

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 3 • Settembre 2020

RASSEGNA

Modulazione farmacologica delle HDL ed outcome clinici

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA



Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a.
Fax 0382/423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Direttore responsabile
Paolo E. Zoncada

Segreteria di Redazione
Elena Loggia

Via Balzaretti, 9
20133 Milano
E-mail: segreteria@sefap.it
Tel 02 5031 8259

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 3 • Settembre 2020

Sommario

► RASSEGNA

Modulazione farmacologica delle HDL ed outcome clinici

Dario Cattaneo, Cristina Gervasoni

5

► SELEZIONE DELLA LETTERATURA

► **Trend globale nella fiducia verso i vaccini e barriere al loro utilizzo**

► **Sicurezza cardiovascolare di farmaci potenziali per il trattamento di Covid-19**

Elena Tragni, Manuela Casula

14

► ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

19

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmservices

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

Cari colleghi,

in questo terzo numero del GIFF 2020 viene affrontata una tematica che da diverso tempo rappresenta una sfida per i ricercatori: dopo aver dimostrato che livelli bassi di colesterolo HDL sono correlati ad un aumento del rischio cardiovascolare, si è cercato di sviluppare farmaci che aumentassero i livelli di questa lipoproteina, supponendo che ciò avrebbe portato a diminuire il rischio di eventi cardiovascolari. Ossoli e Gomaraschi presentano una revisione di diversi approcci farmacologici finora studiati, e discutono criticamente i risultati ottenuti.

Come consuetudine, inoltre, vengono proposte due delle tesi relative ai progetti di stage nell'ambito del Master in Farmacovigilanza. Il primo lavoro presentato in questo numero, svolto presso il Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università degli Studi di Milano, presso l'ASST Fatebenefratelli Sacco, ha valutato come i trattamenti alternativi e complementari possano influenzare i livelli plasmatici dei farmaci antiretrovirali nei pazienti con HIV, compromettendone l'efficacia terapeutica.

Il secondo lavoro, condotto presso il Centro regionale di Farmacovigilanza della Lombardia, ha analizzato le segnalazioni spontanee di reazioni avverse da farmaco dovute a inefficacia terapeutica, al fine di individuare le criticità nel reporting e identificare la causa potenziale dell'inefficacia, che viene difficilmente riportata nella segnalazione.

Vi auguro Buona Lettura!

Alberico L. Catapano

Editor in Chief

MODULAZIONE FARMACOLOGICA DELLE HDL ED OUTCOME CLINICI

HDL-raising therapies and clinical outcomes

Alice Ossoli, Monica Gomaschi

Centro Enrica Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Keywords

High density lipoproteins
HDL-raising therapies
cardiovascular outcomes

Abstract

Epidemiological studies showed an inverse correlation between plasma levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and the incidence of cardiovascular events. The results of recent genetic studies questioned this relationship and highlighted that HDL metabolism is deeply connected with other lipids and lipoproteins. In addition, it has been postulated that HDL function more than plasma HDL-C level could be relevant for cardiovascular risk prediction. Fibrates, niacin and CETP inhibitors can increase plasma HDL-C levels as a part of an overall modulation of lipid metabolism. Treatment with fibrates and niacin has been associated with a reduction of cardiovascular events, especially in patients with low HDL-C and elevated triglycerides. However, no cardiovascular benefit was evident when fibrates and niacin were tested on top of statins. CETP inhibitors also failed in reducing cardiovascular events on top of statins. Therapeutic approaches aimed at specifically increasing HDL levels and function are needed, to be tested for cardiovascular benefit in selected population with low HDL.

Introduzione

Le lipoproteine ad alta densità (HDL) sono una classe eterogenea di lipoproteine in grado di esercitare diverse attività ateroprotettive.

Le lipoproteine ad alta densità (HDL) sono una famiglia eterogenea di lipoproteine, composta da diverse sottoclassi per densità, forma e dimensione, ben nota per le proprietà ateroprotettive [1]. L'attività più rilevante e meglio caratterizzata in questo senso è la loro capacità di promuovere l'efflusso di colesterolo dalle cellule periferiche,

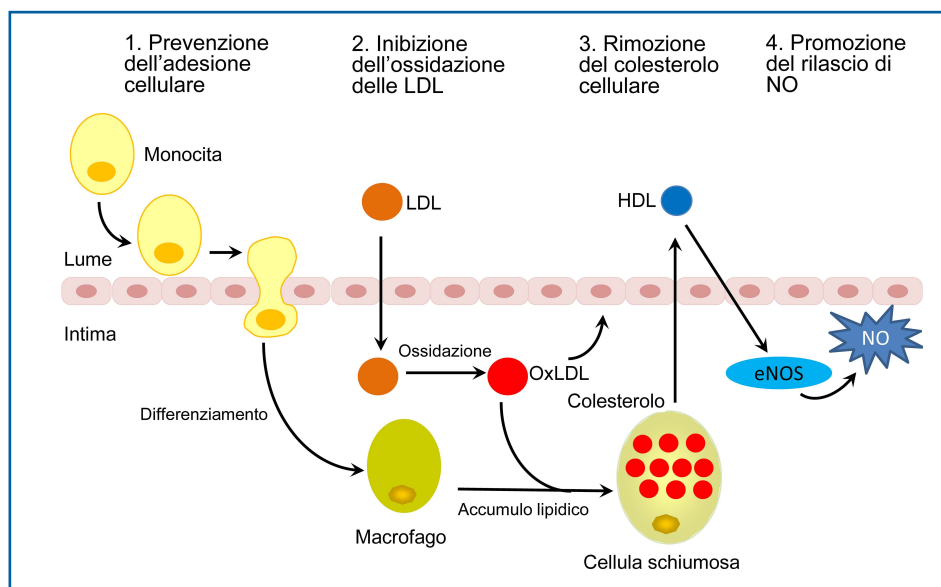


Figura 1 Attività protettive delle HDL.

Corrispondenza: Monica Gomaschi, Centro Enrica Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano, Va Balzaretto, 9 - 20133 Milano. E-mail: monica.gomaschi@unimi.it

incluse quelle della parete arteriosa, e veicolarlo al fegato, l'unico organo in grado di eliminarlo attraverso la secrezione della bile (**Figura 1**). L'effetto netto di questo processo, definito trasporto inverso del colesterolo (*reverse cholesterol transport*, RCT), è di opporsi all'accumulo di colesterolo nel vaso arterioso e stabilizzare le placche aterosclerotiche, prevenendo così lo sviluppo di eventi cardio- e cerebro-vascolari acuti. Le HDL sono in grado di esercitare numerose altre attività ateroprotettive non direttamente legate al metabolismo del colesterolo, quali l'attività antiossidante e la capacità di mantenere l'omeostasi endoteliale attraverso una serie di attività sul tono vasale, l'infiammazione e l'integrità del monolayer cellulare [2] (**Figura 1**).

