaservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

EDITORIALE

Cari colleghi,

il primo numero del GIFF 2020 si apre con la rassegna di Scicali et al. in cui vengono discusse le opzioni di trattamento dell'ipercolesterolemia nel paziente diabetico: in questi soggetti, il controllo lipidico costituisce un elemento cardine nella gestione dei fattori di rischio cardiometabolico e l'articolo descrive le evidenze fornite dai trial clinici che hanno studiato, in questa particolare popolazione, efficacia e sicurezza delle terapie disponibili.

Nello spazio riservato agli elaborati prodotti nell'ambito del Master e del Corso di Perfezionamento in Farmacovigilanza, Bignardi et al. presentano il progetto svolto presso ASST-Fatebenefratelli- Sacco, Milano, focalizzato sulla gestione farmacologica della analgesia nei bambini in terapia intensiva, confrontando i parametri farmacocinetici e rivedendo le principali evidenze in termini di possibili interazioni, a supporto di un aggiornamento delle linee guida per questa pratica. Nell'ultimo articolo di questo numero, viene infine discusso da Nigro il contributo delle Organizzazioni Non Governative, come Medici Senza Frontiere, alla vaccino-vigilanza, descrivendo alcuni studi esemplificativi.

Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

IL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA NEL PAZIENTE DIABETICO

Novelty on lipid-lowering treatments in type 2 diabetes patients

Roberto Scicali¹, Antonino Di Pino¹, Viviana Ferrara¹, Simona Marchisello¹, Stefano Leggio¹, Flavia Manuele¹, Grazia di Marco¹, Giorgia Todaro¹, Salvatore Lumera¹, Salvatore Piro¹, Agata Maria Rabuazzo¹, Francesco Purrello¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

Keywords

Diabetic dyslipidemia
Cardiovascular risk
LDL cholesterol
Therapeutic target
PCSK9 inhibitors

Abstract

Dyslipidaemias represent a variety of quantitative and/or qualitative lipoprotein abnormalities. They are divided into 2 categories, primary and secondary dyslipidaemias. Diabetic dyslipidaemia is a type of secondary dyslipidemia and plays an important role in type 2 diabetes subjects cardiovascular disease. In these subjects, insulin resistance is responsible for overproduction and secretion of more atherogenic very low density lipoprotein (VLDL). In addition, insulin resistance promotes the production of small dense low density lipoprotein (LDL) and reduces high density lipoprotein (HDL) production.

Cardiovascular disease remains a leading cause of morbidity and mortality in diabetic patients. Previous results supported the role for small, dense LDL particles in the etiology of atherosclerosis and their association with coronary artery disease. Moreover, lowering LDL cholesterol reduces the risk of cardiovascular death. So, the latest European guidelines for the management of dyslipidaemias recommend a very strict LDL cholesterol goal in subjects with type 2 diabetes. Statins are the first line of LDL-lowering therapy in diabetic patients. Combined therapy with ezetimibe and statin could be useful in very high cardiovascular risk diabetic subjects. The effect of a fibrate as an add-on treatment to a statin could improve the lipid profile in diabetic individuals with high TG and low HDL cholesterol.

Regarding the emerging therapy, recent data from phase III trials show that proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors considerably decrease LDL cholesterol and reduce cardiovascular events in type 2 diabetes. So, they could be useful in diabetic patients with concomitant diseases such as familial hypercholesterolemia, history of cardiovascular events or statin intolerance.

Finally, novel lipid lowering therapies will be available in the future to better control atherogenic dyslipidemia in type 2 diabetes.

La dislipidemia del paziente diabetico

Evidenze epidemiologiche dimostrano l'esistenza di un'associazione indipendente tra diabete e patologia aterosclerotica.

Tra i fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete, la dislipidemia svolge un ruolo di primo piano.

Le dislipidemie rappresentano uno dei più importanti fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, in particolare nei soggetti di età media [1]. Si tratta di condizioni cliniche nelle quali sono presenti alterazioni qualitative e/o quantitative dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche. Possono essere primitive (per lo più forme genetiche) o secondarie ad altra patologia [2].

Nell'ambito delle forme secondarie, la dislipidemia diabetica gioca un ruolo importante nello sviluppo di malattie cardiovascolari in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DT2) [3]. Nei soggetti con DT2 l'insulino-resistenza causa a livello del tessuto adiposo un'incrementata lipolisi, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di acidi grassi liberi (*free fatty acid*, FFA), ed a livello epatico un accumulo di FFA ed una ridotta degradazione di apolipoproteine (Apo) B100 [4, 5]. Il risultato finale è una maggiore produzione e secrezione di lipoproteine a densità molto bassa (*very low den-*

Corrispondenza: Roberto Scicali, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale Garibaldi-Nesima, via Palermo 636, 95122 Catania. E-mail: robertoscicali@gmail.com

sity lipoprotein, VLDL) più aterogene, la presenza di lipoproteine a bassa densità (*low density lipoprotein*, LDL) più piccole e dense e una riduzione dei livelli di lipoproteine ad alta densità (*high density lipoprotein*, HDL) [6].

Ancora oggi le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità tra i pazienti diabetici, con un rischio tre volte maggiore rispetto alla popolazione non diabetica [7]. Diverse evidenze scientifiche dimostrano che, tra tutte le componenti lipidiche presenti nel circolo ematico, le LDL più piccole e dense rivestono un ruolo centrale nel processo di aterosclerosi [8] e sono significativamente associate sia con la progressione di coronaropatia che con l'incidenza di eventi coronarici fatali e non, indipendentemente dalle altre lipoproteine [9]. Inoltre, i dati ricavati dalla *Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration* indicano che la correzione dei livelli plasmatici di lipidi, in particolare del colesterolo LDL (C-LDL), determina una riduzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici [10]. Inoltre, grazie alle ultime evidenze scientifiche relative al beneficio di significative riduzioni dei valori di LDL nei soggetti diabetici [11-13], le recenti linee guida europee ESC/EASD sul trattamento della dislipidemia nel paziente diabetico raccomandano livelli plasmatici di C-LDL e colesterolo non-HDL ancora più stringenti rispetto al passato [14].

Questa rassegna tratterà le attuali opzioni terapeutiche a nostra disposizione per ridurre i livelli plasmatici di C-LDL, analizzando i vari meccanismi d'azione, l'efficacia clinica e gli eventi avversi farmaco-correlati.

Statine: il caposaldo della terapia ipolipemizzante

La riduzione dei livelli di colesterolo LDL è considerato obiettivo primario della terapia della dislipidemia nel paziente diabetico. I farmaci di prima scelta sono le statine che sono i farmaci maggiormente utilizzati negli studi clinici.

Le statine, inibendo la sintesi del colesterolo intracellulare principalmente nel fegato e riducendone i depositi di colesterolo, portano ad un'aumentata espressione dei recettori epatici per le LDL [15]. Ne deriva un'incrementata endocitosi delle particelle LDL circolanti, con una conseguente diminuzione del colesterolo trasportato nelle LDL dal 30% ad oltre il 50% [16]. Sia l'*Heart Protection Study* che il *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* hanno fornito prove convincenti per sostenere l'uso delle statine nei pazienti con diabete di oltre 40 anni di età [17, 18]. Inoltre, la metanalisi della *CTT Collaboration* di 14 studi clinici randomizzati di terapia con statine su 18.686 soggetti diabetici (1.466 con diabete di tipo 1 e 17.220 con di tipo 2) ha rilevato, nel corso di un periodo di trattamento medio di 4,3 anni, una significativa diminuzione della mortalità del 9% e una riduzione del 21% di infarto miocardico o morte coronarica, rivascolarizzazione coronarica o ictus per ogni riduzione di C-LDL di 39 mg/dL [10].

Il chiaro beneficio delle statine è sempre stato attenuato da preoccupazioni circa gli eventi avversi quali la mialgia con o senza elevazione di creatininfosfochinasi (CPK) e l'aumento di transaminasi che, seppur reali, sono relativamente di lieve entità nella maggior parte dei pazienti [19]. Recenti metanalisi di trial clinici hanno evidenziato un rischio aumentato di diabete di nuova insorgenza associato a trattamento con statine [20, 21]. Tuttavia, anche se reale, si tratta di un rischio di piccola entità e correlato alla dose di statina e all'età del paziente. In realtà, sembra accelerare di qualche mese l'espressione clinica del diabete in pazienti predisposti, cioè prediabetici o pazienti con sindrome metabolica, e l'aumento del rischio è largamente superato dal beneficio della riduzione degli eventi cardiovascolari [21].

Le attuali linee guida europee suggeriscono l'utilizzo delle statine come prima linea farmacologica in soggetti con valori di C-LDL (o colesterolo non-HDL) non a target terapeutico [14].

Ezetimibe: dalla teoria statino-centrica alla teoria lipido-centrica

Particolarmente utile, nel paziente diabetico, l'associazione tra statine a basso dosaggio ed ezetimibe, che consente di potenziare l'effetto terapeutico ipocolesterolemizzante, riducendo il rischio di eventi avversi associato all'uso di statine ad alte dosi.

L'ezetimibe, bloccando il trasportatore degli steroli ovvero la proteina Niemann-Pick C1-Like1 presente sulla membrana dell'orletto a spazzola degli enterociti, riduce l'assorbimento di colesterolo assunto con la dieta o giunto attraverso il circolo enterico nel duodeno/digiuno [22].

Negli studi clinici effettuati, l'utilizzo di ezetimibe sia in monoterapia che in associazione con terapia statinica riduceva i valori di C-LDL di circa il 20% [23]. Nel 2015 lo studio *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)* ha dimostrato che l'aggiunta di ezetimibe alla terapia statinica in pazienti con recente sindrome coronarica acuta determinava un'ulteriore riduzione di C-LDL, con

un significativo miglioramento dell'end point primario (morte cardiovascolare, infarto non fatale, angina instabile che ha richiesto ospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica a 30 giorni dalla randomizzazione o ictus non fatale) rispetto alla monoterapia con statine [11]. Lo studio includeva un 27% di pazienti affetti da diabete. Da un punto di vista clinico-terapeutico, il dato più rilevante emerso dallo studio IMPROVE-IT è stato il passaggio dalla teoria "statino-centrica", secondo la quale l'effetto protettivo cardiovascolare era imputato agli ipotetici effetti pleiotropici della statina, alla teoria "lipido-centrica", ovvero che maggiore è la riduzione del C-LDL minore sarà il rischio di andare incontro ad un evento cardiovascolare.

Le reazioni avverse riscontrate durante terapia con ezetimibe sono state un lieve aumento degli enzimi epatici e dolori muscolari [24].

Per l'efficacia clinica dimostrata, l'ezetimibe è indicato in pazienti già in terapia con statine o intolleranti a quest'ultime che non abbiano raggiunto l'adeguato target terapeutico.

Sequestranti acidi biliari

Gli acidi biliari sono sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo e sono rilasciati nel lume intestinale, ma molti di questi ritornano al fegato tramite il circolo entero-epatico. I farmaci sequestranti gli acidi biliari (colestiramina, colestipolo, colesevalam) legano questi ultimi a livello dell'ileo terminale e, impedendone l'ingresso nel circolo entero-epatico, rimuovono una gran parte di acidi biliari dal torrente circolatorio [25]. Il fegato, depleto di bile, ne promuove la sintesi a partire dal catabolismo dalle scorte epatiche di colesterolo.

Al massimo dosaggio, tali farmaci riducono i livelli di C-LDL di circa il 18-25% [26]. Nei trial clinici, le resine hanno dimostrato, seppur in maniera inferiore rispetto alle statine, una buona efficacia nella riduzione dei valori di C-LDL e di conseguenza nella riduzione degli eventi cardiovascolari [27].

Le reazioni avverse più comuni sono quelle gastrointestinali, in particolare flatulenza, costipazione, dispepsia e nausea. Per ridurre tali effetti, è consigliato iniziare una terapia a basse dosi e aumentare il dosaggio gradualmente.

L'utilizzo delle resine è indicato in pazienti già in terapia con statine e/o ezetimibe che non abbiano raggiunto l'adeguato target terapeutico.

Fibrati

I fibrati sono la classe farmacologica di scelta per i pazienti con grave ipertrigliceridemia e devono essere presi in considerazione in caso di ipertrigliceridemia moderata. Essi possono svolgere un ruolo nei pazienti ad alto rischio, con livelli di colesterolo LDL ben controllati ma con elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL.

I fibrati sono una classe di farmaci agonisti dei recettori alfa della proliferazione perossisomale (*peroxisome proliferator-activated receptor alfa*, PPAR- α), membri della sottofamiglia dei recettori nucleari PPAR. A livello epatico, i PPAR- α svolgono varie funzioni:

- 1) inducono la lipoprotein-lipasi (LPL), incrementando così la lipolisi dei trigliceridi (TG);
- 2) riducono l'espressione genica di Apo-CIII, aumentando così il catabolismo di VLDL mediato da LPL;
- 3) riducono la produzione di Apo-B; 4) inducono la sintesi di Apo-AI e Apo-AII [28].

Il risultato finale comprende una ridotta produzione e secrezione di VLDL, un moderato incremento di HDL e una modesta riduzione di LDL, soprattutto in soggetti con elevate concentrazioni basali.

I fibrati, pertanto, sembrano essere ideali per il profilo dislipidemico più comunemente osservato nei pazienti con diabete. Tra la fine degli anni '80 e la fine degli '90, due importanti studi (*Helsinki Heart Study* e *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial*) hanno mostrato una riduzione del rischio cardiovascolare con i fibrati rispetto al placebo [29, 30]. Tuttavia, da quando le statine sono diventate la prima scelta farmacologica per gli individui ad alto rischio cardiovascolare, i trial che prevedevano l'utilizzo con i fibrati non hanno potuto evitare l'uso contemporaneo delle statine; così negli studi *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) e *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), l'aggiunta di fibrati alla terapia con statine non ha mostrato alcun beneficio nella riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto alla monoterapia con statine [31, 32]. Tuttavia, recentissime evidenze scientifiche hanno dimostrato il beneficio cardiovascolare del trattamento con fenofibrato in pazienti dislipidemic portatori di polimorfismi del gene

PPAR- α [33]; pertanto, nell'ambito della medicina di precisione, il trattamento con i fibrati potrebbe ancora rivestire un ruolo importante nella riduzione del rischio cardiovascolare. I fibrati sono indicati nel trattamento delle dislipidemie miste (specie in presenza di bassi valori di HDL e/o alti valori di TG) in aggiunta alla terapia statinica o, in alternativa ad essa, nel caso di soggetti intolleranti alle statine [34]. Inoltre, i fibrati sono raccomandati nei soggetti con valori elevati di TG (>387 mg/dL) per la profilassi della pancreatite [35]. I fibrati sono in genere ben tollerati, gli effetti indesiderati più comuni sono disturbi gastrointestinali (<5% dei pazienti in terapia) e rash cutanei (<2% dei pazienti in terapia) [36]. Per quanto riguarda i sintomi muscolari e l'ipertransaminasemia, nello studio FIELD l'aumento di CPK (>5 volte oltre il limite) e di transaminasi (>3 volte oltre il limite) è stato riportato più frequentemente in pazienti in terapia con fenofibrato rispetto al placebo, ma l'incidenza di tali eventi avversi rimaneva <1% in entrambi i gruppi [31]. L'aumentato rischio di miopatia in pazienti in terapia con fibrati e statine è dovuto alle interazioni farmacologiche di queste classi di farmaci. Il gemfibrozil inibisce la glucuronidazione delle statine a livello epatico, causandone un accumulo a livello plasmatico. Dato che il fenofibrato non ha lo stesso meccanismo farmacocinetico del gemfibrozil, il rischio di miopatia è nettamente ridotto con l'associazione statine e fenofibrato [36].

Gli inibitori di PCSK9: la nuova era della terapia ipolipemizzante

Per quanto riguarda le nuove strategie terapeutiche, gli inibitori di PCSK9 mostrano una notevole efficacia nel ridurre i livelli plasmatici di colesterolo LDL e potrebbero trovare impiego in soggetti diabetici con determinate caratteristiche, come dislipidemia familiare, eventi cardiovascolari ricorrenti, permanenza di elevati livelli lipidici nonostante terapia ipolipemizzante massimale o intolleranza alle statine.

Gli anticorpi monoclonali contro PCSK9 legano ed inibiscono specificamente la PCSK9 circolante, bloccando così la degradazione di LDLR e aumentandone l'espressione sulla superficie cellulare degli epatociti (**Figura 1**) [37].

Negli ultimi 5 anni molti anticorpi monoclonali, tra cui evolocumab, alirocumab e bococizumab, sono stati sviluppati come inibitori di PCSK9 [38]. Evolocumab e alirocumab sono gli unici anticorpi che hanno completato buona parte degli studi clinici di fase III; per quanto riguarda bococizumab, ad ottobre del 2016 l'azienda farmaceutica produttrice ha annunciato la sospensione del programma di sviluppo clinico in fase III. Alirocumab ed evolocumab hanno dimostrato una notevole e significativa efficacia nella riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL [39, 40]. Per quanto riguarda l'efficacia cardiovascolare, sia alirocumab che evolocumab hanno dimostrato un'evidente riduzione degli eventi cardiovascolari. Nel primo studio riguardo l'efficacia di tali farmaci nella riduzione del rischio cardiovascolare, ovvero *Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk* (FOURIER), evolocumab si è dimostrato efficace nel ridurre in maniera significativa il numero di eventi cardiovascolari fatali e non rispetto al placebo (*hazard ratio* 0,85; $p < 0,001$) in più di 27.000 soggetti con storia di pregressa malattia cardiovascolare [13]. Successivamente, nello studio *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab* (ODYSSEY OUTCOMES), anche alirocumab ha dimostrato comparabile efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari fatali e non rispetto al placebo (*hazard ratio* 0,85; $p < 0,001$) in quasi 19.000 soggetti con recente storia di sindrome coronarica acuta (1-12 mesi) [12].

Per quanto concerne l'efficacia e la sicurezza degli inibitori di PCSK9 nell'omeostasi glicemica, dati interessanti sono emersi dagli studi effettuati. Nello studio *Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Placebo on Top of Maximally Tolerated Lipid Lowering Therapy in Patients With Hypercholesterolemia Who Have Type 1 or Type 2 Diabetes and Are Treated With Insulin* (ODYSSEY DM-INSULIN), alirocumab ha dimostrato una significativa riduzione dei livelli di LDL nei soggetti diabetici trattati con insulina; inoltre, il gruppo tratto con alirocumab presentava una percentuale di reazioni avverse simili al gruppo trattato con placebo [41]. Nel trial *Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care on Top of Maximally Tolerated Statin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia* (ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA), dove sono stati arruolati soggetti diabetici con dislipidemia mista che assumevano già terapia statinica al massimo dosaggio tollerato, la terapia con alirocumab ha significativamente ridotto del 43% i livelli di C-LDL rispetto all'aggiunta di altre terapie ipolipemizzanti quali ezetimibe, fenofibrato, omega 3 o acido nicotinico [42]. In tali studi non è emerso un incremento dei valori glicemici e di emoglobina glicata in seguito a terapia con alirocumab. Simili risultati sono emersi dagli studi riguardanti evolocumab.

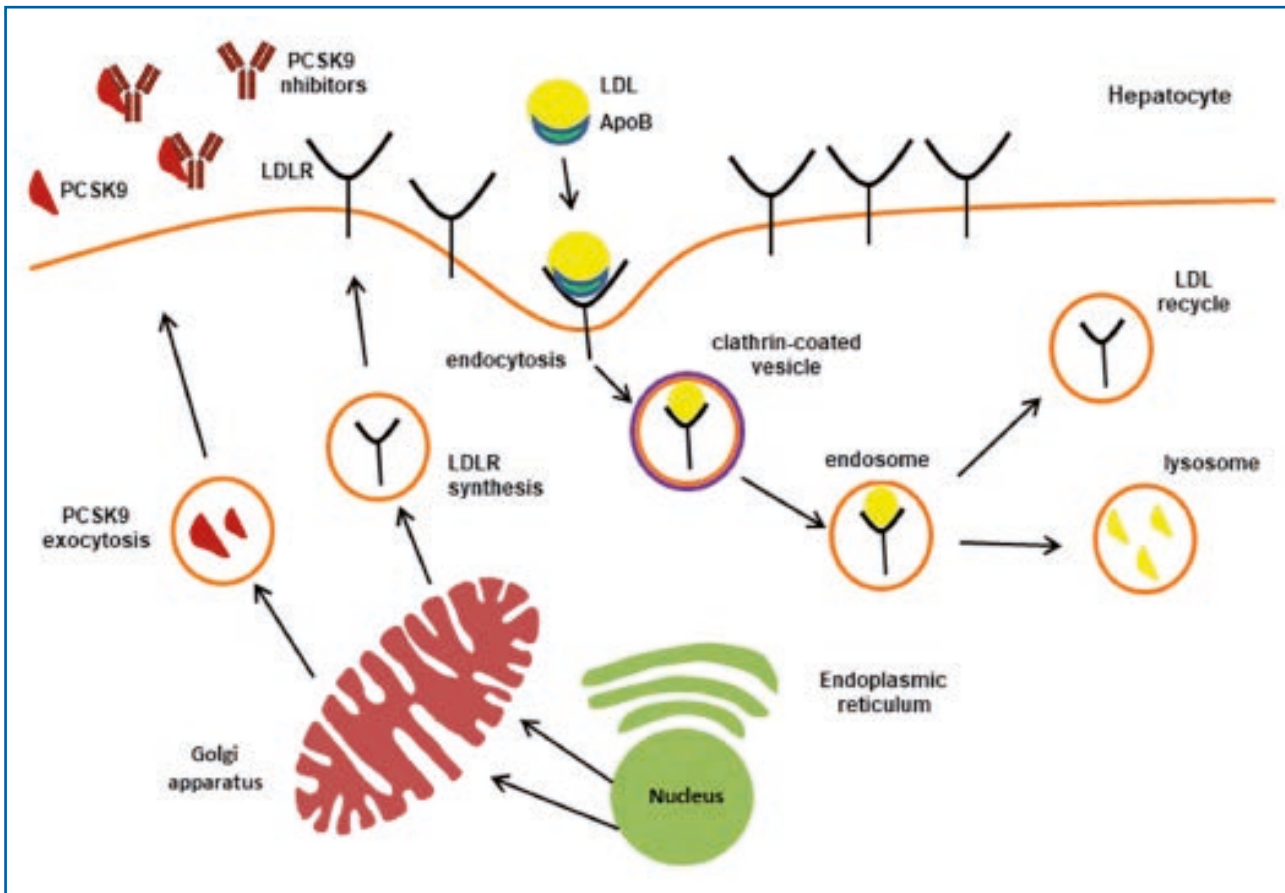


Figura 1 Catabolismo LDL, ciclo cellulare di LDLR e funzione biologica di PCSK9 ed effetti mediati dagli inibitori di PCSK9. Riprodotta con il permesso dei diritti d'autore di Scicali R. et al. [37].

Infatti, un'analisi prespecificata dello studio FOURIER condotta da Sabatine et al. ha evidenziato come il trattamento con evolocumab non porti né un incremento dei livelli di emoglobina glicata né nuovi casi di diabete rispetto al placebo in una vasta coorte di soggetti senza e con diabete [43]. Inoltre, lo studio *evolocumab Efficacy for LDL-C Reduction in subjects with T2DM On background statin* (BERSON) condotto in 918 pazienti diabetici ha confermato l'efficacia di evolocumab nel ridurre notevolmente i valori di LDL (-70%) già dopo 12 settimane di terapia [44].

Gli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 sembrano in genere ben tollerati; le reazioni avverse più comunemente riscontrate sono state reazioni cutanee nel sito di iniezione (eritema, gonfiore, dolore o eczema) e sintomi simil-influenzali. In alcuni studi, tra cui ODYSSEY LONG TERM e OSLER I e II, è stata riscontrata una aumentata percentuale, seppure non significativa, di disordini neurocognitivi (stato amnestico soprattutto) [39, 40].

Nel 2015 tali farmaci sono stati autorizzati dalla Agenzia per gli Alimenti e i Medicinali (*Food and Drug Administration*, FDA) e dalla Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) [45, 46]. In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha fornito l'eleggibilità prescrittiva di alirocumab ed evolocumab sia ai pazienti in prevenzione secondaria (diabetici e non) che ai soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote in prevenzione primaria; in entrambi i casi, gli inibitori di PCSK9 vengono rimborsati in quei soggetti che, nonostante il trattamento con statine di elevata intensità ad alto dosaggio (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) ed ezetimibe, abbiano valori di LDL ≥ 100 mg/dL (in prevenzione secondaria) o ≥ 130 mg/dL (in prevenzione primaria). Inoltre, i due inibitori sono rimborsati sia nei soggetti in prevenzione secondaria (diabetici e non) intolleranti a terapia statinica (almeno 2 diverse statine provate) con valori di LDL ≥ 100 mg/dL che nei soggetti affetti da iperco-

lesterolemia familiare in prevenzione primaria intolleranti a terapia statinica (almeno 2 diverse statine provate) con valori di LDL ≥ 130 mg/dL.

Opzioni terapeutiche future

Sebbene gli inibitori di PCSK9 hanno fortemente aggiornato l'ambito terapeutico ipolipemizzante, ulteriori sorprese sono attese nel prossimo futuro.

Quattro sono le principali innovazioni terapeutiche a cui andremo incontro: i silenziatori di RNA messaggero di PCSK9, gli esteri etilici dell'acido eicosapentaenoico, gli inibitori di ATP-citrato liasi e un agonista ultraselettivo di PPAR-alfa.

Per quanto riguarda la prima futura opzione terapeutica, si tratta di una molecola, denominata inclisiran, che agisce come silenziatore di RNA messaggero di PCSK9, riducendo così la sua sintesi cellulare [47]. Lo studio ORION-1 di fase II ha dimostrato come la somministrazione di inclisiran al tempo 0 e dopo 90 giorni abbia portato a una riduzione di circa il 50% dei livelli di C-LDL al 180° giorno; tale riduzione si è mantenuta fino al 240° giorno dopo la prima somministrazione [48]. È interessante notare che un'analisi dello studio abbia dimostrato che il profilo di sicurezza ed efficacia di inclisiran sia totalmente sovrapponibile in soggetti con o senza diabete [49].

Per quanto riguarda il composto a base di esteri etilici dell'acido eicosapentaenoico, nello studio *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial* (REDUCE-IT) condotto su più di 8000 pazienti a rischio cardiovascolare alto o molto alto (60% diabetici) e già in terapia statinica, è stato dimostrato come l'assunzione di 4 grammi al giorno di tale composto abbia ridotto in maniera significativa rispetto al placebo il rischio di eventi cardiovascolari nella popolazione trattata (*hazard ratio* 0,74; $p < 0,001$) [50]. I risvolti terapeutici che potrebbero emergere da tale studio potrebbero modificare l'impatto di tali composti nella prevenzione cardiovascolare.

Il terzo composto sopra citato è l'acido bempedoico; tale molecola, bloccando l'enzima ATP-citrato liasi, è in grado di bloccare la catena enzimatica a monte dell'HMGCoA reduttasi, enzima chiave della sintesi del colesterolo. Nello studio di fase III CLEAR (*Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen*) Harmony, condotto su 2230 pazienti a rischio cardiovascolare alto o molto alto al massimo dosaggio statinico tollerato con o senza ulteriori ipolipemizzanti, l'utilizzo dell'acido bempedoico ha ridotto del 16,5% i livelli di C-LDL, e non sono stati riscontrati particolari eventi avversi rispetto al placebo. Inoltre, una analisi dei 4 studi di fase III del programma CLEAR ha evidenziato come l'utilizzo di acido bempedoico non alteri il profilo glicemico di soggetti normoglicemici, prediabetici e diabetici [51]. Recentemente, l'FDA ha approvato due composti terapeutici a base di acido bempedoico (con o senza ezetimibe) in soggetti dislipidemici alla massima dose tollerata di statina o intolleranti alla terapia statinica.