Nella figura sono illustrati i principali meccanismi ateroprotettivi delle HDL che comprendono:

- 1) la prevenzione dell'adesione di cellule circolanti all'endotelio vasale e loro successiva migrazione nella parete vasale;
- 2) l'inibizione dell'ossidazione delle LDL;
- 3) la capacità di accettare colesterolo dalle cellule periferiche e veicolarlo al fegato per l'eliminazione;
- 4) la promozione del rilascio di ossido nitrico (NO) da parte delle cellule endoteliali, che contribuisce al mantenimento dell'omeostasi endoteliale.

Concentrazione plasmatica di HDL-C e rischio cardiovascolare

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato l'esistenza di una forte correlazione inversa tra livelli plasmatici di HDL-colesterolo e incidenza di malattie cardiovascolari. Il ruolo delle HDL nella protezione cardiovascolare è stato però di recente messo in discussione.

Nei primi anni '50, Barr e colleghi osservarono che i pazienti con cardiopatia ischemica (*coronary heart disease*, CHD) mostravano mediamente concentrazioni plasmatiche di HDL-C inferiori rispetto a soggetti sani [3]. In seguito, due grandi studi prospettici condotti tra gli anni '70 e '80, *Framingham Heart Study* e *Prospective Cardiovascular Münster* (PROCAM) hanno evidenziato l'esistenza di una correlazione inversa tra la concentrazione plasmatica di HDL-C e l'incidenza di CHD in entrambi i sessi [4, 5]. Questa relazione è indipendente dai valori di LDL-C e trigliceridi, ed è curvilinea; infatti, il rischio aumenta in modo esponenziale in soggetti con concentrazioni di HDL-C inferiori alla media (45 mg/dL per gli uomini e 55 mg/dL per le donne). La mancanza di linearità è stata ulteriormente confermata da un recente studio, che ha evidenziato come paradossalmente alti livelli di HDL-C si associno ad un aumento della mortalità per tutte le cause [6]. Una meta-analisi di 4 grandi studi prospettici americani ha stimato il beneficio associato ad ogni aumento pari a 1 mg/dL di HDL-C: l'incidenza di CHD si riduce del 2% nell'uomo e del 3% nella donna [7]. La correlazione inversa tra la concentrazione di HDL-C e l'insorgenza di eventi su base ischemica è stata evidenziata anche per ictus ischemico, ristenosi dopo angioplastica coronarica e tromboembolismo venoso ricorrente [8-10]. In anni recenti, per valutare il ruolo causativo delle HDL nella cardiopatia ischemica, l'associazione tra HDL-C e rischio è stata ulteriormente analizzata mediante studi di randomizzazione mendeliana, selezionando soggetti portatori di varianti geniche associate a riduzione o aumento di HDL-C. Complessivamente, questi studi non hanno confermato in modo consistente l'associazione tra HDL-C e CHD [11-14]. Tuttavia, va considerato che le varianti genetiche analizzate influenzano anche i livelli di altri parametri lipidici, quali trigliceridi e LDL-C, il cui impatto non può essere trascurato. Similmente, negli studi di *genome wide association* (GWAS) pressoché tutte le 70 varianti comuni associate ai livelli di HDL-C risultavano associate ad almeno un altro parametro lipidico [15, 16]. Le evidenze della genetica confermano la complessità del sistema HDL e le sue interconnessioni nel metabolismo lipidico e suggeriscono che i livelli di HDL-C potrebbero non essere sempre rappresentativi della loro attività ateroprotettiva.

Attività ateroprotettive delle HDL e rischio cardiovascolare

La capacità delle HDL di promuovere efflusso di colesterolo cellulare è inversamente correlata all'incidenza di eventi cardiovascolari.

La concentrazione plasmatica di HDL-C ne quantifica il contenuto in colesterolo ed è generalmente assunta come misura del numero di particelle HDL circolanti. Tuttavia, alcune attività ateroprotettive sono legate a proprietà di specifiche sottoclassi di HDL, la cui concentrazione nel plasma può non essere associata ai livelli di HDL-C [1]. Questa considerazione, unitamente alle evidenze nelle forme monogeniche di ipo- e iper-alfalipoproteinemia [17], supportano l'ipotesi che la funzionalità delle HDL, più che la loro numerosità nel plasma, sia un miglior predittore del rischio cardiovascolare.

individuale [18]. Il parametro funzionale delle HDL meglio caratterizzato finora è sicuramente la capacità di promuovere l'efflusso di colesterolo cellulare (*cholesterol efflux capacity*, CEC), primo step del RCT (**Figura 1**). Ad oggi, sono stati condotti circa 20 studi di associazione tra CEC e incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o mortalità per tutte le cause. La prima evidenza è datata 2014 [19]. Stratificando i partecipanti al *Dallas Heart Study* in quartili di CEC, l'incidenza di infarto del miocardio, ictus, rivascolarizzazione coronarica e mortalità cardiovascolare è risultata inferiore del 67% nel quartile più alto rispetto a quello più basso, in un modello aggiustato per una serie di parametri antropometrici e biochimici. Sebbene altri studi non abbiano pienamente confermato tale associazione, una recente meta-analisi ha calcolato che per ogni aumento di CEC pari a 1 deviazione standard il rischio di CHD e di mortalità per tutte le cause si riduce del 14% e del 23%, rispettivamente [20].

Farmaci che modulano i livelli di HDL-C ed outcome clinici

Gli studi di intervento sembrano supportare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche e/o della funzionalità delle HDL come strategia per ridurre il rischio cardiovascolare, anche se l'utilità clinica in aggiunta alle statine non è stata dimostrata.

Sulla base delle evidenze epidemiologiche, aumentare le concentrazioni plasmatiche e/o la funzionalità delle HDL può quindi rappresentare una strategia terapeutica per ridurre il rischio cardiovascolare residuo. I farmaci oggi a disposizione non hanno però un effetto specifico sul sistema HDL, ma alterano il metabolismo lipidico nel suo complesso (**Tabella 1**).

Tabella 1 Effetto dei farmaci che modulano le HDL sul profilo lipidico e sugli outcome cardiovascolari

	Fibrati	Niacina	Inibitori di CETP
HDL-colesterolo	↑	↑	↑↑
LDL-colesterolo	=	↓	↓
Trigliceridi	↓	↓	=
Lp(a)	=	↓	↓
CHD monoterapia	↓ ^{25,26,28,29}	↓ ³⁸⁻⁴²	ND
CHD in aggiunta con statina	= ³¹	= ^{45,47}	= ^{53,65,70,72}

In questo contesto, i fibrati sono sicuramente i farmaci più utilizzati. I fibrati sono agonisti dell'isoforma α dei recettori PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*), espressa principalmente a livello epatico. La modulazione dell'espressione genica indotta dall'attivazione di PPAR- α causa una riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi del 20-30%, con un parallelo aumento di HDL-C fino al 20% [21]. Sono pertanto efficaci e ben tollerati nel trattamento delle ipertrigliceridemie e delle dislipidemie miste. La niacina, o acido nicotinico, è un agente ipolipidemizzante ad ancor più ampio spettro [21, 22]. In funzione della dose, la niacina aumenta il colesterolo HDL fino al 35-40%, riduce i trigliceridi del 15-40% e il colesterolo LDL fino al 25%. Inoltre, la niacina riduce anche le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) fino al 30%. Il meccanismo d'azione alla base di questa complessa alterazione del profilo lipidico è tutt'oggi poco definito. Nella sua forma a rilascio prolungato, la niacina è meglio tollerata in termini di flushing cutaneo, epatotossicità e aumento transiente della glicemia. Nella ricerca di un farmaco che fosse specifico per il sistema HDL, l'attenzione si è in seguito focalizzata sulla inibizione della *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), che media lo scambio equimolare di esteri del colesterolo e trigliceridi tra HDL e VLDL/LDL. L'inibizione di CETP porta all'accumulo nel plasma di HDL di grandi dimensioni e ricche in esteri del colesterolo e in soggetti con una ridotta attività enzimatica causata da mutazioni nel gene codificante è stata osservata una riduzione degli eventi [11, 12, 23]. Anche in questo caso, tuttavia, l'effetto sul profilo lipidico è complesso e si associa, per gli inibitori più potenti, ad una riduzione di LDL-C e di Lp(a).

Fibrati

La capacità di gemfibrozil, bezafibrato e fenofibrato di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari è stata testata nell'ambito di numerosi studi clinici con disegni sperimentali differenti. È stato investigato anche il potenziale protettivo del clofibrato, ma il farmaco è stato ritirato a causa del suo profilo di sicurezza non ottimale [24].

Nello studio di prevenzione primaria *Helsinki Heart Study* (HHS), gemfibrozil ha ridotto l'incidenza di CHD del 34% ($p < 0,02$) ed il beneficio maggiore è stato evidenziato nel sottogruppo con valori plasmatici di HDL-C più bassi e di trigliceridi più elevati [25]. Tali risultati sono stati confermati in prevenzione secondaria, nel *Veterans Affairs-High Density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT). Infatti, in soggetti con valori di LDL-C normali (< 140 mg/dL) e HDL-C bassi (< 39 mg/dL) gemfibrozil ha ridotto l'incidenza di CHD del 22% ($p < 0,01$). In questa popolazione, il colesterolo HDL risultava essere il principale parametro lipidico in grado di predire la riduzione del rischio cardiovascolare, dopo aggiustamento per altri fattori di rischio, quali diabete, ipertensione, fumo, età e indice di massa corporea [26, 27]. Al contrario, nello studio di prevenzione secondaria *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) [28], il trattamento con bezafibrato ha causato una riduzione non significativa dell'incidenza di CHD, pari al 7,3% ($p = 0,24$). Tuttavia, l'analisi *post hoc* effettuata sul sottogruppo con valori basali di trigliceridi ≥ 200 mg/dL ha evidenziato una riduzione del 39,5% ($p = 0,02$). La variabilità osservata tra questi primi studi potrebbe essere legata a differenze sia nelle casistiche arruolate sia nell'effetto farmacologico dei vari fibrati.

Poiché l'effetto dei fibrati sul profilo lipidico è potenzialmente in grado di agire sulla dislipidemia tipica del diabete di tipo 2 (T2DM) nel suo complesso, due grandi studi hanno investigato l'uso del fenofibrato in questo contesto. Nello studio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) [29] sono stati arruolati pazienti con T2DM non trattati con statine al momento dell'arruolamento, prevalentemente in prevenzione primaria. Fenofibrato non ha causato una riduzione significativa dell'incidenza di CHD fatale o non fatale (-11%, $p = 0,16$), end point primario dello studio. Al contrario, l'incidenza di tutti gli eventi cardiovascolari, end point secondario dello studio, ha raggiunto la significatività statistica (-11%, $p = 0,035$). Alcune variabili confondenti potrebbero aver contribuito all'effetto modesto del fenofibrato, come la maggiore introduzione di farmaci in grado di ridurre di per sé il rischio cardiovascolare nel gruppo placebo (incluse le statine). Anche in questo studio la riduzione maggiore di eventi cardiovascolari è stata evidenziata nel sottogruppo con trigliceridi elevati e HDL-C basso (-27%, $p = 0,005$) [30]. Più significativo dal punto di vista clinico è il disegno dello studio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), in cui è stato valutato l'effetto del fenofibrato in aggiunta alla terapia statinica nel paziente con T2DM [31]. Anche se il fenofibrato non ha modificato l'incidenza di eventi cardiovascolari rispetto al solo uso della statina, alcune analisi *post hoc* hanno fornito indicazioni aggiuntive sull'utilità di questa associazione, come i pazienti diabetici senza malattia renale o con trigliceridi elevati e HDL-C basso, in accordo con le sottoanalisi di HHS, BIP e FIELD [32]. Tuttavia, poiché l'associazione tra statine e fibrati può aumentare l'incidenza di effetti collaterali a livello muscolare e di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti, nel 2010 l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha sconsigliato questa associazione, ad eccezione dei pazienti con ipertrigliceridemia grave o intolleranti alle statine [33].

Sempre nel 2010 sono state pubblicate due distinte meta-analisi su outcome cardiovascolare in pazienti trattati con i fibrati, che giungono a conclusioni molto simili. Nella prima [34], la terapia con fibrati si associa ad una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e degli eventi coronarici pari al 10% ($p = 0,048$) e 13% ($p < 0,0001$) rispettivamente, in modo indipendente da età, sesso e presenza di T2DM. Nessun beneficio è stato evidenziato per quanto riguarda l'incidenza di ictus, mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause. Nella seconda [35], l'uso dei fibrati è associato ad una riduzione dell'incidenza degli infarti non fatali pari al 22% ($p < 0,0001$), ma non di infarto fatale, ictus e mortalità cardiovascolare.

Infine, sono in fase di sviluppo modulatori selettivi di PPAR- α (SPPARM α); per il 2022 si attendono i risultati dello studio *Pemafibrate to Reduce cardiovascular Outcomes by reducing triglycerides IN diabetic patients* (PROMINENT, NCT03071692) con pemafibrato, primo esponente di questa categoria [36,37].

Niacina

Il *Coronary Drug Project* è stato il primo studio di outcome cardiovascolare con niacina. Pubblicato nel 1986 è il risultato di un follow-up di 15 anni (6,2 anni di trattamen-

to e 8,8 anni dopo il termine dello studio) su pazienti in prevenzione secondaria. Il trattamento con niacina alla dose di 3 g/d si è associato ad una riduzione della mortalità del 6,2% rispetto al placebo ($p=0,0004$) [38]. Similmente, nel piccolo studio *Stockholm Ischemic Heart Disease*, la mortalità si è ridotta del 7,8% ($p=0,035$) nel corso di 5 anni di trattamento con niacina e clofibrato rispetto al placebo [39]. L'effetto della niacina è stato confermato in studi arteriografici in cui è stata rilevata anche l'incidenza di eventi cardiovascolari, quali *Familial Atherosclerosis Treatment Study* (FATS), *HDL Atherosclerosis Treatment Study* (HATS) e *Armed Forces Regression Study* (AFREGS CHD), in cui il farmaco è stato associato a colestipolo, simvastatina e colestiramina+gemfibrozil, rispettivamente [40-42]. Infine, nel 2010 sono state pubblicate due distinte meta-analisi [43, 44]. La prima ha incluso studi di prevenzione secondaria, evidenziando nel gruppo trattato con niacina una riduzione significativa del rischio di rivascolarizzazione coronarica, infarto non fatale, ictus e attacco ischemico transitorio rispetto al placebo, con un effetto cumulativo borderline sulla mortalità cardiaca (-11,7%, $p=0,066$). La seconda ha incluso anche studi di prevenzione primaria, e ha confermato la riduzione significativa dell'incidenza di tutti gli eventi cardiovascolari maggiori e di ictus.