Infine, riguardo l'agonista ultraselettivo di PPAR-alfa denominato pemafibrato, studi in vitro hanno dimostrato un'efficacia 100-1000 volte superiore rispetto al fenofibrato nel ridurre i livelli di TG. In uno studio di fase III pubblicato sulla rivista internazionale *Journal of Clinical Lipidology*, l'utilizzo di pemafibrato ha portato ad una riduzione di circa il 46% dei livelli di TG rispetto ai valori basali, contro il 40% di riduzione ottenuto con il fenofibrato ($p < 0,05$). Inoltre, in questo studio un dato fondamentale è stato quello della sicurezza del pemafibrato; infatti, solo il 2% dei soggetti trattati presentava eventi avversi di lieve entità, contro il 23% dei soggetti trattati con fenofibrato. Siamo in attesa dei risultati dello studio *Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN patients With diabetes* (PROMINENT), che valuterà l'efficacia del pemafibrato nel ridurre gli eventi cardiovascolari in circa 10.000 soggetti diabetici.

Conclusioni

I pazienti diabetici sono ad alto rischio cardiovascolare [52]. Sulla base delle evidenze scientifiche fin qui discusse, le statine rimangono la terapia fondamentale per la prevenzione cardiovascolare in questi pazienti. L'analisi pre-specificata dello studio IMPROVE-IT suggerisce che l'aggiunta di ezetimibe potrebbe essere particolarmente vantaggiosa per i soggetti diabetici ad alto rischio [53]. Un grado minore di evidenza suggerisce che i fibrati in aggiunta a terapia statinica potrebbero ridurre il rischio car-

diovascolare, migliorando il profilo lipidico in pazienti diabetici con elevati TG e basso colesterolo HDL. Per quanto riguarda le nuove strategie terapeutiche, gli inibitori di PCSK9 mostrano una notevole efficacia nel ridurre i livelli plasmatici di C-LDL. In seguito ai risultati degli studi sugli outcome cardiovascolari che includono una popolazione considerevole di soggetti diabetici [54], gli inibitori di PCSK9 trovano oggi un ragionevole utilizzo in pazienti diabetici a più alto rischio cardiovascolare. Infine, le opzioni terapeutiche future quali inclisiran, esteri etilici dell'acido eicosa-pentaenoico, acido bempedoico, pemafibrato, potrebbero dare un ulteriore contributo nel ridurre il rischio cardiovascolare, specie quello residuo, dei pazienti diabetici.

Bibliografia

- [1] Anderson KM. Cholesterol and Mortality. *JAMA*. 1987; 257(16): 2176.
- [2] FREDRICKSON DS. An International Classification of Hyperlipidemias and Hyperlipoproteinemias. *Ann Intern Med*. 1971; 75(3): 471.
- [3] Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339(4): 229-234.
- [4] Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RAF, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2003; 285(4).
- [5] Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Van Iderstine SC, Le-Tien H, Fantus IG, Lewis GF, et al. Hepatic very low density lipoprotein-ApoB overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. *J Biol Chem*. 2002; 277(1): 793-803.
- [6] Vergès B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2010; 211(2): 353-360.
- [7] Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937-952.
- [8] Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988; 260(13): 1917-1921.
- [9] Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA*. 1996; 276(11): 875-881.
- [10] Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371(9607): 117-125.
- [11] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;
- [12] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 6]; 379(22): 2097-107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403574>.
- [13] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18): 1713-1722.
- [14] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-188.
- [15] Paoletti R, Poli A. Pharmacological control of serum lipid levels: currently available drugs. *Eur Heart J*. 1987; 8(suppl E): 87-91.
- [16] Weng T-C, Yang Y-HK, Lin S-J, Tai S-H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010; 35(2): 139-151.
- [17] MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9374): 2005-16.
- [18] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9435): 685-696.
- [19] Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007; 370(9601): 1781-1790.
- [20] Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet (London, England)*. 2010; 375(9716): 735-742.
- [21] Preiss D. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy. *JAMA*. 2011; 305(24): 2556.
- [22] Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther*. 2001; 23(8): 1209-1230.
- [23] McPherson R, Hegele RA. Ezetimibe: rescued by randomization (clinical and mendelian). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(3): e13-e15.
- [24] Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2008; 101(11): 1606-1613.
- [25] Ast M, Frishman WH. Bile acid sequestrants. *J Clin Pharmacol*. 1990; 30(2): 99-106.
- [26] Davidson MH. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(2): 76-81.
- [27] Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316(12): 1289-1297.
- [28] Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998; 98(19): 2088-2093.
- [29] Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987; 317(20): 1237-1245.
- [30] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341(6): 410-418.

- [31] Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2005; 366(9500): 1849-1861.
- [32] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17): 1563-1574.
- [33] Morieri ML, Shah HS, Sjaarda J, Lenzini PA, Campbell H, Motsinger-Reif AA, et al. A PPARA Polymorphism Influences the Cardiovascular Benefit of Fenofibrate in Type 2 Diabetes: Findings From ACCORD Lipid. *Diabetes*. 2020; db190973.
- [34] Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, Amarenco P. Fibrates Effect on Cardiovascular Risk Is Greater in Patients With High Triglyceride Levels or Atherogenic Dyslipidemia Profile: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 57(2): 267-272.
- [35] Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(8): 655-666.
- [36] Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*. 2007; 99(6A): 3C-18C.
- [37] Scicali R, Di Pino A, Ferrara V, Urbano F, Piro S, Rabuazzo AM, et al. New treatment options for lipid-lowering therapy in subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2018; 55(3).
- [38] Cainzos-Achirica M, Martin SS, Cornell JE, Mulrow CD, Guallar E. PCSK9 Inhibitors: A New Era in Lipid-Lowering Treatment? *Ann Intern Med*. 2015; 163(1): 64-65.
- [39] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015.
- [40] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 9]; 372(16): 1500-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Efficacy+and+Safety+of+Evolocumab+in+Reducing+Lipids+and+Cardiovascular+Events+NEJM+2015>.
- [41] Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D, Colhoun HM, Del Prato S, Tinahones FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2017.
- [42] Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Colhoun HM, Henry RR, et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2018.
- [43] Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Mar 9]; 5(12): 941-950. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28927706>.
- [44] Lorenzatti AJ, Eliaschewitz FG, Chen Y, Lu J, Baass A, Monsalvo ML, et al. Randomised study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Primary results of the BERSON clinical trial. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Mar 9]; 21(6): 1455-1463. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30821053>.
- [45] European Medicines Agency. Assessment report Praluent International non-proprietary name: alirocumab Procedure No. EMEA/H/C/003882/0000.
- [46] European Medicines Agency. Assessment report Repatha International non-proprietary name: evolocumab. Procedure No. EMEA/H/C/003766/0000.
- [47] Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, Kastelein JJ. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Mar 9]; 14(6): 433-442. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30375244>.
- [48] Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Apr 13 [cited 2020 Mar 9]; 376(15): 1430-1440. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28306389>.
- [49] Leiter LA, Teoh H, Kallend D, Wright RS, Landmesser U, Wijngaard PLJ, et al. Inclisiran Lowers LDL-C and PCSK9 Irrespective of Diabetes Status: The ORION-1 Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Mar 9]; 42(1): 173-176. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30487231>.
- [50] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380(1): 11-22.
- [51] L.A. L, M. B, A.L. C, P.B. D, A. G, U. L, et al. Bempedoic acid and glycemic control: A pooled analysis of 4 phase 3 clinical trials. *Circulation* [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 9]; 140. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L630922908>.
- [52] Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999; 22(2): 233-240.
- [53] Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the 'high-intensity cholesterol-lowering therapy' strategy replace the 'high-intensity statin therapy'? *Atherosclerosis*. 2015; 240(1): 161-162.
- [54] Santos RD. PCSK9 inhibition in type 2 diabetes: so far so good, but not there yet. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(5): 377-379.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

Prescrizione razionale in età pediatrica: revisione degli strumenti di valutazione

PAEDIATRIC RATIONAL PRESCRIBING: A SYSTEMATIC REVIEW OF ASSESSMENT TOOLS

Corrick F, Conroy S, Sammons H, Choonara I
Int J Environ Res Public Health 2020; 17(5) pii: E1473

Introduzione

La prescrizione razionale è stata definita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità come la situazione in cui “i pazienti ricevono le medicine appropriate, nei dosaggi che corrispondono alle loro personali esigenze, per un adeguato periodo di tempo ed al più basso costo sia per loro che per la comunità”. La prescrizione irrazionale ha degli impatti ad ampio raggio, da reazioni avverse al farmaco e progressione della malattia gestita in modo inappropriato, ai costi aggiuntivi per l’assistenza sanitaria del Sistema, alla resistenza antimicrobica.

Gli anziani sono stati identificati come un gruppo vulnerabile alla prescrizione irrazionale a causa di più fattori, compresa la frequente presenza di comorbidità e politerapia, l’assistenza ricevuta in molti *setting* differenti, e l’effetto dell’invecchiamento sulle proprietà dei farmaci. Molte sfide simili esistono nella medicina pediatrica, con cambiamenti ben riconosciuti nella fisiologia e nel metabolismo durante la crescita e lo sviluppo, che hanno degli impatti significativi nella farmacocinetica in bambini di età differenti. Inoltre, anche i bambini possono ricevere farmaci in un certo numero di *setting* diversi, tra cui medicina generale, pronto soccorso, ambulatori, reparti pediatrici ospedalieri. Questo vuol dire che prescrittori con vari livelli di esperienza e pratica pediatrica possono essere responsabili della prescrizione. L’appropriatezza prescrittiva è stata scarsamente studiata nei pazienti pediatrici, un contesto fortemente carente in termini di evidenze scientifiche. Il fine di questa review è stato quello di effettuare una revisione sistematica degli strumenti di prescrizione razionale in età pediatrica, per poter produrre una descrizione comprensiva degli strumenti disponibili per misurare la prescrizione razionale nei bambini.

Metodi

È stata condotta una ricerca sistematica di letteratura in diversi database (MEDLINE, EMBASE, CINAHL e IPA) dalla prima disponibilità fino a luglio 2019 per tutti gli strumenti di prescrizione pediatrica pubblicati. Le caratteristiche degli strumenti che sono state registrate includevano metodo di sviluppo, tipi di criterio, aspetti di prescrizione razionale oggetto dello strumento e *setting* sanitari di utilizzo.

Risultati

La ricerca ha identificato tre strumenti di prescrizione razionale pediatrica: lo strumento POPI (*Pediatrics: Omissions of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions*), lo strumento POPI (UK) modificato e gli indicatori di prescrizione potenzialmente inappropriati per i bambini (PIPc). Tutti e tre gli strumenti sono esempi di strumenti di prescrizione razionale espliciti o misti e sono costituiti da una serie di criteri espliciti che definiscono prescrizioni potenzialmente inadeguate (PIP) e omissioni potenzialmente inadeguate (PIO).

Lo strumento POPI venne sviluppato nel 2014 utilizzando le linee guida francesi, americane e inglesi, ed è stato convalidato nella pratica clinica. Comprende 105 criteri (80 PIP e 25 PIO) classificati dagli autori in base a condizioni cliniche così raggruppate: malattie varie, problemi digestivi, problemi occhi-naso-bocca e polmonari, problemi dermatologici e disordini neuropsichiatrici. I gruppi sono stati ulteriormente divisi per particolari sintomi o condizioni. I criteri coprono una serie di aspetti della prescrizione inappropriata, tra cui l’over-prescrizione, la under-prescrizione e quasi tutte le modalità di prescrizione errata, tranne le interazioni farmaco-cibo. La metodologia utilizzata per sviluppare lo strumento POPI fu creata in modo da corrispondere strettamente allo sviluppo dei criteri STOPP/START, e fu sviluppata in parte con il metodo del consenso di Delphi. L’uso dello strumento POPI non è specificamente limitato ad un particolare *setting* clinico. La popolazione pediatrica non è esplicitamente definita dagli autori ma alcune affermazioni sono specifiche per l’età.

Lo strumento POPI (UK) modificato fu sviluppato nel 2017 allo scopo di applicare lo strumento POPI nella pratica britannica. Alcuni farmaci identificati nei criteri originali POPI non sono in uso abituale o non sono disponibili nel Regno Unito, mentre alcuni criteri sono direttamente in conflitto con le linee guida cliniche nazionali del Regno Unito. In confronto ai criteri originali, 49 criteri non sono stati modificati. Lo strumento POPI (UK) modificato include 80 parametri, distinti nelle stesse categorie dello strumento originale. I criteri includono 60 PIP e 20 PIO.

Il PIPc fu sviluppato con un metodo di consenso di Delphi a due turni, con un gruppo di esperti provenienti dall’Irlanda e dal Regno Unito e comprende 12 criteri di potenziali prescrizioni irrazionali o omissioni, categorizzati secondo 4 sistemi fisiologici: respiratorio, gastrointestinale, dermatologico e neurologico. Sette criteri descrivono le PIP con potenziali pratiche di sovraprescrizione o errata prescrizione, cinque sono relativi a PIO.

Il PIPc è uno strumento che è stato progettato specificamente per l’applicazione in *setting* di cura primaria. A

differenza dello strumento POPI, è stato sviluppato per essere applicato senza l'accesso alle informazioni cliniche, cioè può essere usato per valutare i dati provenienti da grandi database di prescrizioni, in cui le informazioni cliniche sono spesso omesse o limitate. Gli unici aspetti delle prescrizioni irrazionali non contenuti nel PIPc ma coperti dal POPI sono le prescrizioni errate nel dosaggio o nella durata, e la duplicazione terapeutica. Gli autori del PIPc definiscono la popolazione pediatrica come bambini sotto i 16 anni.

Conclusioni

Questa analisi sistematica della letteratura ha individuato tre strumenti di prescrizione razionali per la pratica pediatrica, il PIPc, lo strumento POPI, e lo strumento POPI (UK) modificato. Ulteriori lavori di comparazione della sensibilità degli strumenti per determinare le prescrizioni razionali e delle loro utilità nei vari *setting* clinici sarebbero informativi. Inoltre, sarebbe utile valutare se le percentuali più elevate di prescrizione irrazionale rilevate dagli strumenti siano associate a risultati di salute più scarsi o ad un aumento dei tassi di eventi avversi.

Metanalisi dell'utilità del trattamento con statine in soggetti over 75 in prevenzione primaria

META-ANALYSIS OF USEFULNESS OF TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA WITH STATINS FOR PRIMARY PREVENTION IN PATIENTS OLDER THAN 75 YEARS

Kostis JB, Giakoumis M, Zinonos S, et al.

Am J Cardiol 2020; S0002-9149(20)30061-8

Introduzione

Le statine sono state usate con successo per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari per oltre 30 anni e sono diventate uno degli interventi farmacologici più comprovati per le malattie cardiovascolari aterosclerotiche. Le attuali linee guida dell'*American College of Cardiology/American Heart Association* non raccomandano l'uso di statine per la prevenzione primaria nei pazienti di età ≥ 75 anni. La Task Force 2019 per la gestione delle dislipidemie della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea di Aterosclerosi (EAS) ha incluso una raccomandazione di livello IIb secondo cui "l'inizio del trattamento con statine per la prevenzione primaria nei pazienti di età ≥ 75 anni può essere preso in considerazione in caso di rischio alto o molto alto". Inoltre, vi è incertezza in merito alla sicurezza dei farmaci, possibili interazioni, politerapia e problemi di onere finanziario. Per ovviare alla mancanza di informazioni sufficienti sull'uso delle statine per la prevenzione primaria nelle persone di età ≥ 75 anni, sono stati analizzati 35 studi clinici randomizzati utilizzando un approccio bayesiano.

Metodi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura su MEDLINE, EMBASE e *Cochrane Library* fino ad agosto 2019. Sono stati inclusi nell'analisi studi clinici randomizzati pubblicati in inglese con placebo o terapia abituale come controllo e con *outcome* di morte per tutte le cause.

Sono stati selezionati 35 studi controllati randomizzati. Dei 35 studi, 25 includevano dati di pazienti con età superiore a 75 anni così come di età inferiore ai 75 anni, e 14 studi presentavano solamente dati di pazienti con età inferiore ai 75 anni. In totale, 192.079 pazienti (con 18.260 decessi) sono stati inclusi nelle analisi e suddivisi in 2 gruppi: pazienti di 75 anni di età o più giovani vs pazienti con età superiore a 75 anni. Gli studi sono stati analizzati utilizzando sia l'approccio frequentista che quello bayesiano.

Risultati

Per tutte le cause di morte, l'analisi frequentista non ha indicato un effetto significativo del trattamento con statine nei pazienti di età ≥ 75 anni ($p=0,16$). Al contrario, usando l'analisi bayesiana, l'intervallo di confidenza al 95% era inferiore a 0 e ciò è indicativo di un effetto.

Usando questo approccio, c'era una probabilità del 95% che i pazienti più anziani avessero un tasso di mortalità più basso in seguito al trattamento con statine rispetto a quelli non trattati con questi farmaci ($p=0,03$). Il numero di pazienti con età ≥ 75 anni era di 14.483, con un'età media di 78,8 anni. Di questi pazienti, 3.189 sono morti. Inoltre, si sono verificati nei partecipanti i seguenti eventi non fatali: 840 infarti del miocardio (5,8%), 339 interventi coronarici percutanei/innesto di bypass dell'arteria coronarica (2,3%), 510 ictus (3,5%). L'analisi bayesiana era significativa al valore $p=0,03$ mentre l'analisi frequentista non era significativa ($p=0,16$).

Discussione

Il risultato principale di questo report è che l'analisi bayesiana delle evidenze disponibili indica che i pazienti di età superiore ai 75 anni con ipercolesterolemia dovrebbero usare statine per la prevenzione cardiovascolare primaria.

Le attuali linee guida per la gestione dell'ipercolesterolemia sia negli Stati Uniti che in Europa non raccomandano le statine in prevenzione primaria per le persone anziane. Il motivo principale di questa mancanza di raccomandazioni per il trattamento era che non c'erano sufficienti dati da studi clinici per raccomandare il trattamento in questo sottogruppo di popolazione, come supportato dall'analisi frequentista qui riportata. La valutazione sull'insorgenza di eventi avversi alle statine, come interazioni farmacologiche, sintomi muscoloscheletrici, epatotossicità, diabete e ictus emorragico, era al di fuori dello scopo di questo studio, poiché essi si verificano sia nei pazienti più giovani che in quelli di età ≥ 75 anni. Al contrario, la demenza è stata riportata in pazienti over75, ma non nei pazienti più giovani che usano statine e alcune persone più anziane hanno sviluppato perdita di memoria o confusione. Questo rischio appare infondato poiché non è stato osservato alcun aumento nel tasso di demenza o decremento nelle capacità cognitive negli studi clinici randomizzati e negli studi osservazionali.

In conclusione, l'analisi frequentista degli studi clinici controllati randomizzati su pazienti di età ≥ 75 anni in cui la terapia con statine per la prevenzione primaria è stata confrontata con il placebo o la cura abituale indica una differenza non significativa nella mortalità tra casi (trattati con statine) e controlli (trattati con placebo o terapia abituale, $p=0,16$). L'analisi bayesiana ha indicato invece un beneficio statisticamente significativo ($p=0,03$) e clinicamente rilevante del trattamento con statine per la prevenzione primaria nei pazienti di età ≥ 75 anni rispetto al controllo. Questo dovrebbe essere considerato nelle linee guida future.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2017-2018

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NELLA SEDO-ANALGESIA: NUOVO AGGIORNAMENTO DELLE LINEE GUIDA PEDIATRICHE

Drug-Drug Interactions in analgesia and sedation: new guidelines update for pediatrics

Emanuele Bignardi, Marta Gentili¹, Elena Zoia², Anna Mandelli², Dario Cattaneo¹, Emilio Clementi¹, Vera Battini¹, Michele Gringeri¹, Giulia Mosini¹, Carla Carnovale¹, Sonia Radice¹

Progetto di stage svolto presso ¹UO Farmacologia Clinica, Servizio di Farmacovigilanza, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, - ASST-Fatebenefratelli- Sacco, Milano

²UO Anestesia, Terapia intensiva Cure Palliative pediatriche, ASST-Fatebenefratelli-Ospedale Sacco, Milano

Keywords

Drug-drug interactions (DDIs)
Paediatrics
Sedation
Analgesia
Pharmacokinetics
Adverse events
Clinical practice
Guidelines

Abstract

Introduction Pediatric Intensive Care Units (PICUs) are critical settings, where fragile patients are treated, requiring quick and precise medical decisions. Moreover, since children are often more sensible to pain and discomfort deriving from medical procedures, analgesia and sedation are frequently necessary. Therefore, a combination of several drugs is required, thus increasing the chance of drug-drug interactions (DDIs). Furthermore, as children cannot be considered as "little adults", it is important to carefully consider the paediatric pharmacokinetics (PK), which importantly differ from that of adult patients.

Aims The main objective of this work was to analyse DDIs arising from the combined use of different sedo-analgesic drugs in the context of PICUs. Moreover, the pharmacokinetic (PK) profile of these medications has been considered. In particular, understanding the issues related to DDIs and paediatric PK may help to a better use of sedo-analgesic drugs in children, thus reducing the chance of adverse events (AEs).

Methods Two main databases for DDIs have been screened for interactions between sedo-analgesic drugs. In particular, Terap (Istituto Mario Negri) has been considered for the Italian scenario, while Clinical Pharmacology database has been used to take into account the interactions occurring between drugs marketed in the United States. DDIs have been divided into three main classes, namely "contraindicated/severe", "major" and "moderate". Concerning the PK profile of sedo-analgesic drugs, Clinical Pharmacology was the main source of information. Moreover, the summary of Product Characteristics (SmPC) of each medication has been carefully examined, thus allowing a comprehensive collection on all the available information. Lastly, literature research using PubMed database has been performed to fully elucidate the DDIs and PK profiles.

Results Previous release of paediatric sedo-analgesia guidelines has been considered for determining which drugs have to be examined. Among the different classes of medications, opioids show the highest number of DDIs, thus they should be used with more attention than other drugs. Moreover, the database and literature search has shown that there is poor information about the paediatric PK profile of the majority of drugs considered.

Conclusions Our analysis highlighted that information about DDIs and PK profile is essential in the PICU clinical practice. The data acquired through this work may be useful to integrate the clinical information in updating guidelines for sedo-analgesia in paediatrics.

Introduzione

Farmacologia dei soggetti pediatrici

La popolazione pediatrica potrebbe essere divisa in sottocategorie, ciascuna con caratteristiche peculiari per quanto concerne la risposta ai farmaci. Sebbene qualsiasi suddivisione sia in qualche modo arbitraria, la classificazione E11 dell'*International Council of Harmonization* (ICH) può essere un punto di partenza per ulteriori considerazioni [1]. Tale linea guida suggerisce la seguente categorizzazione della popolazione pediatrica:

- 1) neonati pre-termine;
- 2) neonati a termine (0-27 giorni);
- 3) infanti e lattanti (28 giorni-23 mesi);
- 4) bambini (2-11 anni);
- 5) adolescenti (12-18 anni).

L'assunzione che i bambini non siano dei "piccoli adulti" risulta tanto più vera nel momento in cui si considerano i parametri farmacocinetici [2]. Inoltre, i cambiamenti legati allo sviluppo che si verificano durante l'età pediatrica possono profondamente influenzare la risposta dei pazienti ai farmaci. Sebbene poco studiate, le differenze nei parametri farmacocinetici tra bambini e adulti devono essere attentamente considerate nel momento della somministrazione di farmaci; infatti è ben noto che assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) sono tutti influenzati dall'età e dal grado di sviluppo dei soggetti.

Differenze farmacocinetiche dal neonato all'adolescente

ASSORBIMENTO

La maggior parte delle differenze osservate nell'assorbimento dei farmaci tra bambini e adulti è correlata con i cambiamenti anatomici e fisiologici legati allo sviluppo. Nel caso dei neonati, il pH gastrico più elevato dovuto alla minore secrezione di acido cloridrico e dalla frequenza di alimentazione limita l'assorbimento dei farmaci per via orale e questo può essere rilevante nel caso di farmaci che vengono degradati a livello gastrico. Un altro fattore importante che influenza l'assorbimento è il tempo di svuotamento dello stomaco, prolungato in neonati ed infanti, che riduce l'assorbimento dei farmaci, così che servono tempi più lunghi per raggiungere la concentrazione terapeutica plasmatica [3]. Tutti questi fattori, ad esempio, aumentano le concentrazioni di penicillina nei neonati di 5-6 volte in più rispetto ai bambini più grandi.

DISTRIBUZIONE

Nella popolazione pediatrica, il volume di distribuzione (Vd) di molti farmaci sembra diminuire con l'aumentare dell'età; esso risulta essere maggiore nei neonati, mentre si normalizza sui valori degli adulti negli adolescenti. In particolare, i valori del Vd sono influenzati dalle percentuali totali di acqua e grasso corporei: infatti, le prime sono maggiori nei bambini, mentre le seconde risultano essere minori. Queste differenze impattano sul Vd a seconda delle caratteristiche fisico-chimiche del farmaco somministrato: per i farmaci idrosolubili, il Vd è più ampio nell'infanzia, mentre per i farmaci lipofili è inferiore, se comparato agli adulti. Un altro parametro che cambia nel tempo è il grado di legame del farmaco alle proteine plasmatiche, che tende a ridursi nei neonati e negli infanti per diverse ragioni:

- (i) La quantità totale di proteine plasmatiche è minore nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti, così come è ridotta la loro affinità di legame ai farmaci. Pertanto, queste caratteristiche possono causare una distribuzione maggiore del farmaco, con conseguente aumento della frazione di farmaco non legata alle proteine plasmatiche [4].
- (ii) I neonati presentano una concentrazione più alta di bilirubina e di acidi grassi liberi, che contribuisce a spiazzare il farmaco dai siti di legame delle proteine; ciò comporta l'aumento della sua concentrazione libera.

Le implicazioni cliniche di queste differenze farmacocinetiche sono maggiormente rilevanti per quei farmaci che sono fortemente legati alle proteine plasmatiche e che hanno una finestra terapeutica più ristretta. Pertanto, durante la somministrazione di tali medicinali, è necessario un aggiustamento della dose al fine di ottenere l'effetto terapeutico desiderato.

METABOLISMO

Il metabolismo di un farmaco può essere definito come la trasformazione biochimica del farmaco stesso da una forma chimica in un'altra, ad opera di un sistema enzimatico specializzato. Il sito principale del metabolismo dei farmaci è il fegato, sebbene anche altri organi, come reni, cervello, polmoni ed intestino concorrano alla trasformazione dei medicinali.