La niacina è stata testata in aggiunta alla terapia statinica nell'ambito di due grandi studi clinici pubblicati nel 2011 e nel 2014, rispettivamente. Nello studio *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH), pazienti in trattamento con simvastatina ed eventualmente ezetimibe hanno assunto niacina a rilascio prolungato 1,5-2 g/d o placebo [45]. Poiché l'assunzione di niacina si associa a flushing cutaneo, per mantenere il cieco sono stati somministrati 100 mg/d di niacina anche al gruppo placebo. Lo studio è stato interrotto dopo 3 anni per mancanza di efficacia, poiché l'incidenza dell'end point primario (primo evento tra mortalità cardiovascolare, infarto non fatale, ictus ischemico, ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta e rivascolarizzazione coronarica o cerebrovascolare) era sovrapponibile tra il gruppo placebo ed il gruppo trattato con niacina. Come nel caso dei fibrati, l'analisi limitata al sottogruppo con trigliceridi >200 mg/dL e HDL-C <32 mg/dL ha evidenziato un possibile beneficio del trattamento con niacina (*hazard ratio* 0,74, $p=0,07$) [46]. Va sottolineato che l'aggiunta di 100 mg/d di niacina al placebo ha causato di per sé un aumento delle contrazioni di HDL-C pari al 9,8%. Tre anni più tardi, anche lo studio *Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events* (HPS2-THRIVE) è stato interrotto prematuramente [47]. Di disegno simile ad AIM-HIGH, in questo caso la niacina a rilascio prolungato (2 g/d) è stata associata a laropirant (40 mg/d), un antagonista del recettore della prostaglandina D2. Questa molecola, che non è stata somministrata al gruppo placebo, è stata sviluppata allo scopo di ridurre il flushing cutaneo. Al momento dell'interruzione non è stata rilevata un'incidenza differente di infarto non fatale, ictus, rivascolarizzazione o mortalità cardiovascolare tra il gruppo trattato con niacina e il placebo. Inoltre, l'associazione niacina/laropirant ha comportato una maggiore incidenza di effetti collaterali a carico dell'omeostasi del glucosio, dell'apparato gastrointestinale e muscolo-scheletrico, oltre ad una maggior incidenza di infezioni, rispetto al placebo. Di conseguenza, la *Food and Drug Administration* ha sconsigliato l'associazione di niacina e statine per mancanza di evidenze a supporto del beneficio cardiovascolare [48].

Numerosi fattori possono contribuire a spiegare le discordanze tra i primi studi positivi e il fallimento di AIM-HIGH e HPS2-THRIVE, incluse differenze nelle popolazioni arruolate, nella dose e nella formulazione della niacina [22]. Per quanto riguarda lo studio HPS2-THRIVE, ad esempio, i soggetti arruolati presentavano al basale valori medi di trigliceridi pari a 127 mg/dL e di HDL-C pari a 49,6 mg/dL, a suggerire una non corretta identificazione del paziente che potrebbe trarre beneficio dal trattamento aggiuntivo con niacina. Inoltre, l'interpretazione dei risultati di questo studio è ulteriormente complicata dalla somministrazione di laropirant solo al gruppo trattato con niacina. Infatti, anche se laropirant non sembra alterare il metabolismo lipidico, potenzia l'effetto del trombossano A2 e potrebbe compromettere la funzionalità endoteliale [49, 50]. In entrambi gli studi, al fine di migliorarne la tollerabilità, la niacina è stata utilizzata in formulazione a rilascio prolungato e ad una dose più bassa rispetto

a quella dei primi studi. Analizzando la variazione dei lipidi plasmatici, mediamente più marcata in passato rispetto a quanto riscontrato in AIM-HIGH e HPS2-THRIVE, l'aumento della tollerabilità potrebbe essere stato ottenuto a scapito dell'efficacia [22]. Infine, nonostante il disegno sperimentale tendesse ad ottenere due gruppi di trattamento con uguale concentrazione plasmatica di LDL-C, tale obiettivo non è stato raggiunto. Pertanto, il ruolo della niacina per la prevenzione del rischio cardiovascolare nell'era delle statine non è stato definitivamente chiarito dagli studi condotti finora.

Inibitori di CETP

Il primo inibitore di CETP che ha raggiunto uno sviluppo di fase clinica avanzato è stato torcetrapib [51]. L'aumento di HDL-C osservato è risultato essere maggiore del 70%, con effetto dose-dipendente e accompagnato da una riduzione dei livelli di LDL-C del 20% quando somministrato in monoterapia o in associazione con statina [52]. Tuttavia, lo sviluppo di torcetrapib è stato interrotto per gli eventi avversi osservati nello studio *Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events* (ILLUMINATE), poiché nel braccio trattato con torcetrapib e atorvastatina si è osservato un aumento della mortalità per tutte le cause del 58% rispetto al braccio trattato con la sola atorvastatina [53]. In parallelo, tre diversi studi di *imaging* non hanno dimostrato nessun beneficio nella somministrazione di torcetrapib sulla progressione dello spessore medio-intimale carotideo [54,55] o sull'arteriosclerosi coronarica [56]. Esclusa una compromissione della funzionalità delle HDL [57,58], sono stati evidenziati diversi effetti *off-target* di torcetrapib che hanno causato un aumento della pressione arteriosa in media di 5 mmHg [59], quali l'aumentata sintesi di cortisolo, aldosterone [60] ed endotelina [61].

Il successivo inibitore di CETP, dalcetrapib, è una molecola di più modesta potenza; infatti, aumenta i livelli di HDL-C fino al 30% senza effetti su LDL-C [62]. Lo sviluppo clinico di questo farmaco nell'era post-torcetrapib ha fornito rassicurazioni sulla mancanza di eventi avversi [63, 64]. Tuttavia, lo studio di outcome cardiovascolare in pazienti con recente sindrome coronarica acuta, Dal-OUTCOMES, è stato interrotto per futilità; non si sono, infatti, riscontrate evidenze di associazione tra i livelli di HDL-C nei pazienti trattati ed eventi cardiovascolari [65]. Analisi *post hoc* di farmacogenomica hanno però evidenziato una riduzione del 39% di eventi cardiovascolari e regressione dell'ateroma a livello carotideo in pazienti portatori del genotipo AA del gene ADCY9 sul cromosoma 16 [66]. Questa osservazione ha portato all'avvio di un nuovo studio di outcome cardiovascolare con dalcetrapib su pazienti ad alto rischio con il genotipo AA del gene ADCY9 [67].

Evacetrapib e anacetrapib sono inibitori potenti di CETP, con una capacità di aumentare i livelli di HDL-C in modo dose-dipendente fino al 125% e 138% e di abbassare i livelli di LDL-C del 25–30% e 30–40%, rispettivamente [68,69]. Nonostante le profonde alterazioni del profilo lipidico, l'aggiunta di evacetrapib alle statine non ha causato un beneficio clinico, con il trial di outcome cardiovascolare *Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes* (ACCELERATE) interrotto per futilità [70]. In questo caso, le analisi di farmacogenomica non hanno dimostrato una relazione tra il genotipo ADCY9 e il beneficio cardiovascolare [71]. Nello studio *Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid Modification* (REVEAL), l'aggiunta di anacetrapib ad atorvastatina ha ridotto gli eventi cardiovascolari del 9% in 4 anni [72], ma per la natura lipofila della molecola è stato osservato un considerevole accumulo del farmaco nel tessuto adiposo. Questo effetto, associato al modesto beneficio clinico osservato, ha frenato l'approvazione del farmaco da parte delle agenzie regolatorie.

Una recente meta-analisi di 11 studi randomizzati controllati ha esaminato gli effetti degli inibitori di CETP sugli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e sulla mortalità per tutte le cause, evidenziando una riduzione non significativa del rischio di infarto del miocardio non fatale (-7%) e di morte per cause cardiovascolari (-8%) [73]. Pertanto, nonostante le promesse iniziali, gli inibitori di CETP hanno mostrato benefici cardiovascolari insufficienti a supporto del loro impiego.

HDL sintetiche

Ad oggi, l'unica opzione terapeutica realmente mirata ad aumentare i livelli circolanti di HDL è l'infusione diretta delle lipoproteine stesse, un'idea testata per la prima volta nel 1990 nel coniglio, in cui l'infusione settimanale di HDL si è associata ad una regressione significativa delle placche [75]. Sono ad oggi in fase di sviluppo HDL sintetiche (sHDL) che determinano un rapido aumento del *pool* endogeno di HDL con lo scopo di potenziare la rimozione di colesterolo dalle placche aterosclerotiche. Per tale motivo, il loro utilizzo potenziale è la stabilizzazione delle placche nel paziente con evento acuto mediante un'infusione endovenosa settimanale per 4-5 settimane [75]. Gli studi con sHDL condotti finora hanno come outcome la riduzione percentuale o assoluta del volume di placca, misurato mediante ultrasonografia intravascolare (IVUS). Nel primo studio, l'infusione di ETC-216, una sHDL contenente la variante apoA-I^{Milano}, ha causato una maggiore riduzione del volume di placca rispetto al gruppo placebo [76]. Tale beneficio non è però stato confermato con altre due sHDL contenenti apoA-I: CSL-111 e CER-001 [77, 78]. Tuttavia, una seguente ri-analisi ha evidenziato una significativa regressione di placca nei pazienti con stenosi maggiori trattati con CER-001 [79]. Recentemente, l'effetto di CER-001 e MDCO-216 (una riformulazione di ETC-216) è stato testato in aggiunta alla terapia statinica. In entrambi i casi, l'infusione di sHDL non ha causato un incremento della regressione di placca rispetto al placebo [80, 81].

Conclusioni

Non è ad oggi chiaro quale approccio farmacologico mirato al sistema HDL possa dare benefici cardiovascolari, in assenza di dati numericamente convincenti su pazienti con trigliceridi alti e HDL basse, già trattati con statine.

Nonostante i dati epidemiologici a supporto, gli studi di intervento mirati ad aumentare il colesterolo HDL non hanno generato dati conclusivi in termini di prevenzione degli eventi cardiovascolari. In anni recenti è stata posta molta attenzione alla funzionalità delle HDL; pertanto, a fronte di un aumento di HDL-C, andrebbe verificato che la loro capacità ateroprotettiva sia preservata o ancor meglio aumentata. In secondo luogo, i farmaci oggi a disposizione non aumentano in modo specifico le HDL, ma modificano il metabolismo lipidico nel suo complesso, rendendo difficile l'interpretazione dei dati. In ultimo, oggi il beneficio in termini di outcome cardiovascolare deve essere valutato in aggiunta alle statine, ma in molti casi i pazienti selezionati non presentano un profilo lipidico che li rende particolarmente idonei all'uso dei farmaci testati; infatti, in molti studi la riduzione degli eventi cardiovascolari è stata evidenziata solo nel sottogruppo con trigliceridi elevati e HDL basse.

Bibliografia

- [1] Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. High-density lipoprotein quantity or quality for cardiovascular prevention? *Curr Pharm Des.* 2010; 16(13): 1494–1503.
- [2] Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(10): 1724–1731.
- [3] Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med.* 1951; 11: 480–485.
- [4] Castelli WP, Anderson K, Wilson WP, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol.* 1992;2(1-2):23–8.
- [5] Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Münster Heart Study (PROCAM): total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers. *Circulation.* 1997; 96(7): 2128–2136.
- [6] Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J.* 2017; 38(32): 2478–2486.
- [7] Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation.* 1989; 79: 8–15.
- [8] Sanossian N, Saver JL, Navab M, Ovbiagele B. High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment. *Stroke.* 2007; 38: 1104.
- [9] Shah PK, Amin J. Low high density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation.* 1992; 85: 1279.
- [10] Eichinger S, Pechenik NM, Hron G, et al. High-density lipoprotein and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Circulation.* 2007; 115: 1609.
- [11] Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet.* 2012; 380(9841): 572–580.
- [12] Johannsen TH, Frikke-Schmidt R, Schou J, et al. Genetic inhibition of CETP, ischemic vascular disease and mortality, and possible adverse effects. *JACC.* 2012; 60(20): 2041–2048.
- [13] Khetarpal SA, Schjoldager KT, Christoffersen C, et al. Loss of Function of GALNT2 Lowers High-Density Lipoproteins in Humans, Nonhuman Primates, and Rodents. *Cell Metab.* 2016; 24(2): 234–245.