Il metabolismo include due fasi principali, definite I e II, con lo scopo finale di diminuire la lipofilia degli xenobiotici e favorirne l'eliminazione. Le reazioni di fase I consistono nell'introduzione o nell'esposizione di gruppi funzionali [4], mentre durante la fase II i metaboliti dei farmaci sono coniugati con substrati endogeni idrofili come l'acido glucuronico. Ciascuna fase metabolica è caratterizzata dall'intervento di differenti classi enzimatiche con specifica attività catabolica: il citocromo P450 rappresenta una superfamiglia di enzimi che catalizzano le reazioni di fase I, mentre quelle di fase II sono mediate da un set enzimatico più eterogeneo, come transferasi e idrolasi. Considerando questa elevata complessità, i profili di espressione degli enzimi metabolici nello sviluppo possono fortemente influenzare la farmacocinetica, così come anche l'efficacia e la sicurezza dei farmaci.

Alcuni studi hanno evidenziato come gli enzimi metabolici possano avere tre principali pattern di sviluppo, uno pre-natale, uno post-natale e uno costante con specifico ruolo per ciascuna fase di crescita [5]. Durante il periodo pre-natale, alcuni enzimi metabolici come il CYP3A7 sono molto espressi e la loro attività diminuisce rapidamente subito dopo la nascita. D'altra parte, l'espressione di enzimi quali i CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19 aumenta velocemente nei primi giorni e mesi di vita e si normalizza in tempi rapidi sui livelli di espressione degli adulti. È stato inoltre dimostrata per i lattanti la necessità di somministrare alcuni farmaci in dose/Kg più elevata, in quanto questa categoria sembra avere un'elevata attività metabolica. Un esempio molto chiaro riguarda il trattamento nei neonati (<10 gg) con morfina, che richiede una somministrazione del 25% maggiore rispetto alla dose somministrata a infanti più grandi (1 anno), dovuta alla mancanza dell'enzima UGT2B che nell'uomo adulto è deputato al metabolismo dell'oppioide.

In generale, è stato osservato che l'espressione degli enzimi metabolici raggiunge i livelli degli adulti a circa 1-2 anni di vita [4], nonostante vi siano pochi dati disponibili, soprattutto per la fase II, così che il comportamento di molti farmaci risulta imprevedibile.

ELIMINAZIONE

La via renale è la più importante via di eliminazione e differisce tra la popolazione adulta e quella pediatrica. L'eliminazione renale dei farmaci consiste in tre principali processi: filtrazione glomerulare, escrezione tubulare e riassorbimento tubulare. L'età del paziente può influenzare ognuno di questi processi, come nel caso della velocità di filtrazione (GFR) che risulta essere più bassa nei neonati e negli infanti e raggiunge livelli comparabili all'età adulta in 3-5 mesi [4], motivo per il quale la dose dei farmaci deve essere aggiustata in base all'età del paziente. Sebbene la filtrazione glomerulare maturi velocemente, le altre funzioni renali si sviluppano più lentamente (fino a 2 anni di età) influenzando in modo imprevedibile l'eliminazione dei farmaci. Questo comporta negli infanti un aumento dell'emivita dei farmaci somministrati, un aspetto di non poco conto da tenere in considerazione [4].

Bambini nelle Unità di terapia intensiva - punti critici: politerapia e scarse condizioni di salute

Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) sono intrinseche a ciascun medicinale; nelle popolazioni speciali e in *setting* particolari, come le terapie intensive pediatriche, i farmaci possono rappresentare una criticità e in particolar modo i principi attivi sedo-analgesici, spesso utilizzati in combinazione e per periodi prolungati di tempo rispetto ad altri *setting* di cura, possono avere come effetto avverso l'iper-sedazione. Questa situazione, dovuta a una combinazione di più farmaci sedativi, è abbastanza comune e deriva da un effetto sinergico di tali medicinali. L'iper-sedazione può risultare un evento critico soprattutto nei pazienti obbligati alla respirazione meccanica, in quanto li espone al rischio di complicanze come le polmoniti. In altri casi l'iper-sedazione può derivare dalle problematiche renali ed epatiche dei pazienti: ad esempio, il metabolita

della morfina, morfina-6-glucuronide, si accumula in pazienti con disfunzioni renali, inducendo iper-anestesia e minori livelli di coscienza [6].

Nonostante i parametri farmacocinetici siano fondamentali, non sempre vengono presi in considerazione nella somministrazione di un mix di farmaci sedo-analgesici. In aggiunta, il quadro si complica con gli altri farmaci a cui i pazienti delle terapie intensive pediatriche sono già esposti e che aumentano la probabilità di interazioni farmacologiche. Le delicate condizioni di salute dei pazienti ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) richiedono attenzioni speciali, soprattutto nel momento in cui si rende necessaria la sedo-analgesia al fine di diminuire il dolore derivante da alcune procedure medico-diagnostiche.

Sedazione “procedurale” nei pazienti pediatrici

Nell'esecuzione di procedure terapeutiche e/o diagnostiche, i pazienti pediatrici potrebbero sperimentare più sofferenza e ansia rispetto agli adulti, quindi la sedazione, la riduzione dell'ansia e l'analgesia diventano cruciali [7].

La sedazione procedurale e l'analgesia comprendono tre fasi principali:

- 1) la valutazione pre-sedazione;
- 2) la sedazione vera e propria per la procedura;
- 3) il recupero post-procedurale.

Generalmente queste fasi vengono eseguite in sequenza e ciascuna mostra delle criticità. Il clinico deve valutare le condizioni generali del paziente e successivamente quelle cardiovascolari, respiratorie, renali, epatiche e gastrointestinali [7]. Solo dopo un'attenta analisi di tutti questi parametri, la sedazione procedurale potrà essere svolta in modo corretto e sicuro. In particolare, la fase di sedazione richiede un attento monitoraggio dei pazienti e, in caso di sedazione profonda o anestesia generale, anche una ventilazione meccanica. I parametri vitali devono essere monitorati e qualsiasi segnale di allarme dovrebbe risultare nell'interruzione della sedazione. Terminata la fase di sedazione, i segni vitali del paziente vengono riesaminati e dovrebbero essere monitorati fino al momento in cui non esista più un rischio di depressione cardiovascolare. Inoltre, dovrebbero essere valutati anche i livelli di coscienza, a seconda dell'età del paziente [7].

Gestione del dolore nei bambini

La gestione del dolore nei pazienti pediatrici è molto difficile da affrontare considerando che i bambini sono più fragili e suscettibili al dolore e spesso non sono in grado di esprimere la loro condizione dolorosa, soprattutto nelle prime fasi della vita. Proprio per questo motivo la terapia del dolore nei pazienti pediatrici può avere diverse opzioni. In particolar modo la soluzione maggiormente scelta riguarda l'utilizzo di una combinazione di farmaci endovena per raggiungere più efficacemente un adeguato stato di sedazione e analgesia, sempre considerando attentamente i possibili effetti indesiderati connessi all'utilizzo di combinazioni di farmaci a diversi dosaggi. Tra le classi di farmaci disponibili, gli oppioidi sembrano essere molto efficaci nella riduzione del dolore, sebbene sia ben nota la loro capacità di indurre depressione respiratoria e altri importanti eventi avversi [8].

Gradi della sedazione

Nonostante vengano distinte tre fasi, sarebbe meglio considerare la sedazione come un *continuum*, che va da uno stato di leggera sedazione a uno più profondo, fino a quella che viene chiamata anestesia generale [9]. Ci sono diverse classi di farmaci che inducono differenti gradi di sedazione, e la scelta del farmaco dipende dallo scopo finale della procedura. All'inizio del *continuum* si trova lo stato di sedazione minima, in cui il paziente è in grado di rispondere agli stimoli e di respirare autonomamente; in questo stato è possibile controllare i movimenti nei pazienti pediatrici durante procedure terapeutiche e/o diagnostiche di routine [9]. Successivamente, si trova lo stato di sedazione moderata, in cui il paziente è in grado di rispondere agli stimoli, ma solo in accompagnamento a stimolazione luminosa o tattile. In questa fase il bambino può mantenere una ventilazione autonoma, senza assistenza, ed è indicato quando si rendono necessarie procedure dolorose e disagiati, dove il controllo motorio deve essere

maggiore. Lo stato di sedazione profonda è invece attuato quando gli anestetici locali o topici non sono sufficienti, oppure quando si rende necessario un controllo completo dei movimenti. L'ultima fase della sedazione è l'anestesia generale, in cui il paziente non è in grado di rispondere agli stimoli, anche dolorosi. Questa fase è particolarmente critica per la popolazione pediatrica in quanto si rende necessario il supporto della ventilazione assistita. Ciò richiede un attento monitoraggio del paziente e la procedura deve essere interrotta nel caso in cui il soggetto mostri sofferenza [9].

Farmaci attualmente in uso nella sedo-analgesia pediatrica

Gli agenti farmacologici utilizzati nella sedo-analgesia pediatrica (SAP) sono aumentati nel corso dei decenni e possono essere suddivisi in quattro grandi classi: "anestetici puri", "sedativi ipnotici", "dissociativi" e "da inalazione" [10]. Gli anestetici puri comprendono oppioidi e non-oppioidi, mentre i sedativi-ipnotici includono le benzodiazepine, barbiturici e altri. In questo paragrafo verranno analizzati i farmaci principalmente impiegati nelle procedure di sedazione e analgesia, ponendo l'attenzione su alcune molecole appartenenti alla classe degli anestetici puri e degli agenti sedativi-ipnotici.

MIDAZOLAM

Questo farmaco appartiene alla classe delle benzodiazepine e possiede differenti effetti, come la riduzione dell'ansia, la sedazione, l'amnesia e la capacità anticonvulsivante. Grazie alla rapidità di azione e di scomparsa dell'effetto, viene ampiamente utilizzato nella SAP più di altri agenti, attraverso differenti vie di somministrazione (e.g. orale, parenterale e altre) [10]. Inoltre, il suo impiego nella sedazione procedurale ha diversi vantaggi quali l'effetto amnesico e il profilo di sicurezza elevato. Generalmente, le benzodiazepine possono essere utilizzare da sole o in combinazione con altri farmaci, quali il fentanyl o la ketamina. Nel caso di midazolam, si è osservato un effetto additivo, in combinazione con altri farmaci ad attività simile, sulla depressione respiratoria e nervosa.

DEXMEDETOMIDINA

Questa molecola appartiene alla classe degli alfa-2 agonisti selettivi, mostrando duplice attività sedativa e analgesica. In particolare, l'effetto sedativo è maggiore rispetto a midazolam, motivo per il quale è particolarmente indicata nelle procedure complesse di *medical imaging* e per la sedazione di bambini autistici [10]. Le problematiche legate a questa molecola sono i tempi maggiori di insorgenza dell'effetto e di recupero.

PROPOFOL

Propofol fornisce sedazione senza analgesia ed è largamente utilizzato nell'ambito del pronto soccorso in caso sia richiesta la sedazione procedurale. I vantaggi del propofol includono una rapida insorgenza dell'effetto e un rapido recupero, sebbene ci sia il rischio di un'eccessiva depressione respiratoria. Poiché questo farmaco non induce analgesia, deve essere somministrato insieme ad un agente analgesico, come la ketamina o il fentanyl, a seconda delle situazioni.

KETAMINA

Si tratta di un agente dissociativo, che produce analgesia a basse dosi, mentre a dosaggi più elevati induce uno stato catatonico. Questo farmaco è usato con successo in diverse procedure all'interno del pronto soccorso, anche nella popolazione pediatrica. Il vantaggio principale della ketamina è il fatto che il paziente non è responsivo, sebbene la capacità e i riflessi respiratori siano mantenuti. Per queste caratteristiche uniche, tale farmaco è ampiamente utilizzato ed è generalmente considerato sicuro.

Tipologie di interazioni farmacologiche: interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche

Quando due farmaci sono assunti in modo concomitante, possono interagire e influenzarsi a vicenda, con il risultato di un accresciuto o diminuito effetto farmacologico [11]. Le interazioni farmacologiche sono di grande interesse nella pratica clinica, soprattutto quando più farmaci vengono somministrati contemporaneamente e in soggetti fragili.

Le interazioni possono essere classificate in base al meccanismo sotteso in:

- a) farmacologiche;
- b) farmacodinamiche;
- c) farmacocinetiche.

Le interazioni farmaceutiche avvengono prima della somministrazione del farmaco e generalmente comprendono l'incompatibilità dei farmaci per le soluzioni endovenose. Un esempio è il midazolam, che può essere miscelato solo con soluzione fisiologica [11]. Le interazioni farmacodinamiche si hanno al sito d'azione del farmaco e sottendono la diretta influenza sull'effetto farmacologico. Quelle farmacocinetiche, che sono le più frequenti, influenzano le varie fasi ADME, ed in particolar modo il metabolismo, che sembra essere la fase maggiormente coinvolta. L'assorbimento dei farmaci può essere ridotto da vari fattori, ad esempio dalla concomitante assunzione di un farmaco con cationi divalenti presenti negli antiacidi e nei prodotti derivanti dal latte [11]. Le interazioni che coinvolgono la distribuzione sono basate invece sulla competizione tra farmaci per il legame con le proteine plasmatiche. Un classico esempio è quello della furosemide che è in grado di spiazzare il warfarin dai siti di legame delle proteine plasmatiche, aumentando così il rischio di sanguinamenti [11]. Poiché l'eliminazione dei farmaci avviene soprattutto a livello renale, i farmaci che influenzano la funzionalità renale possono avere un effetto diretto anche sull'eliminazione, in particolar modo sulla riduzione della *clearance* e sul prolungamento dell'emivita di un farmaco. Il metabolismo è la fase più rilevante della farmacocinetica a livello di interazioni farmacologiche; infatti, in questa fase si verificano gli eventi di interazione più frequenti che coinvolgono sia la fase I che la fase II. Quando co-somministrati, due farmaci possono competere per lo stesso enzima metabolico, oppure una molecola può indurre o inibire il metabolismo di un altro medicinale [11]. L'inibizione del metabolismo è un processo rapido che porta all'aumento della concentrazione plasmatica del farmaco, con conseguente effetto tossico, mentre l'induzione, che invece richiede attivazione genica e produzione di nuovo enzima, risulta in una diminuzione della concentrazione del farmaco con possibile fallimento terapeutico.

Considerando questo quadro così complesso, non sorprende che le interazioni farmacocinetiche influenzino fortemente la pratica clinica quotidiana e che siano di primaria importanza nei pazienti poli-trattati e/o poli-patologici, come nel *setting* delle UTI. Queste considerazioni sono particolarmente veritiere nel caso della popolazione pediatrica, soprattutto quando i bambini sono ospedalizzati e quando è richiesto l'utilizzo di diversi farmaci nella terapia. È da notare che le interazioni farmacologiche sono esse stesse una causa rilevante di ospedalizzazioni nell'1,1% dei casi [12].

Obiettivi

Poiché l'ospedalizzazione è una condizione spiacevole e poco confortevole, specialmente per i bambini, è cruciale la definizione di appropriate linee guida per ridurre il dolore e la sofferenza nei pazienti pediatrici. L'edizione più recente delle linee guida per la sedo-analgesia pediatrica [13] è stata il punto di partenza per questo progetto. In particolare, è risultato evidente come le informazioni relative alle interazioni farmacologiche e il profilo farmacocinetico dei farmaci sedo-analgesici fossero poco investigate.

Scopo del presente progetto era quindi di comprendere le problematiche nell'utilizzo di farmaci sedo-analgesici nelle terapie intensive pediatriche, con un focus particolare sulle possibili interazioni e la farmacocinetica di questi farmaci. Una corretta comprensione delle interazioni farmacologiche può aiutare a migliorare la pratica clinica per i pazienti pediatrici.

Metodi

Per raggiungere gli obiettivi prefissati, è stato costituito un gruppo di lavoro, comprendente anestesisti, pediatri e farmacologi clinici, che hanno contribuito in base alle loro competenze e capacità specialistiche. L'analisi delle interazioni farmacologiche si è concentrata sui farmaci sedo-analgesici utilizzati all'interno delle terapie intensive pediatriche.

Definizione delle potenziali interazioni farmacologiche e ricerca nei database

Sono stati utilizzati due database per la ricerca di potenziali interazioni farmacologiche tra i farmaci sedo-analgesici e tutti quelli presenti nelle banche dati:

- *Banca Dati TERAP® (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, SIFO) che contiene tutti i farmaci inseriti nel Prontuario Nazionale (PNT) italiano*

- *Clinical Pharmacology* che riguarda i farmaci commercializzati negli Stati Uniti. Questo database contiene anche monografie sui farmaci e tutta una serie di risorse utili al medico per un corretto utilizzo dei medicinali. Il suo utilizzo è ampiamente diffuso tra i professionisti sanitari e istituzioni accademiche e statali. Per la sua importanza, è quindi una fonte importante di dati attendibili ed aggiornati.

Le interazioni farmacologiche sono state classificate come “controindicate”, “maggiori” e “moderate”. Le interazioni controindicate hanno conseguenze così dannose che i farmaci interagenti non dovrebbero mai essere somministrati insieme, mentre un’interazione maggiore può avere un effetto letale e/o richiedere un intervento medico per ridurre e minimizzare il loro effetto deleterio. Infine, le interazioni moderate sono quelle che possono far peggiorare le condizioni del paziente e/o che richiedono una revisione della terapia. Nella nostra analisi, per le interazioni controindicate e maggiori sono stati considerati sia i meccanismi farmacodinamici sia quelle farmacocinetici, mentre per le interazioni moderate sono stati analizzati solo i meccanismi farmacocinetici.

Profilo farmacocinetico

Oltre allo studio delle interazioni farmacologiche, il progetto si è concentrato anche sul profilo farmacocinetico dei farmaci sedo-analgesici. Nel dettaglio, è stato impiegato il database *Clinical Pharmacology* come fonte primaria, mentre il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) è stato incluso nell’analisi per maggiore completezza. Per ciascun farmaco considerato, sono state analizzate tutte le fasi farmacocinetiche (i.e. ADME) e i dati ottenuti sono stati suddivisi per popolazione adulta e pediatrica. Sono state incluse nell’analisi anche la biodisponibilità delle diverse vie di somministrazione, i principali enzimi metabolici e le vie di escrezione.

Assorbimento Il grado di assorbimento è strettamente dipendente dalla via di somministrazione; quella endovenosa è la più efficace, mentre quella orale è generalmente preferita dai pazienti. Nell’analisi, è stata considerata la biodisponibilità di ciascun farmaco dopo somministrazione tramite differenti vie; nella pratica clinica sedo-analgesica, la via di somministrazione dipende dalle caratteristiche del farmaco, ma anche da quelle del paziente e ciò è particolarmente vero nei bambini ricoverati nelle terapie intensive, in cui è importante garantire una adeguata *compliance* del paziente, cosa che non è sempre facile in tale contesto.

Distribuzione Come per l’assorbimento, anche la distribuzione è stata analizzata per ciascun farmaco: sono stati considerati diversi parametri, come il Vd, la lipofilia e il grado di legame alle proteine plasmatiche.

Metabolismo L’analisi di questa fase farmacocinetica ha incluso il sito metabolico principale, oltre alla classe enzimatica maggiormente coinvolta nel processo di biotrasformazione. Inoltre, quando applicabile, sono state incluse indicazioni sul possibile aggiustamento delle dosi in caso di insufficienza epatica.

Eliminazione In questo caso, è stata considerata la principale via di eliminazione per ciascun farmaco, insieme all’emivita e all’aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale.

Ricerca di letteratura

Al fine di includere tutti i dati farmacocinetici disponibili per i farmaci considerati, è stata condotta anche una ricerca di letteratura utilizzando il database PubMed.

Risultati

Tra i farmaci sedo-analgesici, sono stati selezionati quelli che vengono utilizzati di routine nella pratica clinica, all’interno delle UTI pediatriche e che sono stati considerati nella precedente edizione delle linee guida. Tra questi si trovano gli oppioidi, le benzodiazepine, gli anestetici e altri agenti.

I farmaci valutati nell’ambito di questo lavoro sono elencati nella **Tabella 1**.

Tabella 1 Farmaci sedo-analgesci analizzati per l'analisi.

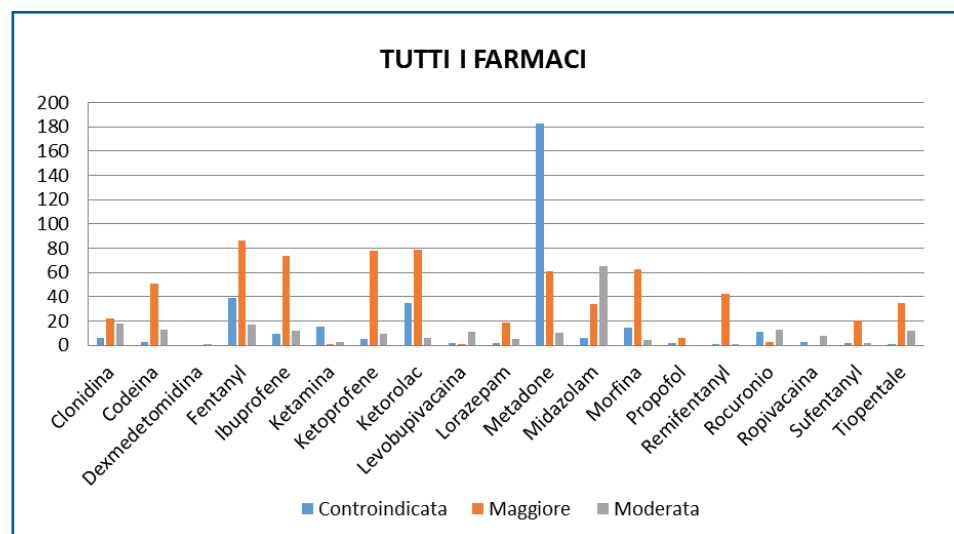
Farmaco	Classe farmaceutica
Clonidina	Alfa2 agonista
Codeina	Oppioide
Dexmedetomidina	Alfa2-agonista adrenergico
Fentanyl	Oppioide
Ibuprofene	FANS
Ketamina	Sedativo ipnotico
Ketoprofene	FANS
Ketorolac	FANS
Levobupivacaina	Anestetico locale amino-amidico
lorazepam	Benzodiazepina
Metadone	Oppioide
Midazolam	Benzodiazepina
Morfina	Oppioide
Propofol	Anestetico non barbiturico
Remifentanyl	Oppioide
Rocuronio	Bloccante neuromuscolare non depolarizzante
Ropivacaina	Anestetico locale amidico a lunga durata
Sufentanyl	Oppioide
Tiopentale	Barbiturico ad azione ultra-rapida

FANS: Farmaco antinfiammatorio non steroideo.

Interazioni tra farmaci

In **Figura 1** sono illustrate le frequenze di possibili interazioni farmacologiche per tutti i farmaci sedo-analgesci, che poi verranno presentati suddivisi per classi.

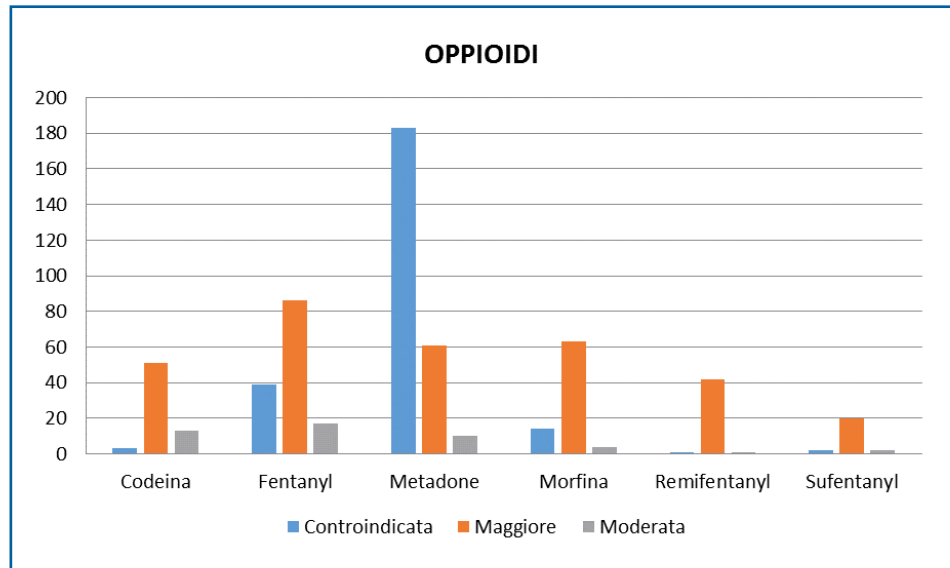
Figura 1 Interazioni farmacologiche totali divise per categorie di gravità.



OPPIOIDI

All'interno della classe degli oppioidi, il metadone è la molecola che mostra il maggior numero di interazioni, in particolare quelle classificate come “controindicate”. Come illustrato nella **Figura 2**, le interazioni della classe “maggiori” sono le più presenti per gli oppioidi, nonostante i derivati del fentanyl siano generalmente più sicuri da questo punto di vista.

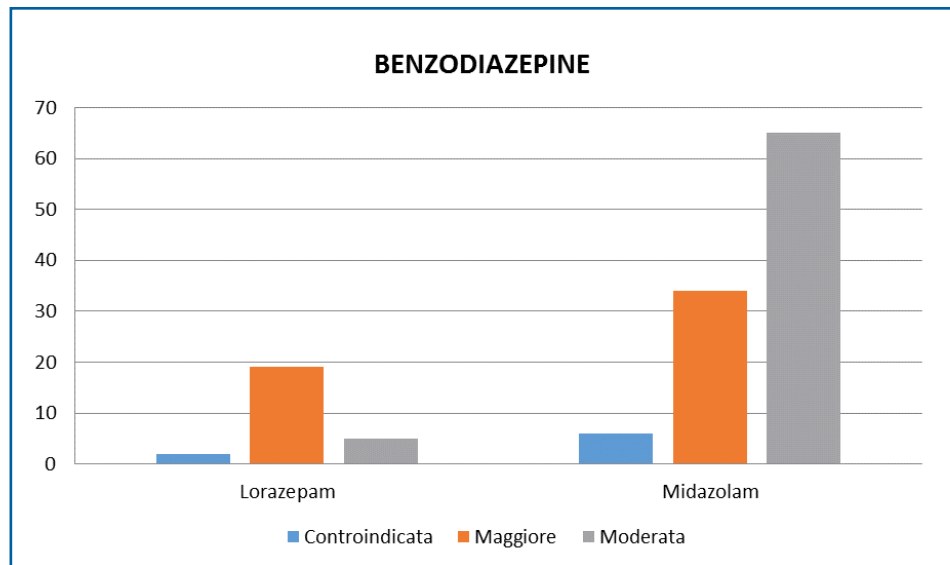
Figura 2 Interazioni farmacologiche suddivise per categorie di gravità.



BENZODIAZEPINE

Sia lorazepam che midazolam sono largamente utilizzati nella pratica clinica, particolarmente per ridurre l'ansia nei pazienti pediatrici, spesso correlata a procedure diagnostiche o mediche. Il numero di interazioni controindicate è minore rispetto agli oppioidi sia per lorazepam che per midazolam (2 e 6, rispettivamente), sebbene le “maggiori” sono in numero più elevato per il midazolam (n=34 - **Figura 3**). Questi dati sono importanti se si considera che tale farmaco è utilizzato anche per il controllo delle crisi convulsive nei pazienti pediatrici.

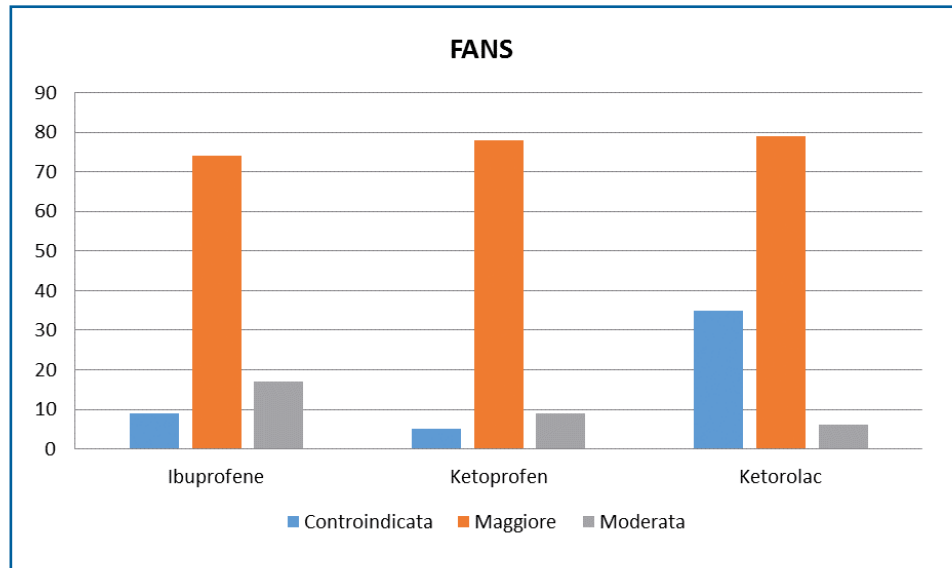
Figura 3 Interazioni farmacologiche suddivise per categorie di gravità.



FANS

Tutti i FANS considerati manifestano un numero consistente di interazioni farmacologiche, anche se ketorolac mostra il maggior numero di quelle “controindicate” (n=35 - **Figura 4**). Considerando le interazioni “maggiori”, tutti i FANS ne mostrano un elevato numero e dovrebbero essere usati con cautela nell’indurre l’analgesia nei pazienti pediatrici.

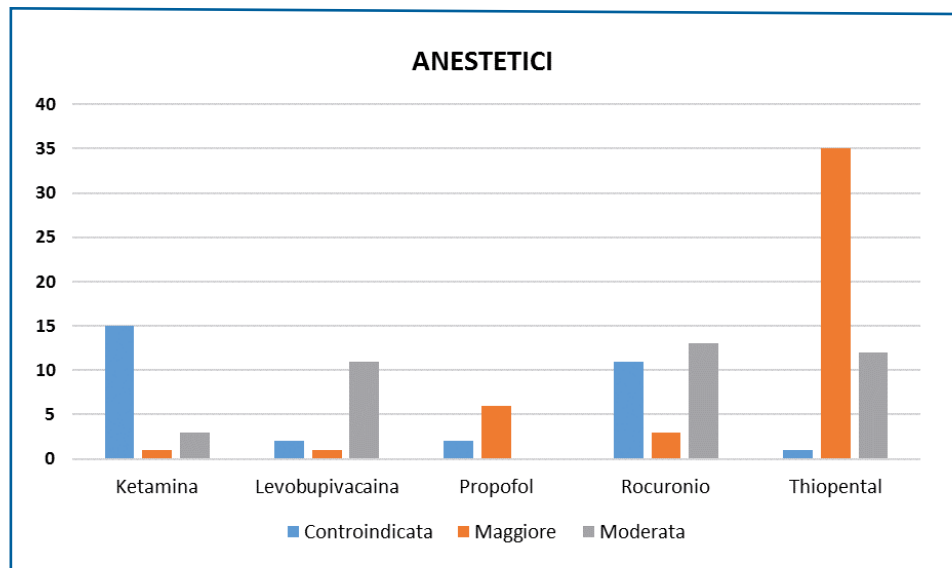
Figura 4 Interazioni farmacologiche suddivise per categorie di gravità.



ANESTETICI

In questa classe, tiopentale è il farmaco che mostra il maggior numero di interazioni, particolarmente quelle classificate come “maggiori” (n=35 - **Figura 5**). In generale, gli anestetici sembrano essere abbastanza sicuri dal punto di vista delle interazioni. È importante ricordare che la scelta del corretto farmaco dipende molto dalle condizioni del paziente e dal meccanismo di azione della molecola: infatti, ropivacaina e levobupivacaina sono anestetici locali, mentre propofol, rocuronio, ketamina e tiopentale agiscono in modo sistemico.

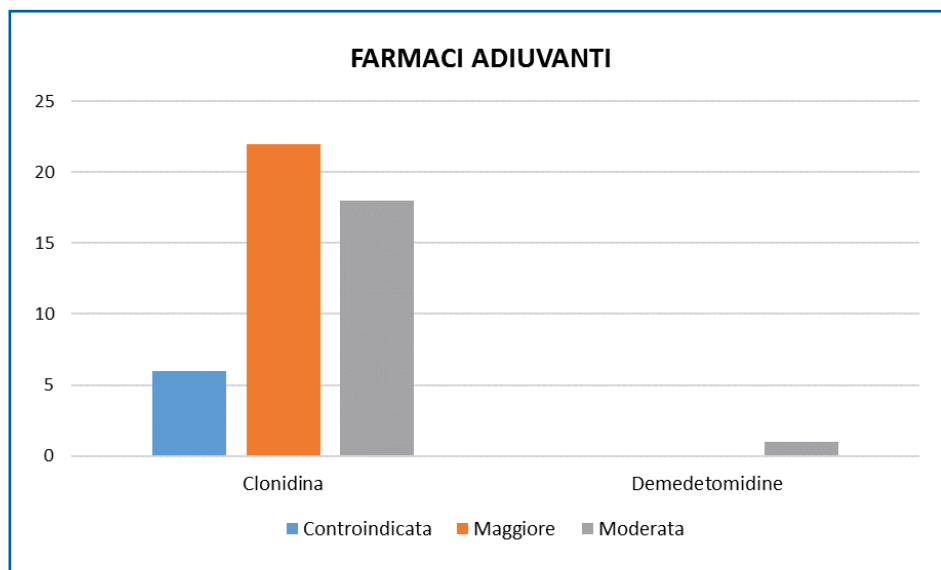
Figura 5 Interazioni farmacologiche suddivise per categorie di gravità.



FARMACI ADIUVANTI

Questa categoria include la clonidina e la dexmedetomidina, che sono entrambe utilizzate per aumentare il potere sedativo e analgesico, così da permettere una riduzione delle dosi dei farmaci sedo-analgesici. La clonidina mostra il più elevato numero di interazioni, mentre la dexmedetomidina sembra essere più sicura da questo punto di vista. Tuttavia, questo scenario può essere dovuto al fatto che ci sono meno dati sulla dexmedetomidina rispetto alla clonidina. Il dettaglio delle interazioni farmacologiche è illustrato in **Figura 6**.

Figura 6 Interazioni farmacologiche suddivise per categorie di gravità.



Profilo farmacocinetico

Ciascun medicinale è stato analizzato per i parametri ADME, assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione.

OPPIOIDI

Codeina - La biodisponibilità orale di questo farmaco è circa del 90% ed è ampiamente distribuita a quasi tutti i tessuti corporei, mentre il grado di legame alle proteine plasmatiche è piuttosto basso, dal 7 al 25%. Riguardo al metabolismo, il sito principale è il fegato, dove il farmaco viene metabolizzato dall'isoforma enzimatica CYP2D6. Poiché questo enzima è estremamente polimorfo, è consigliabile attuare un test genetico che permetta di comprendere il profilo metabolico del paziente. Infatti, le varianti alleliche del CYP2D6 determinano se un soggetto sarà un metabolizzatore normale, ultra-rapido o lento con differente risposta al farmaco. La codeina è principalmente eliminata attraverso i reni (90%) e la sua emivita è di circa 3 ore.

Fentanyl - La biodisponibilità dipende fortemente dalla via di somministrazione: oltre alla via endovenosa, fentanyl può essere somministrato per via sub-linguale e con applicazioni transmucosali e la biodisponibilità di queste due vie è rispettivamente del 70% e del 60-70%. Fentanyl è distribuito rapidamente ad alcuni tessuti come il cervello, il cuore, i polmoni e la milza, mentre la distribuzione ai tessuti adiposi è più lenta. Inoltre, c'è una importante differenza tra adulti e bambini: il Vd è aumentato negli infanti, così che è necessaria una dose maggiore per raggiungere i valori di distribuzione degli adulti. Fentanyl ha una elevata lipofilia ed è fortemente legato alle proteine plasmatiche (80-85%). Anche la fase metabolica risulta essere differente tra adulti e popolazione pediatrica: infatti, l'enzima responsabile del metabolismo del fentanyl matura durante i primi mesi di vita, raggiungendo il completo sviluppo solo dopo mesi o addirittura anni e ciò fa sì che il metabolismo del farmaco sia ridotto nelle

prime fasi della vita. In merito alla fase di eliminazione, il fentanyl è escreto principalmente attraverso le urine (75%) e l'emivita del farmaco è aumentata negli infanti se comparati alla popolazione adulta.

Metadone - Quando viene somministrato per via orale, il metadone è assorbito dal 36 al 100%. La molecola è altamente lipofila ed è per lo più legata alle proteine plasmatiche (58-90%). Per quanto concerne la fase di distribuzione, esistono importanti differenze tra la popolazione adulta e quella pediatrica: poiché infanti e bambini presentano una percentuale minore di tessuto adiposo, il Vd è minore in questi soggetti. Inoltre, la popolazione pediatrica presenta una minore capacità di legare il farmaco alle proteine plasmatiche, cosa che risulta in una maggiore concentrazione di metadone libero nel plasma. Il metabolismo del farmaco avviene principalmente nel fegato e nel tratto gastrointestinale (GI), dove la molecola subisce l'effetto di primo passaggio. Inoltre, il metadone è inibitore dell'isoforma enzimatica CYP2D6, mentre l'uso cronico induce l'enzima CYP3A4; essendo poi un substrato della glicoproteina-P, la concentrazione plasmatica e quindi l'effetto terapeutico ne sono fortemente influenzati. L'eliminazione del farmaco è principalmente epatica, mentre la via renale è meno rilevante; nella popolazione pediatrica, una ridotta filtrazione renale può influire sull'entità di metadone eliminato, con il risultato di un effetto aumentato.

Morfina - La biodisponibilità orale è abbastanza bassa, compresa tra 20 e 40%. Il volume di distribuzione è minore per la morfina se comparato a quello di altri oppioidi, mentre il grado di legame alle proteine plasmatiche è poco rilevante (25-35%). È importante il fatto che la distribuzione della morfina nel sistema nervoso centrale (SNC) sia impedito dalla barriera ematoencefalica (BEE). La biotrasformazione del farmaco avviene principalmente nel fegato, dove subisce coniugazione, anche se nella popolazione pediatrica l'incompleto sviluppo degli enzimi metabolici ne influenza il metabolismo, con il risultato di una clearance ridotta, nonostante i parametri farmacocinetici si normalizzino dopo 2-6 mesi dalla nascita. Il farmaco è eliminato attraverso le urine (90%) e in misura minore attraverso il fegato, quasi totalmente come metabolita e solo una piccola frazione viene eliminata nella forma non modificata.

Remifentanyl - È un farmaco moderatamente lipofilo e si lega alle proteine plasmatiche (70%). È stato osservato che, nella popolazione pediatrica, i parametri di distribuzione sono alterati, probabilmente a causa della diversa composizione corporea e dei *pathway* enzimatici, che però si normalizzano dopo il diciassettesimo anno di età. Il metabolismo di remifentanyl non avviene in un organo in particolare, ma il farmaco subisce idrolisi da parte di esterasi ubiquitarie non tessuto specifiche. Remifentanyl è principalmente eliminato come metabolita inattivo (95%) e la sua emivita è di circa 2 ore nella popolazione adulta.

Sufentanyl - Quando somministrato insieme a epinefrina, l'assorbimento complessivo viene ridotto, ma non si osservano importanti differenze tra la popolazione adulta e quella pediatrica. In merito alla fase di distribuzione, è importante sottolineare che sufentanyl è altamente legato alle proteine plasmatiche (93%) e il grado di legame è fortemente influenzato dal pH plasmatico. Il metabolismo del farmaco avviene nel fegato e nel tratto GI, con l'isoforma CYP3A4 come maggiore responsabile della biotrasformazione della molecola. La fase di eliminazione è differente tra adulti e infanti: l'emivita della molecola è diminuita nei neonati, mentre è fortemente prolungata negli infanti (fino a 434 minuti), mentre quella negli adulti è generalmente di 164 minuti.

BENZODIAZEPINE

Lorazepam - La biodisponibilità orale è generalmente elevata e lorazepam è rapidamente e completamente assorbito dopo la somministrazione orale. Il Vd nella popolazione pediatrica è influenzato dalla minore percentuale di tessuto adiposo, con i valori di Vd che diminuiscono immediatamente dopo la nascita. Tali parametri si normalizzano velocemente dopo alcuni mesi e sono comparabili a quelli degli adulti negli infanti e negli adolescenti. Lorazepam ha una elevata lipofilia e un forte legame alle proteine plasmatiche (>91%). Il metabolismo del farmaco avviene principalmente nel fegato,

dove lorazepam subisce coniugazione con l'acido glucuronico. L'emivita (adulti: 12 ore) è prolungata nella popolazione pediatrica, probabilmente a causa di un incompleto sviluppo del sistema di filtrazione renale.

Midazolam - Il farmaco può essere somministrato per via orale, intramuscolo e rettale, con biodisponibilità rispettivamente del 36%, 90% e 50%. La fase di distribuzione è simile tra adulti e popolazione pediatrica, con una rapida distribuzione a tutti i tessuti e il farmaco è in grado di passare la BEE e la placenta. Midazolam è altamente legato alle proteine plasmatiche (97%), soprattutto all'albumina. Il principale sito metabolico è il fegato, dove la molecola è idrossilata dal CYP3A4. Midazolam viene eliminato come metabolita attivo (80%) e presenta una emivita di 1-5 ore negli adulti, mentre nei neonati si osserva una emivita prolungata, in dipendenza dal fatto che il neonato sia prematuro o meno.

FANS

Ibuprofene - La biodisponibilità orale è circa dell'80%, anche se è fortemente ridotta quando ibuprofene viene somministrato insieme al cibo. La distribuzione è influenzata dalla temperatura corporea; negli infanti e nei bambini il Vd è minore rispetto agli adulti, sebbene aumenti con l'età e si normalizzi negli adolescenti. Ibuprofene è altamente lipofilo e quasi completamente legato alle proteine plasmatiche (fino al 99%). Il sito metabolico principale è il fegato, dove il farmaco è substrato del CYP2C9, che viene anche inibita dalla molecola. L'eliminazione avviene principalmente nelle urine come metaboliti.

Ketoprofene - La biodisponibilità orale raggiunge il 90% sia negli adulti che nella popolazione pediatrica. La fase di distribuzione è rapida; ketoprofene è altamente lipofilo e fortemente legato alle proteine plasmatiche (>99%), in particolare all'albumina. Come per gli altri FANS, il farmaco è metabolizzato nel fegato, dove subisce coniugazione con l'acido glucuronico e anche ketoprofene è inibitore dell'isoforma enzimatica CYP2C9. L'eliminazione è attraverso le urine come metaboliti (99%) e l'emivita dipende molto dalla formulazione farmaceutica. Non si osservano sostanziali differenze nel profilo farmacocinetico tra adulti e popolazione pediatrica.

Ketorolac - il farmaco può essere somministrato per via orale (biodisponibilità del 100%), intramuscolare (100%) e intranasale (60% della biodisponibilità intramuscolare). Come gli altri FANS, ketorolac possiede una elevata lipofilia e un forte legame alle proteine plasmatiche (>99%). Il metabolismo è principalmente epatico e consiste nella idrossilazione e coniugazione con acido glucuronico. Ketorolac è eliminato attraverso le urine ed è controindicato in pazienti con insufficienza renale.

ANESTETICI

Ketamina - Esistono differenti possibilità di somministrazione, tra cui quella orale ha la biodisponibilità minore (20-30%). La via intramuscolare presenta biodisponibilità elevata (93%), mentre la via intranasale del 60%. È importante sottolineare che nella popolazione pediatrica la via intramuscolare risulta in una più elevata biodisponibilità poiché neonati ed infanti possiedono una differente perfusione degli organi e differente composizione muscolare. In merito alla distribuzione, la ketamina è rapidamente distribuita in quegli organi maggiormente perfusi e generalmente questa fase dura 45 minuti, mentre il grado di legame alle proteine plasmatiche è trascurabile (12%). Il CYP3A4 è il principale enzima coinvolto nel metabolismo ed è inibito dall'uso cronico del farmaco. Le differenze farmacocinetiche tra adulti e popolazione pediatrica non sono rilevanti.

Levobupivacaina - Questo farmaco è fortemente legato alle proteine plasmatiche (97%) e la sua elevata lipofilia risulta in un lento rilascio dal tessuto adiposo, dove si accumula. Il metabolismo della molecola avviene nel fegato, dove è substrato del CYP1A2 e del CYP3A4. L'eliminazione è principalmente attraverso le urine e parzialmente attraverso il fegato. Sono disponibili pochi dati farmacocinetici per quanto concerne la popolazione pediatrica.

Propofol - Questo anestetico è rapidamente distribuito in tutti i tessuti, è altamente lipofilo e fortemente legato alle proteine plasmatiche (95-99%). Inoltre, alcuni studi hanno osservato un aumento del Vd nella popolazione pediatrica, anche se tali dati

non sono significativi a causa del ridotto numero di soggetti del campione studiato. Il metabolismo di propofol avviene nel fegato, dove viene coniugato all'acido glucuronico, sebbene potrebbe esserci anche una biotrasformazione extra epatica. A causa di uno sviluppo differente degli enzimi e alla ridotta massa epatica, il metabolismo di propofol può variare tra adulti e popolazione pediatrica. L'eliminazione dell'anestetico è principalmente attraverso le urine come metaboliti; l'emivita è abbastanza lunga, poiché propofol è rilasciato lentamente dal tessuto adiposo.

Rocuronio - La fase di distribuzione è abbastanza rapida e il farmaco non si accumula nel tessuto adiposo. Il Vd è maggiore nei neonati e negli infanti, sebbene i valori si normalizzano dopo il diciassettesimo anno di vita. Il metabolismo della molecola avviene nel fegato, dove è substrato di deacetilasi e l'azione del rocuronio risulta prolungata nel caso di insufficienza epatica. L'eliminazione è sia renale che epatica e l'emivita è maggiore nei neonati e negli infanti, ma diminuisce all'aumentare dell'età. Rocuronio non è indicato nei pazienti con problemi renali.

Ropivacaina - L'assorbimento del farmaco risulta bifasico dopo somministrazione epidurale. La fase di distribuzione è rapida e coinvolge tutti i tessuti, la lipofilia è elevata, così come il grado di legame alle proteine plasmatiche (soprattutto alfa-glicoproteina-1). Il metabolismo di ropivacaina è epatico (in particolare CYP1A2 e in misura minore CYP3A4). Il farmaco è eliminato attraverso le urine come metabolita inattivo (86%). Come per altri anestetici, sono disponibili poche informazioni sul profilo farmacocinetico di ropivacaina nella popolazione pediatrica.

Tiopentale - la molecola viene rapidamente assorbita dopo la somministrazione e la concentrazione plasmatica terapeutica viene raggiunta velocemente, così da risultare in un effetto ipnotico in 30 secondi. Tiopentale ha elevata lipofilia e il suo legame alle proteine plasmatiche raggiunge l'80%. Il farmaco si accumula nel tessuto adiposo, dove raggiunge concentrazioni 6-12 volte maggiori rispetto al plasma. Il metabolismo è soprattutto epatico (CYP3A4) e in misura minore nel cuore e nei reni. Tiopentale è eliminato attraverso le urine come metabolita inattivo. Ci sono pochi studi sistematici sul profilo farmacocinetico della molecola nella popolazione pediatrica.

FARMACI ADIUVANTI

Clonidina - Il farmaco può essere somministrato per via orale e transdermica, con biodisponibilità rispettivamente del 70-80% e del 60%. La lipofilia della molecola è elevata e il grado di legame alle proteine plasmatiche è del 30-40%. Il metabolismo della clonidina è epatico (50%) ed extra epatico: nel fegato, il principale enzima coinvolto è il CYP2D6. L'eliminazione è per la maggior parte renale e in misura minore epatica, mentre l'emivita è differente tra neonati e adulti, essendo quella dei primi prolungata fino a 77 ore (valore negli adulti: 12 ore). La clonidina è controindicata nei pazienti con compromissione renale, in cui è raccomandato un aggiustamento della dose.

Dexmedetomidina - Il farmaco è rapidamente distribuito in tutti i tessuti e il 94% è legato alle proteine plasmatiche. È importante notare che la compromissione epatica diminuisce fortemente il grado di legame alle proteine del plasma e pertanto è raccomandata cautela nei pazienti con questo tipo di problematiche. La biotrasformazione del farmaco include la coniugazione con l'acido glucuronico, metilazione e ossidazione. Le isoforme enzimatiche coinvolte nel metabolismo di dexmedetomidina sono diverse, tra cui CYP2D6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2A6 e CYP2C19. L'eliminazione del farmaco avviene soprattutto attraverso le urine (95%) in forma di metaboliti, mentre una frazione ridotta viene eliminata con le feci.

In **Tabella 2** sono riassunti in modo schematico i parametri farmacocinetici dei farmaci analizzati.

Tabella 2 Profilo farmacocinetico dei farmaci sedo-analgesci selezionati.

	ASSORBIMENTO	DISTRIBUZIONE	METABOLISMO	ELIMINAZIONE
OPPIOIDI				
Codeina	Biodisponibilità orale: 90%	Vd: 3-6 L/Kg Legame alle proteine plasmatiche: 7-25%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: CYP2D6 e coniugazione	90% via renale Emivita: 3 ore
Fentanyl	Biodisponibilità: 54-76%	Vd: 4 L/Kg (adulti) Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 80-85%	Sito metabolico: fegato ed intestino Pathway enzimatico: CYP3A4	Via renale: 75% Via epatica: 10% Emivita: 3-12 ore
Metadone	Biodisponibilità orale: 36-100%	Vd: 3-4 L/Kg Elevate lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 85-90%	Sito metabolico: fegato Pathways enzimatici: CYP3A4 Metadone inibisce CYP2D6	Principalmente per via epatica Emivita: 14-55 ore a seconda della dose
Morfina	Biodisponibilità orale: 20-40%	Vd: 2-3 L/Kg Legame alle proteine plasmatiche: 25-30%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: coniugazione	Principalmente tramite urine (90% come metaboliti)
Remifentanyl		Vd: 0,1-0,35 L/Kg Legame alle proteine plasmatiche: 70%	Pathway enzimatico: la molecola è metabolizzata da esterasi ubiquitarie	Tramite urine: 95% Emivita: 2 ore negli adulti sani
Sufentanyl	Assorbimento ridotto quando co-somministrato con epinefrina	Vd: 14,2 L Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 93%	Sito metabolico: fegato ed intestino Pathway enzimatico: CYP3A4	Eliminazione attraverso via renale ed epatica Emivita: circa 3 ore (Adulti)
BENZODIAZEPINE				
Lorazepam	Rapido e completo assorbimento nel tratto GI	Vd: 1-3 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: >91%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: coniugazione con acido glucuronico	Principalmente tramite urine Emivita: 12 ore
Midazolam	Biodisponibilità orale: 36% Biodisponibilità intramuscolo: 90% Biodisponibilità rettale: 50%	Vd: 0,7-1,2 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 94-97%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: CYP3A4 (idrossilazione)	Eliminato principalmente tramite le urine Emivita: 1-5 ore
FANS				
Ibuprofene	Biodisponibilità orale: 80%	Vd: 0,12 L/Kg (adulti) Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 90-99%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: CYP2C9	Principalmente tramite le urine Emivita: 2-4 ore
Ketoprofene	Biodisponibilità orale: 90%	Vd: 0,1 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: >99%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: coniugazione con acido glucuronico Inibitore di CYP2C9	Principalmente tramite urine Emivita: 2-6 ore a seconda della formulazione
Ketorolac	Biodisponibilità orale e intramuscolo: 100% Biodisponibilità intranasale: 60% della via IM	Vd: 0,18-0,21 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: >99%	Sito metabolico: fegato Pathways enzimatici: coniugazione con acido glucuronico e idrossilazione Inibitore di CYP2C9	Principalmente tramite urine Emivita: 5-6 ore
ANESTETICI				
Ketamina	Biodisponibilità orale: 20-30% Biodisponibilità IM: 93% Biodisponibilità intranasale: 35-50%	Vd: 2-3 L/Kg (adulti) Elevata lipofilia Legame alle protein plasmatiche: 12%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: CYP3A4 Inibisce il CYP3A4 quando usato in cronico	Principalmente tramite urine Emivita: 2-3 ore
Levobupivacaina		Vd: 67L Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: >97%	Sito metabolico: fegato Pathways enzimatici: CYP3A4, CYP1A2, coniugazione	Via renale: 70% Via epatica: 26% Emivita: 1,3 ore
Propofol		Vd: 0,2-0,79 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 90-95%	Sito metabolico: fegato e siti extra epatici Pathway enzimatico: coniugazione con acido glucuronico	Principalmente tramite urine Emivita: 3-12 ore

Continua >>>

Continua >>>

	ASSORBIMENTO	DISTRIBUZIONE	METABOLISMO	ELIMINAZIONE
ANESTETICI				
Rocuronio		Vd: 0,2 L/Kg (adulti sani) Legame alle proteine plasmatiche: 30%	Sito metabolico: fegato Pathway enzimatico: deacetilasi	Via renale: 40-45% Via epatica: 55-60% Emivita: 2,4 ore
Ropivacaina	Assorbimento bifasico dopo somministrazione epidurale	Vd: 47L Elevata lipofilia ed elevato legame alle proteine plasmatiche	Sito metabolico: fegato Pathways enzimatici: CYP1A2 e CYP3A4	Principalmente tramite urine Emivita: 1,8 ore
Tiopentale	Concentrazioni plasmatiche terapeutiche raggiunte rapidamente	Vd: 0,4-4 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 80%	Sito metabolico: fegato e altri (reni e cervello) Pathway enzimatico: CYP3A4	Principalmente tramite urine Emivita: 3-8 ore
FARMACI ADIUVANTI				
Clonidina	Biodisponibilità orale: 70-80% Biodisponibilità trans-dermica: 60%	Vd: 2,9 L/Kg Elevata lipofilia Legame alle proteine plasmatiche: 30-40%	Sito metabolico: fegato (50%) Pathway enzimatico: CYP2D6	Via renale: 40-60% Via epatica: 20% Emivita: 12-16 ore (somministrazione orale)
Dexmedetomidina		Vd: 1,16-2,12 L/Kg Legame alle proteine plasmatiche: 94%	Sito metabolico: fegato Pathways enzimatici: Coniugazione con acido glucuronico, metilazione ed ossidazione (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 e CYP2C19)	Via renale: 95% Via epatica: 4-5% Emivita: circa 2 ore

Vd: volume di distribuzione

Discussione

L'utilizzo di farmaci sedo-analgesci nelle terapie intensive pediatriche è in continuo aumento soprattutto nell'attuazione di procedure mediche ed in particolar modo di quelle diagnostiche. Il motivo principale è l'elevata sensibilità dei pazienti pediatrici allo stress e al dolore causato da alcune procedure e in questi casi l'utilizzo di opportuni set di farmaci sedativi contribuisce al successo di questi procedimenti. A tal fine, sono state stilate delle linee guida negli ultimi anni per definire la migliore pratica clinica per la sedo-analgesia, molte delle quali però non tengono in considerazione le interazioni farmacologiche che possono crearsi nei pazienti pediatrici poli-trattati, specialmente nei casi di terapia intensiva. Pertanto, un'analisi sistematica delle interazioni e dei profili farmacocinetici dei farmaci utilizzati nelle diverse terapie, potrebbe facilitare la definizione di una migliore pratica clinica, evitando eventi avversi prevedibili indotti dalle interazioni tra farmaci. Questo lavoro ha avuto come scopo principale quello di generare un profilo delle interazioni farmacologiche dei più utilizzati farmaci sedo-analgesci rispetto a due banche dati di molecole, oltre a definire il profilo farmacocinetico complessivo per ciascuno di essi. Da ultimo, i dati ottenuti saranno successivamente utilizzati per l'aggiornamento delle linee guida, che potrebbero aiutare i medici nella pratica clinica di tutti i giorni, specialmente nel contesto delle terapie intensive pediatriche.