- [14] Zanon P, Khetarpal SA, Larach DB. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*. 2016; 351(6278): 1166–1171.
- [15] Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010; 466(7307): 707–713.
- [16] Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013; 45(11):1274–1283.
- [17] Calabresi L, Gomaschi M, Simonelli S, et al. HDL and atherosclerosis: Insights from inherited HDL disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1851(1): 13–18.
- [18] Rosenson RS, Brewer HB Jr, Barter PJ, et al. HDL and atherosclerotic cardiovascular disease: genetic insights into complex biology. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15(1): 9–19.
- [19] Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014; 371(25): 2383–2393.
- [20] Soria-Flórido MT, Schröder H, Grau M, et al. High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020; 302: 36–42.
- [21] Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Optimal pharmacotherapy to combat the atherogenic lipid triad. *Current Opinion in Cardiology*. 2011; 26: 403.
- [22] Superko HR, Zhao XQ, Hodis HN, Guyton JR. Niacin and heart disease prevention: Engraving its tombstone is a mistake. *J Clin Lipidol*. 2017; 11: 1309.
- [23] Nomura A, Won HH, Khera AV, et al. Protein-Truncating Variants at the Cholesteryl Ester Transfer Protein Gene and Risk for Coronary Heart Disease. *Circ Res*. 2017; 121: 81.
- [24] Report of the Committee of Principal Investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. *Lancet*. 1984; 2(8403): 600–604.
- [25] Manninen V, Elo MO, Frick MH et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA*. 1988; 260: 641–651.
- [26] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, 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: 410–418.
- [27] Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285(12): 1585–1591.
- [28] Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease *Circulation*. 2000; 102: 21–27.
- [29] Keech A, Simes RJ, Barter P. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849–1861.
- [30] Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 493–498.
- [31] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563–1574.
- [32] Papademetriou V, Lovato L, Tsioufis C, et al. Effects of High Density Lipoprotein Raising Therapies on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, with or without Renal Impairment: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study. *Am J Nephrol*. 2017; 45: 136–145.
- [33] European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use: questions and answers on the review of medicines containing fibrates outcome of a procedure under article 31 of directive 2001/83/EC as amended. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Fibrates_31/WC500098373.pdf.
- [34] Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 1875–1884.
- [35] Loomba RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates—a pooled meta-analysis. *Am J Ther*. 2010; 17: e182–e188.
- [36] Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C, et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARMα) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential: A consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18: 71.
- [37] Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018; 206: 80–93.
- [38] Canner PL, Berge KG, Wenger NK et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8: 1245.
- [39] Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*. 1988; 223: 405.
- [40] Brown G, Albers JJ, Fisher LD. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1289.
- [41] Brown GB, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1583.
- [42] Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 95.
- [43] Duggal JK, Singh M, Attri N, et al. Effect of niacin therapy on cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010; 15: 158–166.
- [44] Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 210: 353–261.
- [45] The AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2255–2267.
- [46] Guyton JR, Slee AE, Anderson T, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 22: 1580.
- [47] HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014; 371: 203.

- [48] FDA Federal Register. 2016. Available at: https://www.federalregister.gov/articles/2016/04/18/2016-08887/abbvie-inc-et-al-withdrawal-of-approval-of-indications-related-to-the-coadministration-with-statins?utm_content=previous&utm_medium=PrevNext&utm_source=Article.
- [49] Song WL, Stubbe J, Ricciotti E, et al. Niacin and biosynthesis of PGD₂ by platelet COX-1 in mice and humans. *J Clin Invest*. 2012;122:1459.
- [50] Cioni G, Mannini L, Liotta AA, et al. Detrimental effects of niacin/laropirant on microvascular reactivity and red cell deformability in patients with elevated lipoprotein(a) levels. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 433.
- [51] Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(3): 490–497.
- [52] Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2004; 350(15): 1505–1515.
- [53] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007; 357(21): 2109–2122.
- [54] Bots ML, Visseren FL, Evans GW, et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2007; 370(9582): 153–160.
- [55] Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007; 356(16): 1620–1630.
- [56] Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007; 356(13): 1304–1316.
- [57] Yvan-Charvet L, Matsuura F, Wang N, et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(5): 1132–1138.
- [58] Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis: insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation*. 2008; 118(24): 2506–2514.
- [59] Hermann M, Ruschitzka FT. The hypertension peril: lessons from CETP inhibitors. *Curr Hypertens Rep*. 2009; 11(1): 76–80.
- [60] Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ, et al. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone. *Br J Pharmacol*. 2008; 154(7): 1465–1473.
- [61] Simic B, Hermann M, Shaw SG, et al. Torcetrapib impairs endothelial function in hypertension. *Eur Heart J*. 2012; 33(13): 1615–1624.
- [62] de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation*. 2002; 105(18): 2159–2165.
- [63] Luscher TF, Taddei S, Kaski JC, et al. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2012; 33(7): 857–865.
- [64] Fayad ZA, Mani V, Woodward M, et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2011; 378(9802): 1547–1559.
- [65] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 367(22): 2089–2099.
- [66] Tardif JC, Rheume E, Lemieux Perreault LP, et al. Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015; 8(2): 372–382.
- [67] Tardif JC, Dubé MP, Pfeffer MA, et al. Study design of Dal-GenE, a pharmacogenetic trial targeting reduction of cardiovascular events with dalcetrapib. *Am Heart J*. 2020; 222: 157–165.
- [68] Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 306(19): 2099–2109.
- [69] Bloomfield D, Carlson GL, Sapre A, et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *Am Heart J*. 2009; 157(2): 352–360 e2.
- [70] Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(20): 1933–1942.
- [71] Nissen SE, Pillai SG, Nicholls SJ, et al. ADCY9 genetic variants and cardiovascular outcomes with evacetrapib in patients with high-risk vascular disease: a nested case-control study. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(5): 401–408.
- [72] REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Chen F, Sammons E, et al. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL)-A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: Trial design, recruitment, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2017; 187: 182–190.
- [73] Taheri H, Filion KB, Windle SB, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology*. 2020; 145(4): 236–250.
- [74] Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest*. 1990; 85(4): 1234–1241.
- [75] Krause BR, Remaley AT. Reconstituted HDL for the acute treatment of acute coronary syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2013; 24: 480.
- [76] Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(17): 2292–2300.
- [77] Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297(15): 1675–1682.
- [78] Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, et al. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(46): 3277–3286.
- [79] Kataoka Y, Andrews J, Duong M, et al. Regression of coronary atherosclerosis with infusions of the high-density lipoprotein mimetic CER-001 in patients with more extensive plaque burden. *Cardiovasc Diag Ther*. 2017; 7: 252.
- [80] Nicholls SJ, Puri R, Ballantyne CM, et al. Effect of Infusion of High-Density Lipoprotein Mimetic Containing Recombinant Apolipoprotein A-I Milano on Coronary Disease in Patients With an Acute Coronary Syndrome in the MILANO-PILOT Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 806.
- [81] Nicholls SJ, Andrews J, Kastelein JJP, et al. Effect of Serial Infusions of CER-001, a Pre-β High-Density Lipoprotein Mimetic, on Coronary Atherosclerosis in Patients Following Acute Coronary Syndromes in the CER-001 Atherosclerosis Regression Acute Coronary Syndrome Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: 815.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

TREND GLOBALE NELLA FIDUCIA VERSO I VACCINI E BARRIERE AL LORO UTILIZZO

MAPPING GLOBAL TRENDS IN VACCINE CONFIDENCE AND INVESTIGATING BARRIERS TO VACCINE UPTAKE: A LARGE-SCALE RETROSPECTIVE TEMPORAL MODELLING STUDY

de Figueiredo A, Simas C, Karafillakis E, et al.
Lancet 2020; S0140-6736(20)31558-0

Introduzione

Accanto alle persistenti questioni di accesso ai servizi sanitari, la perdita di fiducia nei vaccini ha impattato sui programmi di immunizzazione in tutto il mondo, contribuendo alla stagnazione o alla diminuzione dei tassi di immunizzazione e alle conseguenti ondate di malattie a prevenzione vaccinale come il morbillo. In questo contesto, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2019 ha definito l'esitazione vaccinale come una delle 10 minacce alla salute globale, insieme al cambiamento climatico. Tra una molteplicità di fattori che influenzano le decisioni sui vaccini, il riconoscimento dell'importanza, della sicurezza e dell'efficacia dei vaccini, insieme alla compatibilità della vaccinazione con le credenze religiose, sono stati identificati quali elementi chiave nel determinare la fiducia del pubblico. Queste evidenze hanno portato nel 2015 allo sviluppo di uno strumento di indagine (*Vaccine Confidence Index*, VCI) per misurare le percezioni individuali riguardo i fattori sopra identificati. Il questionario VCI ha l'obiettivo primario di misurare la fiducia in più Paesi nel mondo consentendo così una pronta integrazione tra le indagini globali esistenti, pur essendo minimale.