Gli oppioidi sembrano essere la classe farmaceutica con il più alto numero di interazioni farmacologiche, sia farmacodinamiche che farmacocinetiche, come evidenzia il fatto che quelle "controindicate" sono in numero davvero rilevante. Dal punto di vista delle interazioni farmacocinetiche, bisognerebbe avere particolare attenzione durante la co-somministrazione di un oppioide e di un inibitore o induttore del metabolismo. Nel caso specifico della codeina, che esplica il suo effetto terapeutico quando metabolizzata in morfina dal CYP2D6, l'uso concomitante di un inibitore dell'enzima può influenzare la conversione, riducendo così l'effetto terapeutico dell'oppioide. Ad accompagnare questa osservazione potrebbe essere molto importante valutare il profilo farmacogenetico dei pazienti al fine di rilevare eventuali polimorfismi del CYP2D6, responsabili delle differenze nel metabolismo della codeina.

Le interazioni farmacologiche classificate come "maggiori" sono rilevanti nel caso dei FANS. Tra queste, le più comuni sono quelle farmacodinamiche, come gli effetti additivi a livello del tratto gastrointestinale e dei reni. È noto che l'ibuprofene e

il ketoprofene aumentano l'effetto nocivo di farmaci gastrotossici, oltre ad esplicitare tossicità renale, proprio a causa del loro meccanismo di azione. Tutti questi effetti collaterali devono essere considerati nei pazienti con compromissione renale. Inoltre, ketorolac e ketoprofene possono dare interazioni farmacocinetiche, essendo substrati del CYP2C9, di cui sono anche inibitori; pertanto, è necessaria cautela quando si co-somministrano tali farmaci insieme a un inibitore di questo enzima.

Tra le varie classi di farmaci analizzate, gli anestetici non interferiscono con gli altri farmaci, motivo per il quale sono considerati generalmente sicuri. Un problema potrebbe essere l'eventuale effetto additivo quando co-somministrati, che potrebbe aumentare il rischio di depressione respiratoria e/o cardiovascolare; ciò comporterebbe complicazioni serie in caso di anestesia generale, dove tali farmaci generalmente sono co-somministrati. Da un punto di vista farmacocinetico, gli anestetici non presentano interazioni serie, sebbene il tiopentale induca il metabolismo di pochi altri farmaci. Nonostante un buon profilo di sicurezza, la ketamina presenta un numero moderato di interazioni "controindicate", così come il tiopentale mostra un numero più elevato di interazioni considerate "maggiori" (n=35).

Nei bambini, il profilo farmacocinetico è differente da quello degli adulti, quindi è essenziale conoscere tutte le possibili interazioni, siano esse farmacocinetiche che farmacodinamiche. In tal modo si potrà avere una migliore gestione del farmaco e del bambino in situazioni cliniche critiche come possono essere quelle dei pazienti ricoverati nelle UTI pediatriche. Inoltre, queste conoscenze permettono di evitare l'insorgenza di sospette ADR in seguito ad uno utilizzo scorretto di combinazioni di farmaci. Infatti, poiché i pazienti delle UTI pediatriche sono spesso politrattati, risulta evidente come la scelta di un farmaco sedo-analgescico possa essere influenzata dal numero di interazioni che esso presenta nei confronti di tutti gli altri farmaci disponibili, che siano o meno utilizzati nella sedo-analgesia. Da queste considerazioni, si è ritenuto di analizzare le interazioni che un farmaco sedo-analgescico presenta rispetto a tutti i farmaci contenuti nei database considerati. Il passo successivo è sicuramente quello di analizzare le interazioni tra singole coppie di farmaci sedo-analgescici, così da delucidare le possibili combinazioni da evitare nella pratica clinica delle UTI pediatriche.

Il lavoro presentato risulta quindi un punto di partenza per l'aggiornamento delle linee guida nella pratica clinica pediatrica sedo-analgescica, sebbene siano necessari ulteriori approfondimenti, soprattutto per quanto riguarda il profilo farmacocinetico di questi farmaci nei bambini; infatti, si è notata una mancanza di dati sperimentali a riguardo, probabilmente dovuta alle difficoltà nella sperimentazione clinica pediatrica. Tuttavia, nell'ambito dell'aggiornamento delle linee guida, questo lavoro costituisce un passo verso l'utilizzo integrato di dati riguardanti sia l'aspetto delle interazioni farmacologiche che il profilo farmacocinetico, peculiare nella popolazione pediatrica, oltre alle indicazioni cliniche già presenti nella precedente versione delle linee guida stesse. Pertanto, grazie anche a questi spunti, sarà possibile generare indicazioni cliniche che considerino un quadro più ampio, così da permettere un utilizzo sicuro ed efficace dei farmaci sedo-analgescici nei bambini.

Conclusioni

Le interazioni farmacologiche sono una problematica importante nei pazienti che richiedono la somministrazione di molteplici farmaci. Questo è particolarmente vero per i pazienti delle terapie intensive, le cui condizioni di salute possono far aumentare il rischio di insorgenza di sospette ADR. Inoltre, i pazienti pediatrici presentano un elevato rischio di interazioni farmacologiche, considerando lo stadio di sviluppo e le differenze nei parametri farmacocinetici, i quali sono cruciali nelle decisioni cliniche.

I farmaci sedo-analgescici sono una classe di medicinali che presenta un elevato rischio di interazioni farmacologiche, poiché sono spesso usati in combinazione e per periodi prolungati e vengono impiegati normalmente nelle terapie intensive pediatriche per alleviare la sofferenza e il dolore derivanti da procedure mediche e diagnostiche.

Questo lavoro vuole fornire degli spunti in merito al ruolo della farmacocinetica nel determinare le interazioni farmacologiche rilevanti tra farmaci sedo-analgescici. In par-

ticolare, le linee guida aggiornate serviranno a integrare le informazioni presenti nei piani integrati di cura, che vengono utilizzati nelle terapie intensive neonatali e pediatriche, nel territorio italiano. I dati nelle linee guida possono supportare una migliore conoscenza del profilo di sicurezza dei farmaci usati per la sedazione e l'analgesia nei pazienti pediatrici, aiutando anche i medici nel decidere la migliore strategia terapeutica per ottenere sedazione e analgesia efficaci e sicure nei pazienti pediatrici.

Bibliografia

- [1] International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) - Guideline E11 - Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>. Ultimo accesso il 15/01/2019.
- [2] Fernandez E, et al. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011; 3: 56-72.
- [3] Wagner J, Abdel-Rahman SM. Pediatric Pharmacokinetics. *Pediatrics in review*. 2013; 34(6): 258-269.
- [4] Lu H and Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014; 19(4): 262-276.
- [5] Wildt NS, et al. Drug metabolism for the pediatrician. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 1137-1142.
- [6] Devlin JW, et al. Adverse drug events associated with the use of analgesics, sedatives, and antipsychotics in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010; 38: 6.
- [7] Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet*. 2006; 367: 766-780.
- [8] Doyle L, Colletti JE. Pediatric Procedural Sedation and Analgesia. *Pediatr Clin N Am*. 2006; 53: 279-292.
- [9] Krauss BS, et al. Procedural Sedation and Analgesia in Children. *N Engl J Med*. 2014; 370: e23.
- [10] Kost S, Roy A. Procedural Sedation and Analgesia in the Pediatric Emergency Department: A Review of Sedative Pharmacology. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*; 2010; 11(4): 233-242.
- [11] Becker D. Adverse Drug Interactions. *Anesth Prog*. 2011; 58: 31-41.
- [12] Day R, et al. Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. *Internal medicine Journal*. 2017; 47(5):501-512.
- [13] Mondardini MC, et al. Update of recommendations for Analgosedation in pediatric intensive care unit. *Minerva anesthesiologica*. 2014; 80(9): 1018-1029.



CORSO di PERFEZIONAMENTO in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2018-2019

CONTRIBUTO DELLE ONG ALLA VACCINOVIGILANZA

Contribution of NGO to vaccine-vigilance

Roselena Nigro

Farmacista territoriale presso Farmacia De Pisis, Bologna

Keywords

Vaccine-vigilance
Safety
AEFI (adverse event
after immunization)
SAEs (severe adverse
events)
WHO
MSF

Abstract

The aim of this article is to determine the contribution to vaccine-vigilance from stakeholders managing vaccination campaigns (organization non governative or others health care stakeholders) in relationship to the tools set out from WHO (World Health Organization). Moreover, it is interesting to understand how vaccine-vigilance developed in years and the aim and objectives have changed since its creation. Analysis of vaccine-vigilance of MEDICINS SANS FRONTIERES (MSF) during their vaccination campaigns has been taken into consideration in order to understand which is the weight in vaccine-vigilance in Low and Medium income Countries, where political and health conditions are difficult. Moreover, we also aimed to understand how WHO intended to face on new challenge of distrust of the people on vaccines and on immunization programs.

Introduzione

Le organizzazioni non governative che si occupano di sanità impiegano una larga parte delle loro risorse in campagne di immunizzazioni delle popolazioni di Paesi con basso o medio reddito, che per molte ragioni (sistemi di sanità fatiscenti, guerre, calamità naturali, carestie, povertà) sono maggiormente soggette ad infezioni, al fine di proteggerle dall'insorgenza di malattie o per contenere l'espansione di pandemie. Esse inoltre collaborano con unità sanitarie locali (MOH - *Ministry of Health*) e con altre entità sanitarie presenti sul territorio (altre organizzazioni non governative, ONU - Organizzazione Nazioni Unite, ecc.) al fine di garantire la massima copertura vaccinale di una certa area in ottemperanza ai manuali e alle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO) [1, 2].

Degna di menzione è la gestione dell'epidemia di meningite del 2009 causata dal sierogruppo A di *Neisseria meningitidis* in Nigeria del Nord, in cui quasi 1 milione di persone sono state vaccinate nella campagna di vaccinazione condotta da MSF-OCP (Medici Senza Frontiere, sezione operativa Parigi) predisposta dal Gruppo di Coordinazione Internazionale per l'approvvigionamento dei Vaccini per il controllo dell'Epidemia della Meningite (*International Coordinating Group on Vaccine Provision for Epidemic Meningitis Control*) composta da rappresentanti di MSF, dalla Federazione internazionale della croce rossa (*International Committee of the Red Cross - ICRC*), UNICEF (*United Nations Children's Fund*- Fondo delle Nazioni Unite per i bambini) e

Corrispondenza: Roselena Nigro. E-mail: rosynig@gmail.com

OMS in collaborazione con i centri di salute pubblica locale (MOH) [3] e a cui ho avuto l'onore di prendere parte come farmacista responsabile della gestione del materiale medico, dei farmaci e dei vaccini.

Esistono moltissime pubblicazioni a dimostrazione di come la vaccinazione per molte patologie in Paesi a basso e medio reddito/o con emergenze sanitarie o politiche siano strumenti essenziali per la sopravvivenza della popolazione colpita [4, 5]. Inoltre, come è riportato nel rapporto del 31 maggio 2019 del registro epidemiologico settimanale dell'OMS (*Weekly epidemiological record - Relevé épidémiologique hebdomadaire*), il profilo di sicurezza ed efficacia di molti vaccini anti morbillo, rosolia, difterite, tetano ed epatiti è ormai conosciuto e moltissimo materiale scientifico è pubblicato quotidianamente a supporto [6-8].

Eppure come riferisce il *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) dell'OMS nel report del 2014 [9], una volta raggiunto il successo della riduzione di patologie prevenibili attraverso l'immunizzazione globale, è diventato cruciale focalizzare l'attenzione sui potenziali eventi avversi successivi alla vaccinazioni (*adverse event after immunization*, AEFI), sviluppando un sistema di vaccino-sorveglianza efficace [9]. L'OMS ha per questo messo a punto strumenti pratici e linee guida per permettere il corretto svolgimento sul campo della farmacovigilanza anche attraverso l'attivazione di collaborazioni tra enti pubblici e fondazioni private [10-12].

Organizzazioni non governative tra cui MSF, di cui ho preso in considerazione alcune pubblicazioni inerenti alle loro esperienze in campo di vaccinovigilanza, hanno recepito gli strumenti per la registrazione degli effetti collaterali dell'OMS, utilizzandoli durante le loro campagne di immunizzazione e in altri progetti come studi clinici svolti in collaborazione con l'OMS. Tra questi, si descriverà lo studio di non inferiorità per il vaccino *tetanus toxoid*, di cui MSF ha indagato il profilo immunogenico e di sicurezza del vaccino privato della catena del freddo e mantenuto in condizioni di temperatura controllata rispetto a quello dello stesso vaccino conservato a condizioni standard in catena del freddo [13]. Poter eliminare la catena del freddo mantenendo la qualità risulta essenziale per l'abbassamento dei costi e per raggiungere popolazioni di aree remote.

Inoltre sarà analizzata la vaccino-sorveglianza svolta da MSF in uno studio di safety di fase II, come quello predisposto dall'OMS per il vaccino rVSV ZEBOV contro il virus Ebola Zaire sui lavoratori in prima linea (*frontline workers*, FLW) nel settembre 2014, durante l'epidemia di Ebola in Guinea [14, 15], e nello studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in cui è stato valutato il profilo di sicurezza del vaccino rotavirus RotaSIII termostabile nei bambini in Niger, con particolare attenzione all'insorgenza di intussuscezione (invaginazione intestinale) successiva alla vaccinazione [16]. L'OMS aveva precedentemente messo sotto sorveglianza post-AIC (autorizzazione all'immissione in commercio) questo specifico AEFI da altri vaccini per rotavirus, raccogliendo da diversi Paesi informazioni contraddittorie e decidendo di mantenere tali vaccini in commercio, risultando comunque positivo il rapporto beneficio-rischio [17].

Vaccinovigilanza

Definizione di Vaccinovigilanza

La vaccinovigilanza viene definita come la scienza e l'insieme delle attività di farmacovigilanza relative alla "raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione (AEFI) allo scopo di prevenire gli effetti indesiderati dei vaccini e delle immunizzazioni [1].

Definizioni di AEFI e strumenti

Un AEFI può essere classificato come:

- 1) dipendente dal vaccino: provocato o precipitato dal vaccino a causa di una o più delle sue proprietà intrinseche (es. reazione idiosincratca ad un componente)
- 2) correlato ad un difetto di qualità del vaccino: causato o precipitato dal vaccino e dovuto ad un difetto di produzione o del dispositivo fornito dal produttore per somministrarlo (es. contaminazione)
- 3) correlato ad un errore di somministrazione: causato dall'uso inappropriato di un

vaccino, sia in termini di prescrizione che di somministrazione, e perciò per sua natura prevenibile (es. conservazione errata, controindicazioni non osservate, errori nella ricostituzione)

- 4) correlato all'ansia: una reazione riconducibile ad ansia per la vaccinazione (es. svenimenti, lipotimia)
- 5) reazione coincidente: causata da una causa diversa dal vaccino, errore di somministrazione o ansia, ma che avviene in un tempo vicino alla vaccinazione (es. insorgenza di una patologia età-correlata)

Inoltre, rientrano negli AEFI i fallimenti vaccinali, ovvero comparsa di malattia prevenibile con il vaccino, in un soggetto vaccinato, tenendo presente il tempo di incubazione vs il tempo necessario per acquisire l'immunizzazione.

La segnalazione spontanea di AEFI è il primo passo per assicurare che i prodotti vaccinali siano sicuri e possano essere somministrati in tranquillità. Reazioni severe successive all'immunizzazione (*severe adverse reactions*, SAR) sono estremamente rare, così molti Paesi hanno unito le forze per inserire i propri dati sugli AEFI in un database comune globale. Il database è gestito dal programma per il monitoraggio internazionale dei farmaci (*Programme for International Drug Monitoring*) dell'OMS. L'esperienza mostra che la maggior parte dei SAE non sono vere reazioni al vaccino; piuttosto sono eventi di salute avvenuti in concomitanza e legati allo stato d'ansia correlato al ricevimento del vaccino. L'obiettivo è che tutti i Paesi possano avere un sistema per le segnalazioni spontanee di AEFI e che ciascun Paese sia autonomamente in grado di indagare quelle serie; inoltre i Paesi che producono vaccini e quelli in cui vengono introdotte nuove vaccinazioni dovrebbero avere maggior attenzione e capacità di effettuare Farmacovigilanza. In **Figura 1** e **Figura 2** gli strumenti semplificati per la raccolta spontanea di AEFI.

REPORTING FORM FOR ADVERSE EVENTS FOLLOWING IMMUNIZATION (AEFI)		Description of elements in the AEFI reporting form (revised Jan 2016)																																															
<p>AEFI reporting ID number:</p> <p>REPORTING FORM FOR ADVERSE EVENTS FOLLOWING IMMUNIZATION (AEFI)</p> <p>*Patient Name: _____ *Patient's full Address: _____ Telephone: _____ Sex: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F *Date of birth: __/__/____ OR Age at onset: <input type="checkbox"/> Years <input type="checkbox"/> Months <input type="checkbox"/> Days OR Age Group at onset: <input type="checkbox"/> <1 Year <input type="checkbox"/> 1 to 5 Years <input type="checkbox"/> >5 Years</p> <p>*Reporter's Name: _____ Designation & Department: _____ Address: _____ Telephone & E-mail: _____ Date patient notified event to health system: __/__/____ Today's date: __/__/____</p> <p>Health facility (place or vaccination centre) name & address:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Vaccine</th> <th colspan="4">Diluent (if applicable)</th> </tr> <tr> <th>*Name of vaccine</th> <th>*Date of vaccination</th> <th>*Time of vaccination</th> <th>Dose (1st, 2nd, etc.)</th> <th>*Batch/Lot number</th> <th>Expiry date</th> <th>Name of diluent</th> <th>*Batch/Lot number</th> <th>Expiry date</th> <th>Date and time of reconstitution</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> <p>*Adverse event(s): <input type="checkbox"/> Severe local reaction <input type="checkbox"/> >3 days <input type="checkbox"/> beyond nearest joint <input type="checkbox"/> Seizures <input type="checkbox"/> febrile <input type="checkbox"/> afebrile <input type="checkbox"/> Abscess <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Encephalopathy <input type="checkbox"/> Toxic shock syndrome <input type="checkbox"/> Thrombocytopenia <input type="checkbox"/> Anaphylaxis <input type="checkbox"/> Fever ≥38°C <input type="checkbox"/> Other (specify) _____ *Serious: Yes/No → If Yes <input type="checkbox"/> Death <input type="checkbox"/> Life threatening <input type="checkbox"/> Persistent or significant disability <input type="checkbox"/> Hospitalization <input type="checkbox"/> Congenital anomaly <input type="checkbox"/> Other important medical event (specify) _____ *Outcome: <input type="checkbox"/> Recovering <input type="checkbox"/> Recovered <input type="checkbox"/> Recovered with sequelae <input type="checkbox"/> Not Recovered <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Died If Died, date of death: __/__/____ Autopsy done: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown Past medical history (including history of similar reaction or other allergies, concomitant medication and other relevant information (e.g. other cases). Use additional sheets if needed: _____ First Decision making level to complete: Investigation needed: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If Yes, date investigation planned: __/__/____ National level to complete: Date report received at National level: __/__/____ AEFI worldwide unique ID: _____ Comments: _____</p>		Vaccine		Diluent (if applicable)				*Name of vaccine	*Date of vaccination	*Time of vaccination	Dose (1 st , 2 nd , etc.)	*Batch/Lot number	Expiry date	Name of diluent	*Batch/Lot number	Expiry date	Date and time of reconstitution																															<p>Reporting element</p> <p>AEFI reporting ID number Unique number assigned to the AEFI case as per the national guidelines</p> <p>*Patient's Name The name of the patient or initials as decided by the country</p> <p>*Patient's full Address Geographic location of the case (address), please try to provide landmarks</p> <p>Telephone Number to contact to provide or receive additional information</p> <p>Sex Male or Female</p> <p>*Date of birth Date** patient was born</p> <p>Age at onset: If date of birth is not known, this may be considered as first alternative</p> <p>Age Group at onset: If date of birth and age at onset is not known, this may be considered as second alternative</p> <p>*Reporter's Name Name of person who has reported this AEFI to the healthcare system and also completed this form</p> <p>Institution The place where the reporter is working or is affiliated to</p> <p>Designation & Department Reporter's designation and his/her section of work</p> <p>Address Reporters full address - Please add the name of the country here as well</p> <p>Telephone Reporter's phone number</p> <p>E-mail Reporter's e-mail address</p> <p>Date patient notified event to health system The date** when the event was first brought to the notice of the healthcare system</p> <p>Today's date Date** when the report was compiled by the reporter (this can be different from the date of notification above)</p> <p>Vaccination centre or place of vaccination - name & address Name and address of the place where the child received the vaccine - provide details (e.g. mobile clinic, home etc.)</p> <p>Name (of other vaccines) The vaccine that is suspected to have caused the AEFI (provide brand name, if possible)</p> <p>*Date of vaccination Date** when the vaccine was administered</p> <p>*Time of vaccination Time** when vaccine was administered - try to be as accurate as possible</p> <p>*Batch/Lot number (of vaccine) Batch number/lot number of each of the vaccines mentioned above</p> <p>Dose (1st, 2nd, etc.) Dose number of the vaccine for the vaccinee e.g. 2nd dose of DTP or 5th Dose of OPV etc.</p> <p>Expiry date The date** of expiry for each vaccine</p> <p>*Batch/Lot number (of diluent) The batch/lot number of diluent (if applicable)</p> <p>Expiry date (of diluent) The date** of expiry of the diluent</p> <p>Time of reconstitution Time when the vaccine was reconstituted with the diluent</p> <p>*Adverse event(s) The details of the events suspected to be caused by immunization. Multiple events can occur in a single patient. They need to be documented here</p> <p>Date & Time AEFI started Date** and time** the event was first noticed</p> <p>Describe AEFI (Signs & Symptoms) Description of the events in chronological order</p> <p>*Serious: Yes/No If the case is serious, mark "Yes" and indicate one or several options: Death, Life threatening, Persistent or significant disability, Hospitalization, Congenital anomaly or Other important medical event that may jeopardize the patient or may require intervention to prevent one of the outcomes mentioned here</p> <p>*Outcome Outcome of the reaction(s). Indicate status of the patient at the time of reporting: Recovering, Recovered, Recovered with sequelae, Not Recovered, Unknown or Died</p> <p>Died Provide date of death and details of autopsy, if available</p> <p>Past medical history Please include history of similar reaction or other allergies, concomitant medication and other relevant information (e.g. other cases in the locality or among those vaccinated)</p> <p>First Decision making level to complete This section has to be completed by the decision maker for a detailed field AEFI investigation.</p> <p>Investigation needed Decision on detailed field AEFI investigation.</p> <p>Date investigation planned Date** when detailed investigation (including field investigation) is planned to start.</p> <p>National level to complete This section has to be completed by the National level to decide on the next steps.</p> <p>Date report received at National level Date** this report was received at the National level</p> <p>AEFI worldwide unique ID Unique ID number (e.g. regulatory authority's case report number) for the AEFI case automatically generated for electronic transmission from National level to International level.</p> <p>Comments Please add additional details that will help with processing this report. Please include other documents as attachments, if necessary</p> <p>* Compulsory field Items marked with an asterisk (*) have to be completed</p> <p>** Please use the local convention for the format e.g. DD/MM/YY or MM/DD/YY or YY/MM/DD, for time use a 12 or 24 hours format</p>	
Vaccine		Diluent (if applicable)																																															
*Name of vaccine	*Date of vaccination	*Time of vaccination	Dose (1 st , 2 nd , etc.)	*Batch/Lot number	Expiry date	Name of diluent	*Batch/Lot number	Expiry date	Date and time of reconstitution																																								

Figura 1 Modulo di segnalazione AEFI.

Figura 2 Variabili fondamentali nelle segnalazioni di AEFI.

AEFI Core Variables (Revised Dec 2015)		
Suggested Heading	Description of the Basic core variable	
Date AEFI report first received at National level	Date when information of the AEFI case first reached the National level	
Identity	Country where the AEFI occurred	Name of the country where the adverse event occurred
	<i>Location (address)</i>	Geographic location of the case (address)
Unique identification of the report	Unique ID number used for communicating the details of the case	
Case	<i>Patient identifier</i>	Name of the patient or initials as decided by the country
	<i>Date of birth (or)</i>	Date patient was born
	Age at time of onset (or)	Age at time of onset
	Age Group at onset	Age Group (<1 year, 1-5years, >5 years)
	Sex	Male or Female
	<i>Medical history</i>	Free text information (e.g. allergies, concomitant medication, etc.)
Vaccine	<i>Primary suspect vaccine name</i>	Vaccine suspected to have caused the AEFI
	Other vaccines given just prior to AEFI	Other vaccines given prior to the AEFI
	<i>Vaccine batch/lot number</i>	Batch/lot number of all vaccines mentioned above
	<i>Vaccine dose number for the vaccinee</i>	Dose number for this particular vaccinee
<i>Diluent batch/lot number</i>	Batch/lot number of the diluent (if applicable)	
Event	<i>Date and Time of vaccination</i>	Date and time the vaccine was administered
	<i>Date and Time of AEFI onset</i>	Date and time of the AEFI onset
	<i>Adverse event</i>	Case diagnosis + Signs & Symptoms
	<i>Outcome of AEFI</i>	Outcome of the reaction(s): Recovering/resolving; Recovered/resolved; Recovered/resolved with sequelae; Not recovered/not resolved; Fatal; Unknown
	<i>Serious case</i>	If the case is serious and resulted in death, threatened the patient's life, caused persistent or significant disability, hospitalization, congenital anomaly or any other medically relevant event that may jeopardize the patient or may require intervention to prevent one of the outcomes mentioned here
Name of initial reporter of AEFI case	Name of the reporter of the AEFI case	
Institution/Location	Place (address) of the reporter (including the name of the country)	
Reporter	Position/Department	Reporter's designation & section of work
	E-mail address	Reporter's e-mail address
	Telephone	Reporter's phone number
	Date of report	Date when the report was compiled by the reporter
Other	Comments (if any)	Additional details about the case in free text (including documents/ attachments)

IMPORTANT: *Critical variables in italics*

Vaccinovigilanza: enti regolatori e comitati

Il principale e il primo comitato di consiglio per Vaccini e Immunizzazioni dell'OMS è il Gruppo di esperti di consulenza strategica per le vaccinazioni (*Strategic Advisory Group of Experts, SAGE*) istituito nel 1999 dal Direttore Generale dell'OMS. È l'organo incaricato di consigliare l'OMS sulle politiche e le strategie globali, ricoprendo estese aree tematiche: produzione dei vaccini e tecnologie, ricerca e sviluppo, dispensazione delle immunizzazioni e tutti gli interventi di salute pubblica correlati. SAGE non si occupa solo di vaccinazioni ed immunizzazioni concernenti l'infanzia, ma anche di tutte le patologie prevenibili con le vaccinazioni.

World Health Organization ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION

AIDE-MÉMOIRE ON CAUSALITY ASSESSMENT

Purpose: This aide-mémoire serves as a guide to a systematic, standardized process of assessing whether serious adverse events following immunization (AEFI) are causally linked to vaccines/immunization or not.

Definition: AEFI causality assessment determines if a causal relationship exists between a vaccine (and/or vaccination) and an adverse event.

Rationale: Safety requirements for vaccines are stricter than those for drugs since vaccines are biological products that are more prone to lot variation and instability, they are used in healthy populations and the target groups are vulnerable. Vaccines therefore require a causality assessment process that responds in a timely manner and with scientific rigour to AEFI.

WHO SHOULD ASSESS AEFI CAUSALITY?

Ideally an AEFI review committee should be in place backed by written terms of reference. It should consist of independent experts who have no conflicts of interest. As far as possible, the experts should cover a broad range of expertise: infectious diseases, epidemiology, microbiology, pathology, immunology, neurology, forensics and vaccine programming. The committee should be supported by a secretariat (usually the national regulatory authority (NRA) and the immunization programme) that can provide supporting evidence and investigation findings to enable causality to be determined.

WHAT ARE PREREQUISITES FOR AEFI CAUSALITY ASSESSMENT?

- AEFI case investigation should be completed. Preliminary assessments may mislead classification.
- All relevant information should be available, including documents of investigation, laboratory and postmortem findings (if applicable).
- Valid diagnosis (unfavourable or unintended sign, abnormal laboratory finding, symptom or disease) for the AEFI must be defined, be well-founded and correspond accurately to the event being assessed.
- Information that could bias results (patient name, hospital name, etc.) should be anonymized.

POSSIBLE CAUSES OF AEFI
Related to vaccine or vaccination
Vaccine product-related
Vaccine quality defect-related
Immunization error-related
Immunization anxiety-related
Coincidental adverse event

World Health Organization ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION

Signals resulting from single or cluster cases

Other AEFI as decided by the review committee or an investigation team such as **immunization errors**, significant events of unexplained cause occurring within 30 days after a vaccination (not listed in the product label), or events causing significant parental or community concern.

WHAT ARE THE STEPS¹ OF A CAUSALITY ASSESSMENT?

Determine eligibility → Review checklist → Use algorithm → Classify

HOW ARE CASES CLASSIFIED AT THE END OF THE ASSESSMENT?

I. Case with adequate information

A. Consistent with causal association to immunization

A1. Vaccine product-related
A2. Vaccine quality defect-related
A3. Immunization error-related
A4. Immunization anxiety-related

B. Indeterminate

B1. Consistent temporal relationship but insufficient definitive evidence for vaccine causing the event
B2. Reviewing factors result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization

C. Inconsistent with causal association to immunization (coincidental)

Underlying or emerging condition(s) or condition(s) caused by exposure to something other than vaccine

II. Case without adequate information

It is categorized as "unclassifiable" since it requires additional information to determine causality (the available information on such cases should be archived in a repository or an electronic database and classified when additional information becomes available)

WHAT ARE THE ACTIONS AFTER CAUSALITY ASSESSMENT?

They include providing feedback, training, modifying systems, refining tools, research, etc. to avoid and/or minimize recurrences. Based on outcomes of assessment, the following need to be considered:

A. Consistent with causal association to immunization

A1 Vaccine product-related reaction: Follow protocols adopted by each country.
A Vaccine quality defect-related reaction: Inform the NRA, manufacturer and relevant stakeholders. Take decision on existing vaccine stock.
A3 Immunization error-related reaction: Training and capacity-building are critical to avoid recurrences.
A4 Immunization anxiety-related reaction: Vaccinating in an ambient and safe environment.

B. Indeterminate

B1 The temporal relationship is consistent but there is insufficient evidence for vaccine causing the event: A national database of such AEFI cases could help to identify signals.
B2 Reviewing factors result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization: If additional information becomes available, the classification can move into more definitive categories; if not, they are to be archived.

C. Inconsistent with causal association to immunization (coincidental)

Confirm diagnosis; information on why the case is classified as coincidental to be provided to the patients, relatives, care provider and community.

KEY RESOURCES FOR CAUSALITY ASSESSMENT

Causality assessment of an AEFI - User manual for the revised WHO classification
http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gss_aefi/en/

WHO vaccine reaction rates information sheets
http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfoheets/en/

Brighton Collaboration
<https://brightoncollaboration.org/public.html>

¹ AEFI definition: any untoward medical occurrence which follows immunization and which does not necessarily have a causal relationship with the usage of the vaccine. The adverse event may be any unfavourable or unintended sign, abnormal laboratory finding, symptom or disease. http://www.who.int/publications/2012/9/890360834_eng.pdf

² For detailed description of the steps, please refer to the Causality assessment of an AEFI - User manual for the revised WHO classification shown in key resources.

World Health Organization ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION

STEP 1 (ELIGIBILITY)

Name of the patient: _____ Name of one or more vaccines administered before this event: _____ What is the Valid Diagnosis? (The case diagnosis of the AEFI): _____ Does the diagnosis meet a case definition? _____

Create your question on causality here

Has the _____ vaccine/vaccination caused _____? (The event for review in step 2)

STEP 2 (EVENT CHECKLIST) ✓ check all boxes that apply

I. Is there strong evidence for other causes?	Y	N	UK	NA	Remarks
Does clinical examination, or laboratory tests on the patient, confirm another cause?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?					
Vaccine product(s)					
Is there evidence in the literature that this vaccine(s) may cause the reported event even if administered correctly?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine or any of the ingredients?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Immunization error					
Was there an error in prescribing or non-adherence to recommendations for use of the vaccine (e.g. use beyond the expiry date, wrong recipient etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was the vaccine (or any of its ingredients) administered unsterile?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was the vaccine's physical condition (e.g. colour, turbidity, presence of foreign substances etc.) abnormal at the time of administration?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was there an error in vaccine constitution/preparation by the vaccinator (e.g. wrong product, wrong diluent, improper mixing, improper syringe filling etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was there an error in vaccine handling (e.g. a break in the cold chain during transport, storage and/or immunization session etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was the vaccine administered incorrectly (e.g. wrong dose, site or route of administration; wrong needle size etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Immunization anxiety					
Could the event have been caused by anxiety about the immunization (e.g. vasovagal, hyperventilation or stress-related disorder)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
III. Time window					
Did the event occur within an appropriate time window after vaccine administration?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IV. Other qualifying factors for classification					
Could the event occur independently of vaccination (background rate)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Could the event be a manifestation of another health condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Did a comparable event occur after a previous dose of a similar vaccine?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was there exposure to a potential risk factor or toxin prior to the event?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was there acute illness prior to the event?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Did the event occur in the past independently of vaccination?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was the patient taking any medication prior to vaccination?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Is there a biological plausibility that the vaccine could cause the event?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

World Health Organization ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION

STEP 3: (ALGORITHM) REVIEW ALL STEPS AND ✓ ALL THE APPROPRIATE BOXES

Notes for Step 3:

STEP 4: (CLASSIFICATION) ✓ ALL BOXES THAT APPLY

A. Consistent causal association to immunization

A1. Vaccine product-related reaction (As per published literature)

A2. Vaccine quality defect-related reaction

A3. Immunization error-related reaction

A4. Immunization anxiety-related reaction

Adequate information available

B. Indeterminate

B1. Temporary relationship is consistent but there is insufficient definitive evidence for vaccine causing event (may be new vaccine-linked event)

B2. Qualifying factors result in conflicting trends of consistency and inconsistency with causal association to immunization

Adequate information not available

C. Inconsistent causal association to immunization

C. Coincidental

Underlying or emerging condition(s) or condition(s) caused by exposure to something other than vaccine

*B1: Potential signal and maybe considered for investigation

Summarize the classification logic

With available evidence, we could conclude that the classification is _____ because: _____

FEEDBACK AND CORRECTIVE ACTION RECOMMENDED:

Figura 3 Promemoria per la valutazione della causalità di eventi avversi.

SAGE è supportato e coopera con un numero di comitati di consulenza tecnica. Il già citato GACVS è stato creato nel 2004 allo scopo di fornire all'OMS consigli indipendenti attraverso l'analisi e l'interpretazione degli eventi collaterali dei vaccini che impattano su programmi e strategie vaccinali a livello mondiale, oltre a favorire lo sviluppo di sistemi di sorveglianza migliori per rilevare ogni effetto avverso dei vaccini, particolarmente nei Paesi a basso e medio reddito; inoltre monitora lo sviluppo di nuovi vaccini durante gli studi clinici e fornisce consigli per un uso sicuro dei vaccini nei programmi di immunizzazioni.

Durante gli ultimi 15 anni, GACVS ha contribuito attivamente allo sviluppo di strumenti, metodi e strategie per la implementare la sicurezza dei vaccini, spesso riunendo i rappresentanti di diversi Paesi e regioni per assicurare l'inclusione di tutti i Paesi esteri all'attività di farmacovigilanza. In cooperazione con *Uppsala Drug Monitoring Center*, GACVS ha promosso una nuova classificazione di AEFI e sviluppato indicatori che possono essere usati nei sistemi di sorveglianza da tutti i Paesi del mondo. Inoltre, sul progetto di sviluppo del *safety monitoring* svolto da OMS in collaborazione con *Bill and Melinda Gates Foundation*, GACVS ha anche approvato la revisione degli algoritmi della valutazione della causalità degli AEFI, documenti riportanti specifiche di sicurezza per i diversi vaccini, e facilitato lo sviluppo di moduli di apprendimento di *vaccin safety* online.

In **Figura 3** e **Figura 4** sono riportati gli algoritmi per l'indagine e la valutazione della causalità degli eventi avversi disponibili nel sito dell'OMS (https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/en/) [18].

ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION

4. ANALYSE THE DATA

- Dispatch specimens to appropriate testing facility (laboratory, regulatory authority, etc.)
- Review epidemiological, clinical, and laboratory findings
- Share findings with national AEFI committee for expert advice
- Summarize and report findings

5. TAKE ACTION

The local response after an AEFI investigation should be based on findings (data/information) and local practices. The highest priority is to treat patient. Suspending vaccination at the locality of the event temporarily pending investigation outcome may be necessary but is uncommon. Broader suspension of vaccination is only very rarely necessary. When taking action, it is important to

- Provide feedback to health staff
- Communicate findings and action to the parents and public – during all stages of the investigation
- Correct problem (based on the cause) by improving training, supervision and/or distribution of vaccines/injection equipment
- Replace vaccines if indicated

INVESTIGATING DEATHS AFTER IMMUNIZATION

After informing higher authorities, field investigation should be conducted by a team of clinical, laboratory and forensic experts supported by programme managers. A decision on autopsy should be taken within the local sociocultural, religious, political context. Autopsies should be done with adequate information of the circumstances of the event using standard autopsy protocols. Appropriate specimens should be collected for testing. If an autopsy is not possible, a verbal autopsy can be carried out using established guidelines and protocols.

OUTCOME OF AEFI INVESTIGATION

On concluding the investigation, the documents and evidence collected should be compiled, a report prepared and submitted to a group of experts to determine/evaluate causality.

ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION

AIDE-MÉMOIRE ON AEFI INVESTIGATION

Purpose: This aide-mémoire proposes a systematic, standardized process to investigate reported serious adverse events following immunization (AEFI) and ascertain the underlying cause of the AEFI by:

- confirming a diagnosis and timing
- identifying details of vaccine(s) administered
- documenting the outcome of the reported adverse event
- determining whether the reported event is solitary or part of a cluster
- reviewing the operational aspects of the programme

WHEN TO INVESTIGATE AEFI?

If a detailed investigation is warranted, it should be initiated as soon as possible, ideally within 24 to 48 hours of the case being first reported.

CHECKLIST FOR AEFI INVESTIGATION

1. PRELIMINARY STEPS

- Develop national guidelines with case definitions for reportable AEFIs, reporting forms, investigation procedures, roles and responsibilities
- Develop resource documents and training material on reporting, management and investigation of AEFIs
- Designate and train staff to conduct an AEFI investigation using the investigation form and guidelines
- Train staff on how to collect and store specimens
- Have a functioning National AEFI Review Committee with suitable representation
- Establish procedure, criteria and designate focal persons for notifying and communicating with WHO and UNICEF (if UN-supplied vaccine) or other relevant party depending on procurement mechanism
- Identify a spokesperson for public communications

2. RECEIVING A REPORT

- Provide rapid attention to all reports received and immediate response to serious events
- Verify the information in the report, confirm the diagnosis, classify and assess the AEFI using established case definitions. Decide whether it needs further detailed investigation.
- If investigation is warranted, travel to the location of the AEFI, or delegate responsibility to another trained person

3. INVESTIGATE AND COLLECT DATA

- Obtain information from patient or relatives directly/ use available records
- Obtain information from immunization service providers and medical care service providers (hospital staff)/ use available records
- Ask about the vaccine(s) administered and other drugs potentially received
- Establish a more specific case definition if needed
- Ask about other vaccinees who may have received the same or other vaccines
- Observe the service in action
- Ask about cases in unvaccinated persons
- Formulate a hypothesis as to what may have caused the AEFI (see table below)
- Collect specimens (if indicated by investigation, but not as a routine):
 - ✓ from the patient
 - ✓ the vaccine and diluent if applicable
 - ✓ the syringes and needles

INVESTIGATING AEFI CLUSTERS

Suggested steps for identifying the most likely cause of a cluster of AEFI

Contact us: Essential Medicines and Health Products (EMPH) Department, World Health Organization, 20 Avenue Appia, CH-1211 Geneva 27, Switzerland. Fax: +41 22 791 42 10 http://www.who.int/vaccine_safety/en/ E-mail: vaccsafety@who.int

Figura 4 Promemoria per l'indagine di eventi avversi

Vaccinovigilanza: visione e accordi unilaterali OMS-enti regolatori

Il primo documento con revisione del 2002 inerente alla vaccinazione di massa per il morbillo "*Reporting and investigating adverse events following immunization*" è nato dalla necessità di stabilire linee guida per la sorveglianza degli AEFI da vaccinazione contro il virus del morbillo. In questo documento, oltre ad essere riportate le definizioni per i diversi AEFI, vengono forniti strumenti per la registrazione e la documentazione degli stessi [19].

Nel frontespizio del documento, indirizzato ai manager e ai coordinatori delle campagne vaccinali, viene espressa la richiesta di testare le linee guida durante le loro campagne vaccinali e inviare risultati, commenti o suggerimenti [20].

Nel 2004 l'organizzazione mondiale della sanità, UNICEF e altri partner si sono impegnati a promuovere i benefici derivanti dalle vaccinazioni definendo una strategia di vaccinazione per l'intero globo, la *Global Immunization Vision and Strategy* (GIVS) per gli anni 2006–2015, con l'obiettivo di garantire a tutti, ovunque, protezione da gravi malattie infettive attraverso l'uso dei migliori vaccini disponibili con i minimi effetti collaterali possibili (<http://www.who.int/immunization/givs/en/index.html>).

Successivamente la GIVS è stata ripresa e consolidata nel 2011 con la stesura del documento the *Global Vaccine Safety Blueprint* (<https://www.who.int/docs/default-source/documents/global-vaccine-safety-blueprint-1-2012.pdf>)-prodotto in collaborazione con la *Bill and Melinda Gates Foundation* che finanzia la Iniziativa Globale per la sicurezza dei vaccini (*Global Vaccine Safety Initiative* - GVSI).

Il *Global Vaccine Safety Blueprint* si focalizza sulla sicurezza del vaccino dopo la sua messa in commercio attraverso il monitoraggio e la gestione di eventuali AEFI nella popolazione vaccinata. Scopo del documento è infatti fornire a tutti i Paesi una serie di strumenti operativi in grado di ridurre il rischio vaccino-correlato così da aumentarne il profilo di sicurezza [9, 10].

Nel documento, che si compone di 8 obiettivi strategici con la finalità di incrementare le attività di vaccino-sorveglianza, sono infatti impostati indicatori utili a tutti i Paesi per sviluppare le competenze minime a garantire la sicurezza dei vaccini. Gli obiettivi Blueprint 1-4 sono relativi ai componenti della vaccinovigilanza, gli obiettivi Blueprint 5-8 contengono elementi di supporto che devono essere messi in atto affinché il sistema di vaccinovigilanza funzioni efficacemente. L'iniziativa ha lo scopo di creare sinergie tra sapere e competenze tra le parti interessate al fine di rendere sicure le vaccinazioni.

Nel maggio 2012 l'assemblea mondiale di salute pubblica organizzata da WHO ha adottato Blueprint come suo manuale di strategia per il conseguimento degli obiettivi indicati nel *Global Vaccin Action Plan* (GVAP) 2012/2020 al fine di garantire l'accesso universale alle vaccinazioni, il cui target era implementare pratiche e strumenti per svolgere farmacovigilanza sistematica e fornire informazioni utili di sicurezza dei vaccini nei Paesi a basso e medio reddito [19]. Nel 2014 è stato prodotto il documento *Terms of Reference for a Global Safety Initiative*, che funge da testo base per l'OMS per l'OMS per richiamare gli stati membri e partner sul tema e indurli a sviluppare ulteriormente la strategia Blueprint [12].

Infine nell'ultimo incontro di SAGE dell'aprile 2019, il GACVS ha aggiunto un punto rilevante per la qualità della vaccino-sorveglianza: la sensibilità della vaccino-sorveglianza riguardo agli AEFI dovrebbe essere valutata attraverso l'identificazione di un indicatore di validità. Il GVAP ha proposto di riportare le segnalazioni annuali di AEFI al numero di bambini sopravvissuti [13, 19]. Questa strategia è il risultato dell'incontro dell'esperienza maturata in altri Paesi e dall'unione di esperti di sicurezza dei vaccini attraverso uno sforzo internazionale di collaborazione [8, 10].

L'esperienza di medici senza frontiere in pratica

Come anticipato nell'introduzione, le esperienze analizzate di seguito attraverso gli articoli citati hanno lo scopo di mostrare i tentativi e gli sforzi svolti da MSF in collaborazione con WHO e gli enti sanitari locali di registrare AEFI durante le loro campagne vaccinali o durante lo svolgimento di studi clinici di vario genere. Di interesse è da una parte capire gli ambiti e le modalità di raccolta in contesti spesso ostici, dall'altro valutarne l'entità e il valore in termini di corretta vaccinovigilanza.

Attività di campagne vaccinali supplementari contro il virus del morbillo post crisi umanitaria siriana

In seguito alla guerra civile nel nord della Siria e al rientro della popolazione dopo cinque anni nella città di Kobane nel 2015, è stata condotta da MSF una campagna di vaccinazione supplementare (*supplemental immunisation activity* - SIA) per il morbillo in cui si è svolta vaccinovigilanza [5].

Lo scopo della campagna vaccinale del KHA Kobane (*Kobanê Health Administration*), con il supporto di MSF, è stato quello di vaccinare contro il morbillo il 95% dei bambini con età fra i 6-59 mesi nella città di Kobane (4560/4800 bambini). L'organizzazione prevedeva: presenza di personale medico esperto e staff di supporto identificato dal KHA e addestrato da MSF; identificazione di quattro aree geograficamente rappresentative scelte attorno a Kobane, con centri pubblici come siti di vaccinazione (scuole e centri di salute pubblica) e con una zona allestita con generatore in grado di garantire la catena del freddo ai prodotti termosensibili stoccati; predisposizione di fogli di conteggio delle somministrazioni, del consumo di fiale di vaccino e della copertura vaccinale per la popolazione target calcolata alla fine di ogni giorno e alla fine di ogni campagna. Il vaccino è stato offerto a tutti i bambini della fascia di età target, a meno che i genitori o i tutori non mostrassero una carta di vaccinazione con la registrazione di due precedenti dosi di vaccino anti Morbillo (anti *Measles Mumps Rubella* - MMR). Ogni bambino vaccinato ha ricevuto dunque una carta di vaccinazione con il timbro dell'impronta digitale indelebile dell'indice medio sinistro per l'identificazione in una successiva vaccinazione di copertura vaccinale.

Si è svolta vaccinovigilanza registrando gli AEFI in un elenco scritto. In questa vaccinazione svolta nell'agosto 2015, 3410 bambini di età compresa tra 6-59 mesi sono stati vaccinati, di cui 1637 femmine, con una copertura vaccinale del 71%. Sono stati riportati due casi di febbre dopo vaccinazioni, gestiti sintomaticamente e con controlli successivi; nessun altro AEFI riportato.

Nell'analisi condotta da MSF inerente la vaccinazione e presente nella pubblicazione relativa [5] è anche riportata la tragedia avvenuta nel 2014 a Idlib city, Siria, dove 15 bambini sono morti in seguito a un errore con il diluente del vaccino di morbillo e la campagna vaccinale è stata prematuramente interrotta [17]. La campagna a Kobane è stata quindi la prima da quell'evento infausto grazie all'accordo tra tutti gli enti di salute pubblica a Kobane raggiunto per far fronte all'emergenza di carenza vaccinale riscontrata.

Studi per valutare vaccino termo-stabili per eliminare la catena del freddo ed aumentare la stabilità e la qualità

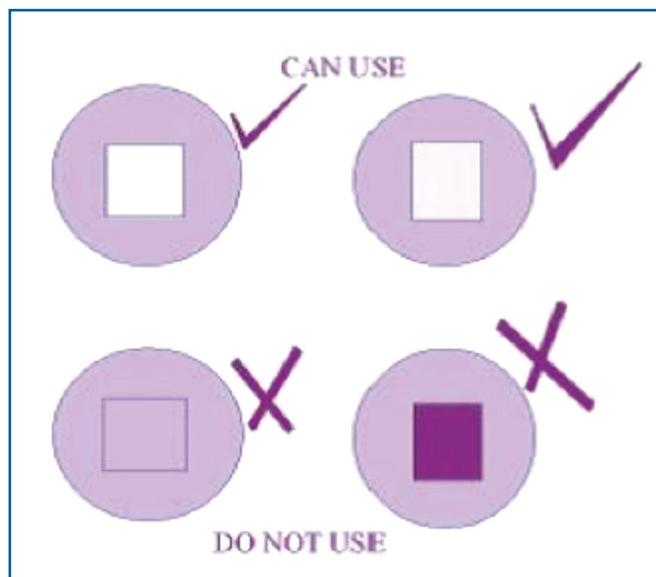
La possibilità di avere vaccini termostabili che non necessitano della catena del freddo (senza produzione di ghiaccio, senza celle frigorifere, ecc) risulta essenziale per l'abbassamento dei costi e l'incremento della qualità delle vaccinazioni: poter eliminare la catena del freddo significa poter portare i vaccini presso popolazioni isolate del pianeta oltre ad una maggior facilità di uso da parte dei sanitari.

Nel 2014 è stato finanziato da MSF e dal progetto Optimiza, *WHO-PATH collaboration* fondato da *Bill & Melinda Gates Foundation* a Ngalo, Biri e Kaba uno studio di non inferiorità randomizzato a cluster: il profilo immunogenico e di sicurezza del vaccino *tetanus toxoid TT* (TT prodotto dalla ditta *Serum Institute of India Limited*) mantenuto in condizioni di temperatura controllata CTC (*control temperature chain*) tenuto cioè a 40°C per meno di 30 giorni prima della somministrazione, è stato confrontato a quello dello stesso vaccino TT mantenuto invece in condizioni standard di catena del freddo standard SCC (*standard cold chain*) tra i 2 e gli 8°C. I vaccini tenuti a condizioni di temperatura e stoccaggio diversi sono stati somministrati a donne in età fertile. Prima dello studio i parametri di stabilità di TT – CTC avevano dimostrato di soddisfare i requisiti internazionali.

Questo tipo di studi è stato possibile grazie all'introduzione degli indicatori tempo-temperatura VVM HEATmarker® che avvertono visivamente di esposizioni termiche cumulative potenzialmente dannose e indicano agli operatori sanitari se è possibile utilizzare un vaccino o meno (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66337/WHO_VB_00.14_eng.pdf, **Figura 5**).

In aggiunta si sono svolti studi di safety per garantire la sicurezza del TT in CTC. Il

Figura 5 Indicatori tempo-temperatura VVM Heatmarker.



disegno degli studi si è basato sull'aspettativa che il CTC avrebbe favorito un aumento di copertura vaccinale grazie alla semplificazione della gestione dei vaccini fuori dalla catena del freddo sia nel trasporto sia nelle attività vaccinali da parte degli operatori. I vaccini somministrati con CTC sono stati esposti a temperature comprese fra i 21,4 e 38,3° C dai 5 ai 27 giorni, con un tempo medio di intercorrenza tra la prima e la seconda dose di 16 e 14 giorni. I vaccini in catena del freddo sono stati tenuti tra 1,5 e 11,2°C. Lo studio ha riportato sia che i vaccini TT in CTC rimangono stabili, sia che l'effetto immunogenico è mantenuto se conservato in CTC <40°C per più 30 giorni. Nello studio di safety, quasi tutti i partecipanti (il 97,3% dei vaccinati) sono stati posti in osservazione per i 30 minuti successivi alla vaccinazione e nessun evento avverso è stato osservato. Un piccolo numero di partecipanti (n = 25) ha fatto segnalazione spontanea di AE insorti 7 giorni dopo la vaccinazione (2 in CTC, 23 in SCC, p<0,000). Questi AE riferiti riguardavano reazioni locali nel sito dell'iniezione, con dolore e sudorazione accompagnati da febbre in 13 casi e mal di testa in 8 casi. Nessun AE è stato registrato dai centri di salute pubblica [9, 13].

Vaccino-sorveglianza in studi clinici di fase II di safety per vaccini salvavita

Nell'epidemia della malattia di Ebola (EVD) 2013-2016 in West Africa, ci sono stati 28.616 casi confermati, probabili e sospetti di EVD e 11.310 morti riportate in Guinea Liberia e Sierra Leone [14].

Nel settembre 2014, l'OMS dopo un'assemblea urgente convocata con l'intento di valutare il livello di efficacia e sicurezza dei vaccini per l'Ebola, ha approvato lo studio di safety di fase II svolto dall'OMS per il vaccino rVSV ZEBOV contro il virus Ebola Zaire in Guinea per i FLW (*Front Line workers*), incluso il personale sanitario di assistenza (*health care workers* - HCW) o i membri delle comunità che si occupano dei pazienti. Scopo principale dello studio era dimostrare l'efficacia del vaccino in aree endemiche ed epidemiche in persone ad alto rischio di contaminazione (le persone FLW hanno un rischio maggiore di contrarre l'infezione EVD; le HCW un rischio di circa 20 volte superiore di contrarre il virus rispetto al resto della popolazione). Valutare la performance del vaccino in questo gruppo avrebbe fornito informazioni essenziali per la messa a punto di strategie operazionali successive. Inoltre, come sottostudio del cordone di vaccinazione, i FLW sono stati invitati a partecipare ad analisi per valutare il grado di immunizzazione e la sicurezza, con l'obiettivo di provare a caratterizzare la risposta immunitaria e valutare la frequenza, l'incidenza e la natura dei SAE.