In questo studio retrospettivo su ampia scala, sono stati esplorati i trend globali della fiducia nei confronti dei vaccini tra il 2015 e il 2019. Dati pubblicati in precedenza, riguardanti quasi 250.000 risposte individuali al sondaggio, sono stati combinati con 50.000 interviste aggiuntive del 2019. La presente analisi mirava infatti a fornire stime pluriennali a livello globale sulla fiducia nei vaccini in 149 Paesi, esplorandone i trend temporali e i determinanti globali della copertura vaccinale, compresi quelli socioeconomici e individuando le fonti di fiducia.

Metodi

Sono stati utilizzati i dati di 290 indagini effettuate tra settembre 2015 e dicembre 2019 in 149 paesi, per un totale di 284.381 individui intervistati. Sono state stimate le percezioni del pubblico sulla sicurezza, l'importanza e l'efficacia dei vaccini. Sono state determinate

le associazioni tra l'assunzione del vaccino e un'ampia gamma di presunti fattori che possono influenzare la copertura vaccinale, tra cui la fiducia nel vaccino stesso e le fonti di questa fiducia, ma anche lo status socioeconomico del soggetto.

Risultati

Tra novembre 2015 e dicembre 2019, è stato stimato che la fiducia nei vaccini sia diminuita per tutti e tre gli elementi caratterizzanti (sicurezza, l'importanza e l'efficacia dei vaccini) in Indonesia, Filippine, Pakistan e Corea del Sud, e per due elementi in Afghanistan e Vietnam. D'altra parte, nello stesso periodo la fiducia nei vaccini è aumentata per tutti e tre gli elementi in Francia, India, Messico, Polonia, Romania e Thailandia. Tra il 2018 e la fine del 2019, riduzioni nella percentuale di intervistati che concordano sul fatto che i vaccini sono sicuri sono state rilevate in Polonia, mentre è stato registrato un aumento in Finlandia, Francia, Irlanda, Italia e Regno Unito. Nelle Filippine, la fiducia nei vaccini era crollata tra il 2015 e il 2018, a causa dei timori ben documentati intorno al vaccino Dengvaxia nel 2017; tale percezione sembrava aver influito anche sulle coperture vaccinali di routine raccomandate dal programma nazionale di immunizzazione. Tuttavia, dall'inizio del 2018, la fiducia nell'importanza dei vaccini ha fatto notevoli progressi, con aumenti meno sostanziali nella percezione della loro sicurezza e dell'efficacia. Questo pattern non è limitato alle Filippine: ci sono stati aumenti rilevanti nella percentuale di intervistati che hanno percepito i vaccini come importanti rispetto a quelli sicuri o efficaci nella maggior parte dei Paesi della regione europea.

Nel complesso, i determinanti più coerentemente associati ad un aumentato tasso di vaccinazioni sono stati l'alta fiducia nei vaccini (66 Paesi); la fiducia negli operatori sanitari più che nella famiglia, amici o altre fonti non mediche per la consulenza medica e sanitaria (43 Paesi); i livelli più alti di educazione scientifica (35 Paesi); il sesso, con le donne che hanno più probabilità degli uomini di segnalare di aver vaccinato il proprio figlio (41 Paesi); l'età, con le fasce più giovani associate ad un aumento delle possibilità delle coperture vaccinali (43 Paesi); un comportamento di intensa ricerca di informazioni (18 Paesi). L'associazione con reddito e religione era meno diffusamente riportata; tuttavia, quando è stata evidenziata una correlazione con la religione, erano i gruppi religiosi minoritari (o quelli che si sono rifiutati di fornire il loro credo religioso) ad essere associati con una minore copertura vaccinale.

I Paesi con percentuali più alte di intervistati che concordavano fortemente sul fatto che i vaccini sono sicuri, importanti ed efficaci hanno avuto percentuali più alte

di intervistati che hanno dichiarato di aver fatto vaccinare i propri figli. Queste associazioni erano piccole ma significative.

Discussione

Sebbene la fiducia nei confronti dei vaccini sia rimasta bassa in tutta Europa rispetto ad altri continenti, ci sono segnali che stia aumentando per gran parte dei Paesi europei, compresa la Francia, dove è stata costantemente bassa dal 2015. È aumentata complessivamente in Polonia tra il 2015 e il 2019, anche se è stata registrata una recente flessione tra la fine del 2018 e la fine del 2019, riflettendo l'impatto sempre più importante di un movimento locale altamente organizzato contro le vaccinazioni.

Tra il 2015 e il 2018, la fiducia nei vaccini è crollata nelle Filippine e in Indonesia. Nel 2017, il produttore di vaccini Sanofi aveva annunciato che il loro nuovo vaccino contro la dengue, Dengvaxia, comportava un rischio per gli individui che non erano stati precedentemente esposti al virus, suscitando indignazione e panico in tutta la popolazione, dove quasi 850.000 bambini avevano ricevuto questo vaccino l'anno precedente. Ciò ha comportato un calo significativo di fiducia nell'importanza, nella sicurezza e nell'efficacia del vaccino. Successivamente è stato rilevato un aumento della fiducia in tutto il Paese - anche se non ai livelli del 2015.

Il Giappone si è classificato tra i Paesi nel mondo con la più bassa fiducia nei vaccini: questo potrebbe essere legato ai timori per la sicurezza del vaccino contro il papillomavirus umano (HPV) e a seguito della decisione del Ministero della Salute, del Lavoro e del Welfare giapponese nel giugno 2013 di sospendere la raccomandazione proattiva per questa vaccinazione. Come risultato di un allarme sulla sicurezza del vaccino, la copertura vaccinale contro l'HPV è diminuita dal 68,4-74,0% nella coorte delle nascite del 1994-98 allo 0,6 % nella coorte delle nascite del 2000. La notizia della sospensione della raccomandazione proattiva del vaccino HPV da parte del Giappone è stata diffusa in tutto il mondo attraverso i media online, ricevendo il plauso dei gruppi no-vax ma non della comunità scientifica globale. Il modo in cui l'allerta con questo vaccino è stata approssiata dai funzionari sanitari, così come un'epidemia di rosolia in corso in Giappone, indicano che il programma di vaccinazione giapponese continua ad avere problemi che necessitano delle soluzioni.