Coloro che hanno rifiutato la vaccinazione sono stati inseriti nel gruppo di controllo. I partecipanti sono stati seguiti per 3 mesi, con un follow-up fino a 6 mesi dopo la vaccinazione. Inoltre, le donne entrate in gravidanza durante il periodo di follow-up sono

state seguite fino al momento del parto. Sono stati monitorati gli eventi avversi aspettati e inaspettati ad ogni contatto con i partecipanti usando moduli standardizzati dello studio, seguendo le direttive delle linee guida ICH [21]. I SAE sono stati definiti come segue: “qualsiasi evento medico indesiderato che a qualsiasi dose conduca a morte o sia minaccia per la vita, necessiti ricovero ospedaliero o prolungamento di ospedalizzazione in atto, conduca a persistente o significativa disabilità/incapacità, o dia un difetto congenito o anomalie nella nascita nella prole del partecipante allo studio.”

Complessivamente, 2016 partecipanti vaccinati e 99 controlli sono stati inclusi nello studio di coorte di safety. Il 75% dei partecipanti ha riportato AE. La maggior parte dei AE è stata registrata nei primi tre giorni successivi alla vaccinazione e generalmente è scomparsa entro 3/4 giorni. Gli eventi maggiormente riportati tra gli FLW che hanno partecipato allo studio sono stati mal di testa, fatica, artralgia, febbre (soggettiva e oggettiva) e mialgia. Tutti i sintomi riportati sono stati significativamente maggiori nel gruppo dei vaccinati rispetto al gruppo dei non vaccinati. I partecipanti hanno tenuto un diario della febbre e nel 15% dei partecipanti sono state registrate temperature sopra ai 38°C. La febbre riportata è stata inferiore a 39°C e più frequentemente compariva nei primi due giorni dalla vaccinazione.

Pochi SAE sono stati riportati nel periodo di controllo successivo (**Tabella 1**), per un totale di 8 eventi avversi gravi, due di questi in pazienti in gravidanza.

Tabella 1 SAE riportati in seguito a vaccinazione con vaccino rVSV ZEBOV per Ebola [12].

Età	Sesso	Giorni dopo la vaccinazione	SAE	Esiti
49	F	16	Evento cerebrovascolare	Risolto, con sequele
40	M	2	Trauma cranico post incidente stradale	Morte
26	M	29	Ferita profonda alla mano sinistra, contusione alla spalla e al ginocchio destro dopo incidente stradale	Risolto
42	M	44	Lussazione spalla destra dopo incidente stradale	Risolto
37	M	4	Trauma cranico dopo incidente stradale	Risolto
24	F	14	Aborto spontaneo	Risolto
42	M	13	Peritonite acuta	Risolto
21	F	252	Bambino nato morto con parto naturale	Nato morto

Importante notare che, nonostante lo studio non fosse stato ideato per raccogliere potenziali eventi avversi rari, ugualmente lo svolgimento di vaccino-sorveglianza e la raccolta di AEFI ha permesso di rilevare importanti informazioni riguardo la sicurezza, utili a proteggere categorie a rischio come le donne in gravidanza e i bambini [14].

Analizzando nello specifico le gravidanze, in totale sono state seguite 11 donne e 12 gravidanze. Sono state incluse gravidanze con una media di 99,5 giorni (14,2 settimane) dopo la vaccinazione (range 14–160 giorni). Su 12 gravidanze ci sono state 10 nascite, un aborto spontaneo e un nato morto.

I parti sono avvenuti attorno alla 40esima settimana di gestazione. Non ci sono stati casi di malformazioni congenite. Le donne partorienti sono state vaccinate tra il giorno 0 e il 68esimo dalla loro ultima mestruazione (media 50,1 giorni). L'aborto spontaneo è avvenuto alla 5a settimana di gestazione in una donna vaccinata al 34esimo giorno dall'ultima mestruazione; 4 mesi dopo la donna è nuovamente entrata in gravidanza partorendo a termine un bambino sano. Il caso del bambino nato morto è avvenuto al termine della gravidanza in una donna vaccinata al 37esimo giorno dalla sua ultima mestruazione, e aveva avuto due anni prima un altro bambino nato morto. Al momento dell'inclusione nel progetto queste due partecipanti non erano state identificate come gravide. Nonostante il numero di donne in gravidanza inserite sia stato basso, da questo studio si osserva che l'esposizione fetale al vaccino per rVSV ha condotto ad un esito negativo e il fatto che alcuni vaccini vivi attraversino la placenta pone un ipotetico rischio per il feto. In questa situazione, trovare una strategia preventiva per proteggere le donne e il nascituro diventa essenziale e quindi è cruciale poter raccogliere più informazioni sulla safety del vaccino per rVSV su donne in gravidanza per poter stilare raccomandazioni appropriate per un uso sicuro. [14].

Vaccino-sorveglianza per il vaccino RotaSiIL nello studio di fase III in Niger del 2018

Rotavirus provoca gastroenteriti severe (*severe rotavirus gastroenteritis*, SRVGE) nei bambini ed è responsabile di circa 450.000 morti per anno nel mondo in bambini sotto ai 5 anni di età, la maggior parte dei quali in Paesi a basso reddito [22].

In Niger, durante i controlli svolti dai centri di salute, si è riscontrata positività al rotavirus nel 30% dei bambini sotto i 5 anni con diarrea, di cui il 96% sotto i 18 mesi. Esistono molti vaccini per il rotavirus, 3 dei quali validati dall'OMS: RotaTaq, Rotarix e Rotavac.

L'impatto dei vaccini per Rotavirus sulla riduzione di gastroenteriti adolescenziali è stato sostanziale. In Europa le vaccinazioni di routine per rotavirus hanno mostrato un'alta efficacia a livello individuale e ridotto l'ospedalizzazione rotavirus-correlata dal 65 all'85% [23]; studi effettuati in Paesi in via di sviluppo e basso reddito hanno mostrato una riduzione di ospedalizzazioni per gastroenteriti sia correlate a tutte le cause sia correlate a rotavirus in seguito all'introduzione del vaccino per Rotavirus, con un bilancio costo-efficacia favorevole e costi evitati pari ad un valore variabile tra i 27 a 38 dollari americani per singolo caso. Rimangono comunque molte sfide all'introduzione della vaccinazione contro rotavirus nei Paesi a basso reddito, tra cui i costi, la disponibilità e la necessità di catena del freddo. Inoltre esistono dubbi circa la sicurezza del vaccino, in particolare per il rischio di intussuscezione [17]. Nei Paesi ad alto reddito il monitoraggio post AIC di Rotateq e Rotarix ha mostrato un incremento del rischio di intussuscezione nei 10 giorni successivi alla prima dose di vaccino, sebbene in assoluto il rischio sia basso. Il GACVS pur approvando l'uso del vaccino in virtù del bilancio beneficio/rischio favorevole, date le differenze epidemiologiche tra i diversi Paesi, ha richiesto il monitoraggio costante per questo SAE.

Durante lo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a verificare l'efficacia del vaccino RotaSiIL contro rotavirus in Niger [16], MSF ha svolto vaccino-sorveglianza raccogliendo i dati di safety nei due anni di follow-up successivi alla vaccinazione, con la specifica ricerca del SAE intussuscezione

RotaSiIL è un attenuato di bovino umano vivo [UK], parente del vaccino orale contro rotavirus per il siero tipi G1 G2 G3 di 4G9, che conservato in una forma liofilizzata è stabile a 40°C per 18 mesi, la cui efficacia contro le SRVGE è stata dimostrata in un studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo effettuato in Niger [24]. Tutti gli eventi avversi sono stati monitorati con controlli domiciliari e in strutture sanitarie locali e giudicati in base alla gravità. Nello studio la popolazione *intention to treat* era rappresentata da 4092 bambini, di cui 4086 hanno ricevuto almeno una dose di RotaSiIL o di placebo.

Il monitoraggio degli end point di sicurezza è iniziato alla somministrazione di RotaSiIL o placebo, e tutti i partecipanti sono stati tenuti in osservazione per 30 min dopo ogni dose, successivamente sono stati misurati i parametri vitali ed effettuati controlli fisici mirati, se indicato. Sono stati valutati gli AE dal momento della somministrazione della prima dose fino a 28 giorni dopo la terza dose. I SAE sono stati valutati dal momento della prima somministrazione fino a due anni dopo. Gli eventi avversi immediati sono stati definiti come tutti gli AE incorsi entro 30 min dalla dose di RotaSiIL o placebo. Lo studio ha previsto sia vaccino-sorveglianza passiva, attraverso segnalazione spontanea, sia attiva. Visite specifiche sono state effettuate nei centri ad ogni dose di prodotto somministrato, e successivamente a 6, 9, 12, 18 e 24 mesi di età. Durante tali visite lo staff medico ha svolto dettagliata valutazione storica ed esame fisico, oltre a dare appropriate cure mediche gratuite. Per ogni episodio di gastroenterite o AE che necessitasse cure mediche sono stati previsti controlli medici domiciliari, fino a risoluzione dell'evento. Per gli eventi avversi che richiedessero ospedalizzazione è stato previsto trasferimento immediato del partecipante presso l'ospedale distrettuale e monitoraggio domiciliare dal momento delle dimissioni fino a risoluzione dell'evento insorto. Ad ogni evento di morte, lo staff dello studio ha riportato per iscritto gli eventi accaduti prima e al momento della morte dai registri dell'ospedale per stabilire la causa di morte. Verbal di autopsia standard sono stati compilati durante le interviste con il parente del partecipante deceduto per descrivere ulteriormente lo stato clinico e il trattamento ricevuto precedentemente alla morte.

A due anni di follow up, 58 (2,8%) partecipanti che hanno ricevuto RotaSIIL e 49 (2,4%) partecipanti che hanno ricevuto placebo sono morti ($p = 0,38$). La maggior parte delle morti era dovuta a infezioni comuni nell'area di indagine e il tasso di mortalità di tutti i bambini partecipanti allo studio è stato valutato più basso del tasso di mortalità della regione. In un partecipante è stata confermata intussuscezione, 542 giorni dopo aver ricevuto la terza dose di RotaSIIL, ed è stata giudicata non correlata al vaccino. In totale, 395 (19,3%) partecipanti che hanno ricevuto RotaSIIL e 419 (20,5%) dei partecipanti che hanno ricevuto il placebo hanno sviluppato reazioni avverse serie ($p = 0,36$). La maggior parte degli eventi avversi seri hanno richiesto ospedalizzazione a causa di infezioni (malaria, infezioni del basso tratto respiratorio e gastroenteriti) o marasma. Di tutti, 1474 (72,1%) partecipanti che hanno ricevuto RotaSIIL e 1456 (71,1%) partecipanti che hanno ricevuto placebo hanno avuto almeno un evento avverso ($p = 0,49$) nel periodo di follow-up. I SAE e AE riportati nello studio hanno trovato riscontro con le maggiori patologie che affliggono la popolazione delle aree rurali del Niger. Non ci sono state differenze tra i gruppi. Reazioni avverse immediate sono state rare e di bassa severità. RotaSIIL si è dimostrato sicuro ed efficace.

Conclusioni

Scopo di questa tesi era ricercare le modalità con cui NGO che si occupano di sanità e portano avanti grosse campagne di vaccinazioni in Paesi con carenze sanitarie, nello specifico MSF, abbiano recepito le direttive in ambito di vaccino sorveglianza dell'OMS. L'implementazione delle direttive OMS e la semplificazione degli strumenti per la raccolta di AEFI permette alle NGO l'attività di Farmacovigilanza anche in condizioni ostiche come quelle in cui operano, e i dati di sicurezza ed efficacia raccolti risultano informazioni utili ai comitati OMS per sviluppare strategie e pianificazioni vaccinali future.

Dalle esperienze di vaccino-sorveglianza analizzate risulta che la farmacovigilanza svolta da MSF si rivela particolarmente cruciale in alcuni ambiti: per valutare efficacia e AEFI di prodotti vaccinali in corso di validazione, come per il vaccino rVSV ZEBOV per Ebola virus [14] o per confermare il profilo di sicurezza come per vaccini contro rotavirus di nuova generazione e valutare l'incidenza di un SAE [16, 17] o ancora per valutare la stabilità di prodotti vaccinali fuori dalla catena del freddo, mantenendo l'efficacia come per vaccino contro il tetano TT [13], permettendo di ridurre i costi legati alla catena del freddo e semplificare la logistica delle campagne vaccinali.

Della raccolta di AEFI da parte di MSF durante le campagne vaccinali come nell'esperienza della vaccinazione per il morbillo successiva alla crisi umanitaria siriana del 2015 e lo studio del livello di immunizzazione della popolazione [5], la farmacovigilanza in tale ambito rimane ancora una sfida per le seguenti considerazioni: premesso che le vaccinazioni vengono condotte in Paesi con sistemi sanitari inesistenti, per cui il vaccino per queste popolazioni è di fatto l'unica arma efficace per contrastare molte malattie legate a virus o insorgenti per cause concomitanti a fronte di AEFI lievi e transitorie, risultando talmente alto il rapporto beneficio/rischio e dovendo operare con tempistiche ristrette (es. per pandemie in corso o aspetti legati al mantenimento della catena del freddo), viene trascurata la registrazione di AEFI oppure a causa dell'impossibilità a seguire la popolazione vaccinata (es. guerre o in campi profughi dove le persone sono in continuo spostamento) non si è in grado di conoscere eventuali AEFI insorti a distanza di tempo; infine in situazioni di emergenze sanitarie come pandemie può risultare difficile distinguere i SAE dagli effetti legati alla patologia per cui si sta vaccinando. La farmacovigilanza rappresenta l'indiscusso sforzo condiviso da tutte le parti interessate per dare una garanzia sempre maggiore della sicurezza del prodotto vaccinale e aumentare il grado di immunizzazione delle popolazioni a rischio attraverso una maggior compliance.

Bibliografia

- [1] World Health Organisation (WHO). Vaccination in acute humanitarian emergencies: a framework for decision making. SAGE Working Group on Vaccination in Humanitarian Emergencies. 2013.
- [2] WHO recommendations for routine immunization - summary tables https://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en.
- [3] Ferrari MJ, Fermon F, Nackers F, et al. Time is (still) of the essence: quantifying the impact of emergency meningitis vaccination response in Katsina State, Nigeria. *Int Health*. 2014; 6(4): 282-290.

-
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Measles and rubella surveillance – 2017. Stockholm: ECDC; 2018. Stockholm, April 2018 ISBN 978-92-9498-179-0 coi: 10.2900/11947. Catalogue number TQ-04-18-387-EN-N.
- [5] de Lima Pereira A, Southgate R, Ahmed H, et al. Infectious Disease Risk and Vaccination in Northern Syria after 5 Years of Civil War: The MSF Experience. *PLoS Curr.* 2018; 10.
- [6] Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SA, Freitas FR. Surveillance of adverse effects following vaccination and safety of immunization programs. *Rev Saude Publica.* 2011; 45(1): 173-184.
- [7] WHO, UNICEF, World Bank. State of the world's vaccines and immunization, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2009: World Health Organization; 2009. Available from: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44169/13>.
- [8] Weekley epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire 31 MAY 2019, 94th YEAR / 31 MAI 2019, 94^e ANNÉE Nos 22/23, 2019; 94: 261-280. <http://www.who.int/wer>.
- [9] Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS); WHO secretariat. Global safety of vaccines: strengthening systems for monitoring, management and the role of GACVS. *Expert Rev Vaccines.* 2009; 8(6): 705-716.
- [10] Amarasinghe A, Black S, Bonhoeffer J, et al. Effective vaccine safety systems in all countries: a challenge for more equitable access to immunization. *Vaccine.* 2013; 31 Suppl 2: B108-B114.
- [11] Dodoo A, Bonhoeffer J, Amarasinghe A, et al. The Global Vaccine Safety Initiative. Aligning forces to strengthen vaccine pharmacovigilance systems in low and medium income countries.
- [12] 2014 GLOBAL VACCINE SAFETY INITIATIVE TERMS OF REFERENCE E TOOLS.
- [13] Juan-Giner A, Domicent C, Langendorf C, et al. A cluster randomized non-inferiority field trial on the immunogenicity and safety of tetanus toxoid vaccine kept in controlled temperature chain compared to cold chain. *Vaccine.* 2014; 32(47): 6220-6226.
- [14] Juan-Giner A, Tchaton M, Jemmy JP, et al. Safety of the rVSV ZEBOV vaccine against Ebola Zaire among frontline workers in Guinea. *Vaccine.* 2019; 37(48): 7171-7177.
- [15] WHO. Ebola Situation Report - 29 July 2015; 2015 [cited 2015 Jul 31]. Available from: <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-29-july-2015>.
- [16] Coldiron ME, Guindo O, Makarimi R, et al. Safety of a heat-stable rotavirus vaccine among children in Niger: Data from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine.* 2018; 36(25): 3674-3680.
- [17] Tate JE, Mwenda JM, Armah G, et al.; African Intussusception Surveillance Network. Evaluation of Intussusception after Monovalent Rotavirus Vaccination in Africa. *N Engl J Med.* 2018; 378(16): 1521-1528.
- [18] Asturias EJ, Wharton M, Pless R, et al. Contributions and challenges for worldwide vaccine safety: The Global Advisory Committee on Vaccine Safety at 15 years. *Vaccine.* 2016; 34(29): 3342-3349.
- [19] Jiayao Lei a, Madhava Ram Balakrishnan b, Jane F. Gidudu c, Patrick L, et al. Use of a new global indicator for vaccine safety surveillance and trends in adverse events following immunization reporting 2000-2015.
- [20] Pless RP, Bentsi-Enchill AD, Duclos P. Monitoring vaccine safety during measles mass immunization campaigns: clinical and programmatic issues. *J Infect Dis.* 2003; 187 Suppl 1: S291-S298.
- [21] Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Tripartite Guideline. E6(R1). Current Step 4 version, dated 10 June 1996. (including the Post Step 4 corrections). The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (1996; 59 pages).
- [22] Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(2): 136-141.
- [23] Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine.* 2015; 33(18): 2097-2107.
- [24] Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, et al. Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger. *N Engl J Med.* 2017; 376(12): 1121-1130.

Riassunti delle relazioni finali dei progetti di ricerca svolti dagli studenti nell'ambito del tirocinio formativo del master per l'anno accademico 2018-2019

Characteristics of drug allergy and anaphylaxis recorded in several Italian Emergency Departments during 2012-2019

Paola Andreetta, Silvia Pagani, Mauro Venegoni, Giuseppe Danilo Vighi

Training held at
Internal Medicine Department, ASST Vimercate, Vimercate, Italy

ABSTRACT

Background: Drug Allergy is a kind of adverse drug reaction that result from a specific immune-mediated response to a medicine. Mereafaps is a pharmacovigilance study collecting data on the ADRs from one hundred Emergency Departments of Italy since 2006. To identify the number of allergic drug reactions and the cases of anaphylaxis in the Mereafaps database from 2012 to 2019 to determine the characteristics and clinical features.

Methods: A retrospective observational study has been conducted, reviewing all allergic ADRs admitted in Mereafaps database between January 1st, 2012 and November 1st, 2019. ADRs have been identified by the appropriate med-DRA code, to find drug allergy and anaphylaxis cases. Demographic data, the kind of reaction, the seriousness and the use of adrenaline in anaphylactic events during the period under review have been evaluated.

Anaphylactic events have been analysed separated from the other allergic ADRs.

Results: During the interval 2012-2019, 13,532 cases of allergic drug events and 548 of anaphylaxis have been collected. Women are more than males (respectively 59.5% and 52.6% of anaphylaxis and of allergic ADRs). The mean age is 45.9 years old for allergic events and 55.7 for anaphylaxis. 60% of anaphylaxis cases is associated with antineoplastic drugs. There are three fatal cases, two women of 85 and 90 years old respectively, and a 42- years-old man, all with anaphylactic shock with anti-infectives (levofloxacin, ceftriaxone and amoxicillin clavulanate). Most cases of anaphylaxis have been treated with steroids and antihistamines, 322 patients (59%) have been treated with adrenaline too. The percentage of the treated with adrenaline varied in the years, without a clear trend.

Comparing the cohort of allergies and of anaphylaxis we can observe some difference in the substances more frequently involved: in the anaphylaxis the more reported is amoxicillin with clavulanic acid, followed by ceftriaxone, amoxicillin, diclofenac and ketoprofen, whereas in the allergies amoxicillin (with or without clavulanic acid) is followed by ketoprofen, ibuprofen and paracetamol.

Conclusion: The Emergency Departments are a good point of observation for allergic drug events; antibiotics are by far the most reported substances, followed by anti-inflammatory drugs. Most of the anaphylactic cases were treated with adrenaline, in addition to steroids and antihistamines, but there is still an underuse of it.

Keywords: Adverse Drug Reactions (ADRs), Anaphylaxis, Allergy, Adrenalin.

Challenging the future in Pharmacovigilance: where we are and where we are going

Lucia Broggi, Valentina Calderazzo

Training held at
Boehringer Ingelheim, Via Giovanni Lorenzini 8, Milan, Italy

ABSTRACT

Background: The common goal among the pharmaceutical company, healthcare professionals and regulatory agencies is patient's and public health. In line with the objectives and definition of pharmacovigilance (PV) outlined by the WHO, how can PV department of Marketing Authorization Holder (MAH) contribute to achieve this common goal? Significant transformations happened over the last years regarding the role of PV departments in pharmaceutical company. The PV paradigm is changing and evolving very fast, keeping up with all the new developments in artificial intelligence, the analysis of real-world data to obtain real world evidence, and the multiple, really diverse sources of safety information that are available today. This had an important impact on both Adverse Event management, on type of activities and how to interact with the PV stakeholder.

Aim: The objective was to evaluate the potential correlation between training and PV awareness activities and the trend of domestic reports in years impacted by major changes. What could be the challenges and opportunities in this context for pharmacovigilance function in a pharmaceutical company?

Methods: Training and PV awareness activities intended to raise awareness on pharmacovigilance topics carried out in Boehringer Ingelheim Italia SpA (BI) were mapped from 1 January 2017 to 31 December 2019. An analysis considering also stakeholder involved has been performed. In particular, we analysed the PV-awareness activities, which aimed to strengthen the knowledge of pharmacovigilance requirements, both inside and outside the company. The involved functions have been divided in function with potential PV impact without direct contact with HCP (Health Care Professional) and function on the field with direct contact with the HCP. In order to perform an assessment of the effectiveness of PV awareness activities, these have been related with the trend of domestic reports received during the period considered.

Results and Conclusions: This analysis highlighted that the number and the type of activities are changing. In 2017, most of the activities were related to face-to-face training, whereas in 2018 all basic training has been switched to digital learning, while courses for specific functions or activities have been maintained and an initial increase of PV awareness activities is visible. In 2019, the PV-awareness activities have been significantly increased.

The enhancement in awareness activities resulted in a significant increase in domestic reports starting from the first quarter of 2018 and it ensured that the trend has been maintained. Therefore, our analysis highlights the need to reinforce awareness with targeted activities to improve the reporting of AEs and in general to obtain a better consciousness about PV.

Keywords: Patient safety, PV-awareness activities, Social media, Training.

Pharmacological analysis of interactions between antiretroviral therapies and dietary supplements

Isabella Bronzino, Dario Cattaneo^{1,3}, Cristina Gervasoni^{2,3}, Sonia Radice¹

Training held at:

¹ Unit of Clinical Pharmacology, ASST Fatebenefratelli Sacco University Hospital, Milan, Italy

² III Infectious Disease Unit, ASST Fatebenefratelli Sacco University Hospital, Milan, Italy

³ Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP) Outpatient Clinic, ASST Fatebenefratelli Sacco University Hospital, Milan, Italy

ABSTRACT

Introduction: As the life expectancy of HIV positive patients increases, so does the desire to improve their quality and physical and mental well-being. In pursuit of these goals, HIV-positive patients, such as HIV-negative patients, increasingly use unconventional approaches that are generically referred to as CAM (complementary and alternative medicine).

Aim: The aim was to assess how CAM could affect the plasma concentration of antiretroviral drugs in HIV positive patients, leading to the failure of antiretroviral therapy.

Methods: The study was conducted at the GAP (*Gestione Ambulatoriale Politerapie*) of ASST Fatebenefratelli-Sacco belonging to the Department of Infectious Diseases, using an internal database to identify patients who were taking concomitant CAM treatment and showed detectable viral load. The mechanism of identified DDI has also been studied.

Results: An increase in viral load was found in the three patients surveyed, i.e. a failure of the TARV to which they are subjected. Through a pharmacokinetic analysis-it was possible to evaluate that this problem was due to the interaction between food supplements and antiretroviral therapy. In the three patients the viral load of HIV, evaluated a few weeks after the suspension of these products, was undetectable.

Conclusions: This evidence shows that dietary supplements should be used with caution in patients with HIV infection treated with lipophilic antiretroviral drugs because of the risk of virological failure. In this view, it is necessary that all professionals involved in the management of HIV-infected patients should carry out a careful evaluation of all therapies, both conventional and non-conventional, in order to prevent unexpected failures of antiretroviral therapy from appearing.

Keywords: Antiretroviral drugs failure, DDI, Alternative Medicine, CAM.

Statin prescription in the Puglia Region: attempts to contain costs and interventions to promote appropriateness

Mariangela Calcagno, Sharon Natasha Cox, Maria Cristina Carbonara, Paolo Stella

Training held at
Apulian Regional Health Department, Bari 70126, Italy

ABSTRACT

Background: The Apulian Regional Council with Order n. 2034 of 13.12.2016, published on BURP n.5, supplement of 12.01.2017, has disposed a series of initiatives aimed at bringing the regional prescriptive trend back to the national average. The aim of this measure was to contain the agreed expenditure relating to the category of lipid-lowering agents, in fact, in the Puglia Region, the expenditure relating to these drugs is 80% higher than the national average, according to the Italian National Reports of medication use (OSMED, 2018)¹. Provision 2034/2016 was implemented for the prescription monitoring of high cost lipid-lowering drugs and consequently lower the regional pharmaceutical expenditure. During 2018, the active ingredient ezetimibe in preconstituted association with simvastatin, and the active substances rosuvastatin and ezetimibe, in monotherapy, were included in the AIFA transparency lists, with consequent change in the scenario of costs related to statin-based drugs. Ezetimibe in monotherapy or in association with statins are currently the most expensive therapeutic choices with the highest incidence on the agreed pharmaceutical expenditure therefore it is necessary to monitor these prescriptions.

Aim: In this study, our main aim was to evaluate lipid lowering drug prescription trend in the Puglia Region from 2017 to 2019; at first, we evaluated the drugs sales in a pharmacy in Palagiano, a little town in the province of Taranto. Then we moved on to the evaluation of statin prescription in the Puglia Region and verified whether the pharmaceutical expenditure for these medicines reached the national average, also considering their inclusion in the AIFA transparency lists. Another aim was to evaluate if there was a difference in adverse drug reactions between NO co-payment and co-payment drugs.

Results: The total per capita co-payment expenditure in Puglia Region is more than two times higher than the national average. Atorvastatin, simvastatin and rosuvastatin were the most prescribed in the year 2019, respectively 56%, 19% and 16%. Atorvastatin and rosuvastatin have the highest potency and their prescriptions were more than two times greater compared to lower-potency statins (fluvastatin, lovastatin, pravastatin and simvastatin) (72% Vs 28%). The prescribing activity is greater for co-payment products (61.55%) compared to NO co-payment ones (38.45%) Furthermore, when we focused our attention on the cost of lipid-lowering drugs (including ezetimibe in monotherapy and associated with simvastatin), we find that 74.60% of the prescriptions concern low-cost products, while 24.40% relate to high cost drugs. The per capita expenditure relating to low-cost products is 7.4 euros, a value that is higher compared to both the OSMED average (6.1 euros) and our regional target (6.4 euros). This does not occur for high-cost products, where the per capita expenditure is lower than the OSMED average (3.8 Vs 5.3 euros) and its value equals our regional target. The prescribing activity is greater for co-payment products compared to NO co-payment ones (61.55% Vs 38.45%), but we found that the latter give less ADRs than co-payment drugs.

Conclusions: Our study demonstrates that, in the face of greater prescribing activity relating to co-payment drugs, the latter do not give the guarantee of minor ADR, highlighting the need for more information of physicians on the risks connected to inappropriate prescription of lipid-lowering drugs and on their burden on the regional expenditure, given the large population of patients treated with these drugs in the Puglia region.

Keywords: Lipid-Lowering Drugs, Co-Payment, Adverse Drug Reaction (ADR).

Medical device post-market vigilance and surveillance in the light of the new EU regulation: the impact of the new requirements on a medical device distributor

Alice Cecchinato, Chiara Pozzato¹, Sebastian Neuss², Fulvia Feltrin¹

Training held at

¹ PharmaLex Italy - Milan (Mi), Italy in partnership with

² YES Medical Device Services GmbH, a PharmaLex company, Germany

ABSTRACT

Background: With the entry into force of the new EU Regulation, the MDR 2017/745, which shall be applied from 26th May 2020, stakeholders dealing with medical devices shall be compliant with the new requirements introduced.

Aim: The scope is to analyse the main changes in comparison to the previous legislation and the practical effect they will have on the system, especially from a post-market vigilance and surveillance perspective. The starting point is a client's request: which is the impact of the new Regulation on a medical device distributor and how to organize the vigilance and surveillance system in the light of the new requirements? This work allowed us to reflect on how to embrace practically the changes introduced by the new Regulation, proposing a generic approach intended to implement the current system with the new requirements.

Methods: For the scope of our work, we considered all the sources available to define the previous medical devices legal framework and to draw the new legal setting, such as the national and European legislation, EMA and the Italian Ministry of Health official statements. Using the plan-do-check-act approach, we described a scheme of activities the distributor shall perform, differentiating two scenarios: a pure distributor and a distributor who assumes the manufacturer's obligations, in accordance to article 14 and 16 of the new Regulation.

Conclusion: The new requirements introduced by the MDR 2017/745 have increased the workload requested to stakeholders involved in the medical devices. It appears evident that the major impact of the Regulation is on the manufacturer: the number of tasks requested is more significant and strictly regulated than before. Also, on the figure of a pure distributor the number of tasks requested are higher but, in somehow, it could be argued that most of the activities described in article 14 of the Regulation are activities that a well-functioning distributor (with a good quality system in place) would have carried out regardless of the new legal requirements. However, in response to the increased workload, it is expected also an increase in the safety and transparency around medical devices, but only future analysis will confirm that.

Keywords: Regulation (EU) 2017/745, MDR 2017/745, Medical devices, Post-market vigilance and surveillance, Distributor.

Regulatory Authority inspections in Pharmacovigilance: European and American Authorities comparison and similitudes

Giuseppina C. D'Amico, Francesco Belli, Laura P. Boga

Training held at
Headquarters of Dompé farmaceutici S.p.A. Milan, Italy

ABSTRACT

Background: Safety of drugs is of utmost importance to patients and healthcare professionals. The pharmaceutical industries have an ethical and legal responsibility to ensure that the products they market do not harm the patients they are intended for and that the Benefit/Risk profile is maintained positive. The repercussions of a drug found to have a negative safety profile are enormous for patients, healthcare professionals and the industries. Regulatory bodies that approve marketing authorisations have a responsibility to protect public health through the continuous monitoring of drug safety; Marketing Authorization Holders (MAH) collect, collate, process and analyse adverse drug reactions to maintain a continuous overview of the safety profile of their medicines and highlight potential risks. There are specific rules in place in all countries, with defined role and responsibilities for regulatory authorities and MAHs. In line with regulatory requirements, Regulatory Authorities conduct pharmacovigilance inspection in order to assess the compliance to law requirements and pharmacovigilance obligations of the MAHs or any organization providing pharmacovigilance services to MAHs. Main objective of the regulatory inspections is to determine that the MAH has personnel, system and facilities in place to meet their pharmacovigilance obligations and to identify, record and address non-compliance which may pose a risk to public health. Inspection results may be used as a basis for enforcement action, where considered necessary. Inspections are conducted according to specific guidelines and rules, respectively in force in the EU and in the American territory, and the MAH shall be fully aware of the regulations before hosting an inspection. Regulatory requirements shall be duly reflected in company procedures and there must be evidence that pharmacovigilance processes are performed in compliance with regulations and company procedures.

Aim: To analyse the different types of inspections (both EMA and FDA inspections) that can involve the pharmacovigilance department, rather performed by the European or the American inspectorate.

Methods: To gain knowledge of the inspection process and to get the inspected team familiar with the same, specific trainings and mock interviews are generally performed with concerned company personnel who most probably will participate to the inspection, either in the front or in the backroom, before the inspection. An effective preparation both of the team and the dedicated rooms is essential for the inspection. Before hosting the AIFA inspection, the Good Pharmacovigilance Practices (GVP) and the European legislation in the field of Pharmacovigilance have been carefully reviewed and mock interviews performed by qualified personnel. For the American FDA inspection, the Food and Drug Administration guideline have been reviewed, ad hoc training received, and mock interviews performed.

Results and Conclusion: In conclusion our analysis showed that the approaches in inspections by the two Authorities are mainly different. However, they share some common aspects.

The inspection process itself may vary between the two regulatory bodies, based on the inspector habit, background and rules, although the general aim is the same: to verify MAH compliance and to protect public health.

Keywords: Drug Safety, Pharmacovigilance inspection, EMA, FDA, Comparison and Similitudes.

Monitoring of adverse reactions following the use of food supplements

Ascanio De Blasiis, Gian Nicola Castiglione

Training held at
Chiesi farmaceutici S.p.a., Italy

ABSTRACT

Background: Food supplements are made up of nutrients and substances with a nutritional and physiological effect and they are formulated to obtain a precise effect on the human organism through the integration of the diet. The use of these products is continuously increasing thanks to their efficacy in the treatment of both small and chronic and / or degenerative pathologies that are difficult to solve with real medicines. Although legally considered to be food products, market experience has shown the ability of food supplements to trigger adverse reactions exactly like medicines.

Aim: The aim of this work is to propose a surveillance system for food supplements that allows managing and characterizing the adverse reactions related with their use. This system allows the cases related to food supplements, ensuring compliance with the laws in force and provides the tools to create and monitor their safety profile. Through the complete management of cases relating to these products, this system allows to guarantee compliance with the laws in force and provides the tools to create and monitor their safety profile.

Methods: We have generated a flow of information that begins with the detection or reception of data relating to the safety of a food supplement; subsequently, these are prioritized based on their characteristics. This information must be entered into the database and evaluated by a doctor in order to perform an analysis of the events reported. Finally, the documents obtained will be archived to be assessed from a qualitative and quantitative point of view.

Results: We have created and put in place an entire process that allows to receive, evaluate and communicate all the information and any risks deriving from the food supplements adverse reaction (FSAR) report. Unfortunately, no FSAR has come to our knowledge so far to test this system and apply the proposed methodologies.

Conclusions: Food supplements have a high ability to trigger adverse reactions of various degrees of seriousness, both alone and in association. Given the poor characterization of the most common risks associated with these products and the exponential increase in their sales, we believe it is essential to apply some of the methodologies used in pharmacovigilance to this sector. We firmly believe that the use of this system can determine the greater knowledge from a scientific point of view of these products, increase collaboration with the national and European institutions competent in the sector and maximize the benefits associated with the use of products marketed by the company.

Keywords: Food supplements, Adverse reactions, Vigilance system.

EW pharmacovigilance signal detection requirements: EudraVigilance data analysis system (EVDAS)

Chiara Del Grosso, Maria Mammì

Training held at
Asgenia S.r.l., Italy

ABSTRACT

Background: Marketing authorisation holders (MAHs) should continuously monitor the safety of their medicinal products and inform the authorities of any new information that might have an impact on the marketing authorisation. The identification of new risks or changed risks shall be based on the detection and analysis of signals. The Signal management process is a set of activities performed to determine whether there are new risks associated with an active substance or a medicinal product or whether known risks have changed. Safety signal can be detected from a wide range of sources, such as spontaneous reports, clinical studies and scientific literature. Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 (article 18) requires EMA, national competent authorities and MAHs to continuously monitor the data available in EudraVigilance. EMA and the European Commission have agreed on transitional arrangements to streamline the monitoring of EudraVigilance (EV) by MAHs. on 2018/Feb/22 a pilot period has been activated, during that MAHs of the active substances included in the List of Active Substances involved in the pilot must monitor them in EV (EVDAS) and inform EMA and national competent authorities of validated signals with their medicines.

Aim: The purpose of this project is to describe how Asgenia Srl manages the signal management process in accordance with the current transitional arrangements, particularly the signal detection process, and to examine the criticalities identified with the use of EVDAS.

Methods Signal detection is performed by EVDAS monitoring, through the extraction of eRMR, the selection of DECAs by Disproportionality methods, check of the terms of marketing authorisation, download of line listing and finally the analyse case by case the new identified ICSRs.

Results: Two analysis on two different active substances have been performed, thiocolchicoside and levofloxacin, but no signal has been identified. The most important criticalities observed were how to use the big amount of data found with the use of EVDAS and how to select the DEC to analyse.

Conclusions: EVDAS represents an instrument with great potential, but since it is still a pilot project (extension until the end of 2021), there are still no clear and well-defined guidelines on how to use this tool correctly.

Keywords: Signal Management; Signal Detection; EVDAS; eRMR.

Safety data exchange agreement (SDEA). Analysis of the responsibilities and critical issues related to this agreement

Giulia Donatiello, Maria Mammì

Training held at
Asgenia Srl, Roma

ABSTRACT

Background: A Safety Data Exchange Agreement (SDEA) is a contract drafted between the Marketing Authorisation Holder (MAH) and a third party to which the MAH has shared pharmacovigilance activities. A SDEA shall be developed whenever an action is implemented that may impact on pharmacovigilance system or quality system of the MAH. The process leading to the drafting of the document is described and its main key points are then outlined. The first step is represented by the Due Diligence activity, an evaluation of the Third Party that will conduct to the signing of Main Agreement. Once the tasks of each Party have been established, the SDEA can be drafted. Although many different types of agreements can be signed, some essential information shall necessarily be present.

Aims: The purpose of this project is to prove that a Safety Data Exchange Agreement is a flexible contract which varies according to the needs of each specific case, in order to ensure compliance with regulatory requirements.

Methods: The application of Standard Operating Procedures (SOP) has allowed us to define the responsibilities and duties of each party involved in the management of a SDEA.

Results and discussion: Providing some examples of these contracts some cases are afterwards discussed, highlighting particular aspects every time. During the discussion reference is made to current legislation, mostly to GVPs (Good Pharmacovigilance Practices), and to the roles covered by each Party involved. Eventually, attention is focused on the process of reconciliation of data and on some related problems we have faced. Reconciliation is actually the step which ensures not to lose information and that should be carried out involving multiple figures within the company.

Conclusions: The process leading to the definition of a SDEA requests the collaboration of all the parties involved; legislation provides indications on how to enter into the agreement, but then each case requires different arrangements; the document may vary over time and therefore needs to be regularly followed.

Keywords: Agreement, Safety data, Reconciliation, SDEA, Pharmacovigilance.

Analysis of real-world data on treatments for multiple sclerosis: comparison between first line injectable and oral therapies in patients followed by neurological clinic of the “Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina”

Carlamaria Larosa, Chiara Roni

Training held at

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, SC Assistenza Farmaceutica Ospedale Cattinara, Trieste

ABSTRACT

Background In the last 10 years the therapeutic approach to the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) has changed radically and new Disease-Modifying Therapies (DMTs) has been developed rapidly. Above all, several oral treatments have shown benefit and have generated much interest because of the convenience of such administration. However, availability of convenient oral drugs will not necessarily translate into clinical effectiveness and safety, but it is necessary collect more information from real life.

Aim The aim of our study was to compare oral and injectable DMTs indicated for RRMS relatively to frequencies and reasons for treatment interruption or therapy switch, to medication persistence and to adherence to treatment.

Method We conducted a retrospective observational study on adult patients affected by RRMS and treated at Multiple Sclerosis Centre of the Neurological Clinic Department in Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI). Patients included in the study were divided into two groups based on the prescribed drug therapy: (1) injectable group, all new patients receiving a first prescription for injectable DMTs in first line therapy during the period from 01/01/2010 to 31/12/2014; (2) oral group, all new patients receiving a first prescription for oral DMTs in first line therapy during the period from 01/01/2015 to 31/12/2019. People enrolled in the study were identified using Business Objects Web Intelligence, a health administrative database. We assessed reasons for any switch or suspension of therapy by analysing medical records. In order to evaluate persistence with therapy, we identified time (months) in which each patient remained in therapy (follow up period) and therefore we divided injectable group and oral group into 5 subgroups based on the follow up period of the patients (6 months, 12 months, 24 months, 36 months and 48 months). We analysed data relating to the delivery of medicines to assess adherence to treatment and we defined “adherents to therapy” patients who had received at least 80% of the all therapy expected according to the dosage indicated in the Summary of Product Characteristics (SmPC) during the follow-up period.

Results The analysis included 136 patients (73 in injectable group and 63 in oral group). During the follow up period, patients who discontinue DMTs for switching or stopping therapy were 30 (41%) in the injectable group and 15 (24%) in the oral group. Reasons to therapy switch/suspension were onset of side effects, therapeutic ineffectiveness and in a few cases, it was a patient’s independent choice. Evaluating medication persistence, in both groups we found a decreasing trend as the time in which patients remain on therapy increases. The first 6 months of therapy are decisive because we noticed a clear reduction of patients who remain in therapy with injectable DMTs. Adherence to treatment was almost high in patients of both injectable and oral group. In injectable group, 74% of patients were adherent to the prescribed therapy, while 94% of patients treated with oral DMTs were adherent to the therapy.

Conclusion The present analysis confirms the usefulness of oral drugs in the management of RRMS and the convenience for many patients of a more comfortable and less invasive route of administration which is reflected not only in adherence to therapy but also in greater medication persistence. The adverse reactions detected in our study underline an uncertain safety profile for these drugs and highlight the importance of monitoring the risks and benefits in real world.

Keywords: Multiple Sclerosis, Disease-Modifying Therapies, Real World Data, Therapy Switch, Medication Persistence, Adherence to Treatment.

Anticoagulant therapy: safety analysis use in patients in Tuscany region

Mariapaola Lisi, Maria Parrilli^{1,2}, Martina Del Lungo², Linda Giovannetti¹, Valentina Borsi²

Training held at

¹ Centro di Farmacovigilanza della Regione Toscana, Italy

² USL Toscana Centro, Italy

ABSTRACT

Background: The aims of pharmacovigilance are to enhance patients' care and safety and to provide reliable and balanced information for effective assessment of the risks and benefits of medical drugs. The anticoagulant therapy in patients is associated with risk of bleeding.

Aim: this study was to evaluate the frequency of spontaneous reports of bleeding in patients treated with DOACs compared to patients treated with warfarin.

Methods: We included all spontaneous reports of bleeding collected in the National Pharmacovigilance Database since January 1st, 2019 until December 31st, 2019 in which apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban (direct-acting oral anticoagulants, DOACs), and warfarin were identified as suspected causative drugs and for which the data source was identified in a Tuscan Health District.

Results: The serious bleeding events in the gastrointestinal and nervous systems were major in both DOACs and warfarin treatment. In particular, in warfarin treatment the 100% of ADRs for Nervous system disorders and 58,5% for gastrointestinal disorders were serious; in DOACs treatment the 94,4% and 79,7% in Nervous system and gastrointestinal disorders, respectively, were serious. The incident rate calculated as $ADR/DDD \cdot 10000$ showed that warfarin was associated a minor safety of DOACs (16,19 versus 0,35) in general but also for bleeding events (11,68 versus 0,20) confirming a lower risk of bleeding of DOACs compared to warfarin.

Conclusion: In conclusion, in the Tuscan population, the DOACs were associated with a lower risk bleeding compared to warfarin.

Keywords: Direct-acting oral anticoagulants, Warfarin, Gastrointestinal bleeding, Nervous system bleeding.

Quality control process for adverse drug reaction processing

Chiara Mancini, Stefano Franchini

Training held at
Medical Affairs Consulting, Milano, Italy

ABSTRACT

Background: Health agencies have detailed requirements on how to set up and to ensure a quality system in Pharmacovigilance. In European Union, this is ruled by Regulations and Directive with focus on module VI revision 2 of the guidelines on GVP which came into force on 22 November 2017. The Quality Control (QC) procedure, carried out accurately and precisely, is essential for identifying and correcting errors during the insertion, for the analysis and management of the Individual Case Safety Reports (ICSRs) and therefore for the whole procedure.

Objective The purpose of this study was to evaluate the efficiency of the QC process and to verify the quality of the ICSRs received by Medical Affairs Consulting (MAC), a pharmaceutical consultancy agency.

Methods: Between December 2019 and January 2020, MAC received, on behalf of one of its Clients, ICSRs containing serious and non-serious adverse drug reactions (ADRs) from several countries. All reports have been entered in the company safety database. The analysis was carried out in accordance with the QC process, taking into account all information collected in each ICSRs and comparing this to source documentation received.

Results: During the study period, MAC received and included 30 total reports (serious and non-serious, initial and follow-up) in the database from EudraVigilance, spontaneous ICSRs and literature. As a result of the QC process a number of corrections to the information were observed, the majority of which were in the following fields: ADR, narrative and other comments.

Conclusions: This study has shown that a meticulous and precise QC is essential in identifying and correcting errors during data entry, analysis and management of ICSRs. It is imperative to have accurate and clear procedures to improve and increase the quality of Pharmacovigilance and ICSRs in order to obtain optimal management of medicinal product safety information.

Keywords: Good Pharmacovigilance Practices, European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance, Individual Case Safety Report, Medical Dictionary for Regulatory Activities Quality Control.

Analysis and monitoring of adverse intravitreal drugs reactions Avastin, Lucentis and Eylea: from EudraVigilance to RNF, from Piedmont reality to that of the ASL Città di Torino

Giulia Papotti¹, Paola Crosasso¹, Edoardo Pierobon²

Training held at

¹ Asl Città di Torino, S.C. Farmacia Ospedaliera del P.O. Maria Vittoria, Torino, Italy

² SSFO UNITO, ovvero Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Torino

ABSTRACT

Background Age-related macular degeneration (AMD) and diabetic macular edema (DME) are the two main causes of progressive vision loss and blindness in developed countries (1). In Italy, about 800.000 to 1.000.000 patients show initial signs of senile maculopathy and an estimated 100.000 new cases per year, while the incidence of diabetic macular edema has dramatically increased in the last 40 years, affecting more than 60% of diabetics. Avastin®, Eylea® and Lucentis® are the drugs most commonly used in ophthalmological settings, in particular, the former is used, under law 648/96, to treat age-related macular degeneration and visual impairment for diabetic macular edema. Eylea® and Lucentis®, on the other hand, contain in SmPC these indications and have obtained the AIFA indication and the refundability of the National Health Service (NHS). All three drugs inhibit signalling mediated by VEGF, which is responsible for proliferation and neovascularization, albeit with three different mechanisms.

Aim The purpose of this work is to compare the safety data of these three drugs, which are collected from the registration studies with those collected during the pharmacovigilance phase.

METHODS Data from the National Network of AIFA, the European EudraVigilance Network and the WHO World Network were analysed. At the national level, in particular, we focused on the Piedmont reality of the ASL Città di Torino.

Results The WHO Vigibase database allows you to analyse suspected adverse reactions (ADRs) when the drugs have been put on the market, in particular for Eylea® there are 28.994 reports, most of these are related to the site and the methods of administration (30,1%). For Lucentis® 32.679 total reports were found, of which 27,2% involve the eye and 19,8% the administration site. The analysis of the European EudraVigilance database also allows to analyse data on the severity of ADRs: for Eylea® there are 10.592 reports, of which 96,3% are serious and only 3,7% not serious; for Lucentis® we found 19.030 and in a similar percentage to Eylea® in terms of severity (96,6% severe and 650 3,4% non-serious). In Italy, the analysis of reports for Avastin®, used off-label, records 73, of which 19 are serious (26%) and 54 non-serious (74%); for Eylea® a total of 58 reports were extracted, 52 of which were classified as serious (89,7%) and 6 as non-serious (10,3%); finally, for Lucentis® 84 total reports, of which 75 serious (89,3%) 9 non-serious (10,7%). Finally, we did not find any reports at the ASL Città di Torino.

Conclusions This analysis shows that intravitreal drugs are well tolerated and almost superimposed from a safety point of view: this is certainly a fact to be taken into account in the light of a reallocation of the scarce economic resources which the NHS now has to deal with. In the national context, the trend of pharmacovigilance signals is almost comparable to that of Europe and the World, although there are more signs regarding the cardiovascular area and regarding a presumed ineffectiveness of the drug; local ADRs are the most common and more monitoring and caution should be reserved for those with cardiovascular problems who are most exposed to severe ADRs.

Keywords: Intravitreal Treatments, Safety, Real-Life, Age-Related Macular Degeneration, Off-Label.

Therapeutic ineffectiveness and pharmacovigilance: a critical evaluation of the cases included in RNF regarding Lombardy in the year 2019

Debora Pensabene, Olivia Leoni

Training held at
Regional Center of Pharmacovigilance, Region of Lombardy, Milano, Italy

ABSTRACT

Background: Therapeutic ineffectiveness is a frequent drug-related problem that can occur in a variety of different situations and that can be caused by different mechanisms, such as inappropriate use, interactions or metabolic abnormalities. Observations of unexpected ineffectiveness in patients can provide important information with regard to such situations. Therefore, ineffectiveness, especially if unexpected, is a potentially important reportable event in pharmacovigilance.

Objective: The aim of this project was to perform an analysis of reports of adverse drug reactions (ADRS) due to therapeutic ineffectiveness which arose in Lombardy during 2019, in order to identify criticalities in reporting and to identify the potential causes of therapeutic ineffectiveness.

Methods Lombardy reports regarding suspected adverse drug reactions (ADRs) due to drug ineffectiveness that were inserted in the National Pharmacovigilance Network (RNF) from January to December 2019 were checked and evaluated for data completeness and accuracy. The analysis was performed by using the VigiSegn application. In addition, each case was analysed using the algorithm proposed by Vaca González to identify the potential causes of therapeutic ineffectiveness

Results: Only in 21 cases, out of 349 reports the cause of ineffectiveness was described or reported as therapeutic drug errors. In the remaining reports the most common cause was identified as the disease progression in elderly patients with predisposed and concurrent conditions.

Conclusions: Spontaneous reporting of ineffectiveness may be of great importance in pharmacovigilance due to the fact that ineffectiveness may be an early warning in a variety of situations. However, an important objective must be to improve the quality of such reports and to stimulate the collection of data in support of the reported ineffectiveness.

Keywords: Therapeutic Ineffectiveness, National Pharmacovigilance, Network (RNF), ADR (Adverse Drug Reaction).

The role of medical information and pharmacovigilance team: the experience of an Italian affiliated pharmaceutical company

Vittoria Presotto, Matteo De Petris

Training held at
AstraZeneca SpA Basiglio, Milano, Italy

ABSTRACT

Background: The Medical Information (MI) service is a tool used by pharmaceutical companies to answer unsolicited requests associated with their products. During the past years in the United States, a consortium of pharmaceutical manufacturers known as Pharma Collaboration for Transparent Medical Information (phactMI), was created to harmonize MI processes and to improve the efficiency of medical responses across countries (1). Recently, in Europe, a similar group called the Medical Information Leaders Europe group (MILE), was created to develop additional principles and to answer health requests. Moreover, MILE suggested a collaboration between the MI team and the Pharmacovigilance team (PV), as the two groups together can provide complete safety information. Each Marketing Company provides MI services and decides how to apply MILE principles supporting the safe and effective use of medicines (2).

Aims: The main purpose of this project is to understand the role of the MI and PV teams within a marketing company analysing safety responses and AE reports created directly by the Italian Global Medical Information Platform (GMIP), where all MI requests and answers are collected.

Methods. Firstly, the download of the different requests and associated adverse events is carried out through GMIP, the platform used by the MI team. Secondly, the data are analyzed and processed using excel tables, working in line with local and global operating procedures.

Results: In 2019 MI team have collected 46 AEs and most of the requests have been made by consumers by telephone calls. All requests have been entered in the database on time and according to the procedures.

Conclusions: In this study, is underlined the importance of collaboration between MI and PV teams, which are responsible for responding safety questions, recognising and inserting correctly adverse events. The two teams work well together meeting the quality requirements.

Keywords: Medical Information, Pharmacovigilance, Safety Requests, AE Reports, Quality Requirements.

Artificial intelligence applied to pharmacovigilance: evaluation of critical issues in relation to real opportunities

Bianca Maria Salvatore, Marcella Falcone, Duccio Micela, Marco Giacomelli

Training held at
JSB Solutions Srl, Italy

ABSTRACT

Background: Pharmacovigilance (PhV) detects, assesses and prevents adverse events (AEs) and other drug-related problems by collecting, evaluating, and acting upon AEs. The volume of individual case safety reports (ICSRs) increases yearly. In this landscape, embracing assistive technologies at scale becomes necessary to obtain a higher yield of AEs, to maintain compliance, and transform the PhV professional work life. In accordance with current legislation, Marketing Authorisation Holders (MAHs) that have requested the authorization of a medicinal product have the obligation to monitor the safety profile of this product also by monitoring the data published in the literature. This is an activity that must be regulated within the MAH's PhV system and must be carried out on a weekly basis; therefore, a considerable use of resources and time is required for this process.

Aim: The thesis project focus on the application of artificial intelligence to a PhV process or the screening of medical-scientific literature. The aim of the project is to measure how much artificial intelligence can understand, evaluate and order the contents of scientific articles in order to identify an ICSR. It will be calculating the precision and accuracy with which the Artificial Intelligence (AI) processes the data and whether it is able to directly establish the relationship between adverse drug reaction (ADR) and drug.

Methods: The data used to train the cognitive service of IBM Watson Knowledge Studio were an annotated corpus consisting of 74 case reports from MedLine database (PUBMED). The model developed and validated was imported into IBM Watson Discovery and 151 new articles have been tested by query into a JSB Solutions Srl interface.

Results: By applying the model, on a total of 151 articles, after making the queries, a list of 79 articles have been shown. All the articles have been screened in order to verify if they were ICSR or studies. 71 were ICSRs where the correct substance and ADR were found, 8 were false positive.

Conclusion: As AI is introduced to pharmacovigilance, new skills and competencies are required, these competencies are not considered all-inclusive for the field of computer science but serve as an indication of what skills a professional should acquire to work with AI in pharmacovigilance. Drug safety officers should develop the ability to understand concepts of artificial intelligence, natural language processing, machine learning and deep learning; also, should work on how to interact with and identify issues with artificial intelligence.

Keywords: Pharmacovigilance, Individual case safety report, Artificial intelligence, IBM Watson, Query, Machine learning.