L'Indonesia ha assistito a un forte calo di fiducia tra il 2015 e il 2019, in parte innescato da leader musulmani che hanno messo in dubbio la sicurezza del vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (MMR), e recentemente hanno emesso una "fatwa", cioè una sentenza religiosa, che afferma che il vaccino era "haram" (proibito) perché conteneva ingredienti derivati dai maiali e quindi non accettabili per i musulmani. Anche i guaritori locali che promuovono alternative naturali ai vaccini hanno contribuito a far calare la fiducia nei vaccini.

I risultati di questa indagine possono definire la neces-

sità di ulteriori ricerche per esplorare perché certi Paesi possono sperimentare improvvisi aumenti o cali nella fiducia. Sono state approfondite le valutazioni in Paesi con diminuzioni marcate nella percentuale di soggetti che riportavano di essere fortemente d'accordo sulla sicurezza dei vaccini e Paesi con aumenti significativi nei soggetti in completo disaccordo sulla sicurezza dei vaccini. Questi Paesi sono potenziali candidati per indagini di follow-up specifiche per comprendere i precisi determinanti della fiducia e la correlazione tra questa e le coperture vaccinali. In Corea del Sud e in Malesia, la mobilitazione online contro i vaccini è stata identificata come una barriera fondamentale per la vaccinazione. Internet è la principale fonte di informazioni sulle vaccinazioni in Malesia, dove la disinformazione è stata identificata come un fattore che influenza la riluttanza a vaccinarsi. In Corea del Sud, una comunità online chiamata ANAKI (abbreviazione coreana di "crescere i bambini senza farmaci") si è fortemente schierata contro la vaccinazione infantile. Studi futuri in entrambi i Paesi dovrebbero indagare ulteriormente questa tendenza e proporre strategie di mitigazione di questo problema. In Georgia, si è scoperto che le preoccupazioni infondate sulla sicurezza dei vaccini, amplificate dai media, hanno influenzato profondamente una campagna nazionale di vaccini MMR nel 2008. I risultati di questo studio sulla bassa fiducia nei vaccini in Georgia potrebbero suggerire che le preoccupazioni sulla sicurezza dei vaccini sono di nuovo in aumento.

I fattori determinanti delle coperture vaccinali in tutto il mondo mostrano una forte coerenza, con l'essere maschi o avere meno anni di istruzione associati a una diminuzione delle possibilità di vaccinazione. I comportamenti positivi di ricerca di informazioni e la fiducia negli operatori sanitari più che in altre fonti per la consulenza medica e sanitaria, erano associati ad un aumento delle possibilità di copertura. I sentimenti che seminano dubbio e diffidenza e la diffusione virale della disinformazione contribuiscono a creare una condizione di incertezza. Alcune figure hanno volutamente polarizzato i dibattiti sui vaccini, sfruttando i dubbi del pubblico e le debolezze del sistema per scopi politici, mentre la diminuzione della fiducia del vaccino in altri contesti potrebbe essere influenzata da un ambiente più ampio di sfiducia nelle autorità governative e scientifiche. I risultati del calo di fiducia in Afghanistan, Azerbaigian, Pakistan e Nigeria rispecchiano le tendenze di instabilità politica e di estremismo religioso in questi contesti. Negli ultimi anni in Pakistan e in Nigeria sono circolate nuove ondate di disinformazione sul vaccino antipolio che hanno portato a un recente aumento dei casi di poliovirus in entrambi i Paesi. Ulteriori ricerche dovrebbero indagare il legame tra polarizzazione politica, estremismo religioso, populismo e credenze sulla vaccinazione.

Avere una metrica comune di fiducia e una base di riferimento per il confronto è cruciale per comprendere questi trend mutevoli nel tempo, che possono servire come sistema di allarme precoce per sollecitare gli interventi ne-

cessari al fine di evitare cali di fiducia e di accettazione dei vaccini. Nel contesto di epidemie di malattie nuove ed emergenti, come la pandemia COVID-19, questo tipo di valutazioni fornisce i valori basali dei livelli di fiducia per determinare il cambiamento in tempi di minacce sanitarie in evoluzione e per aiutare a identificare dove è necessario costruire più fiducia al fine di ottimizzare la copertura di nuovi vaccini salvavita.

SICUREZZA CARDIOVASCOLARE DI FARMACI POTENZIALI PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19

CARDIOVASCULAR SAFETY OF POTENTIAL DRUGS FOR THE TREATMENT OF CORONAVIRUS DISEASE 2019

Aggarwal G, Henry BM, Aggarwal S, et al.
Am J Cardiol. 2020 Aug 1;128:147-150

Introduzione

L'attuale epidemia causata da coronavirus 2019 (COVID-19) è stata dichiarata pandemia globale. Si tratta di una sindrome da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) che porta a severo distress respiratorio acuto e ha finora colpito >1,5 milioni di persone con >500.000 casi solo negli Stati Uniti. I medici e gli scienziati stanno lavorando instancabilmente per trovare un potenziale farmaco o vaccino per il suo trattamento.

È stato osservato un aumento della gravità della malattia e della mortalità nei soggetti affetti da malattie cardiovascolari che sviluppano COVID-19. Inoltre, è stato riportato anche un livello di potassio ridotto in pazienti con COVID-19, che può causare alterazioni elettrocardiografiche, come un intervallo QT prolungato e può aumentare il rischio di reazioni avverse a farmaci per il trattamento della sindrome. Pertanto, è della massima importanza comprendere i rischi cardiovascolari correlati a potenziali eventi avversi dei trattamenti farmacologici adottati per il COVID-19. Numerosi farmaci sono attualmente in fase di valutazione, tra cui cloroquina/idrossicloroquina da soli o in combinazione con azitromicina, remdesivir, lopinavir/ritonavir e interferone alfa-2b.

Questo articolo esamina i potenziali rischi cardiovascolari associati a questi farmaci.

Cloroquina/idrossicloroquina

Cloroquina/idrossicloroquina (CQ/HCQ) sono farmaci chinolinici ampiamente utilizzati nel trattamento della malaria, dell'artrite reumatoide e del lupus eritematoso discoidale o sistemico. Essi hanno dimostrato una potenziale cardiotossicità dovuta a una indotta disfunzione lisosomiale e all'accumulo di glicogeno e fosfolipidi.

Gli effetti cardiotossici di CQ/HCQ sembrano essere correlati alla dose cumulativa. È stato dimostrato che dosi cumulative elevate di CQ/HCQ sono associate a blocchi atrioventricolari e arresto cardiaco. La sindrome del seno malato e il prolungamento dell'intervallo QT sono stati riportati anche con alti dosaggi. In alcuni di questi casi, è stato riscontrato un intervallo QT basale leggermente prolungato e quindi i pazienti interessati devono essere attentamente monitorati per prevenire il rischio di aritmie ventricolari. Dato che l'ipopotassiemia provoca un prolungamento dell'intervallo QTc, bassi livelli di potassio nei pazienti con sindrome grave di COVID-19 possono esacerbare ulteriormente il potenziale aritmogeno causato dall'uso di CQ/HCQ.

In pazienti esposti a dosi cumulative elevate di CQ/HCQ

sono state riportate anche anomalie ecocardiografiche. In una revisione sistematica, gli autori hanno osservato che i pazienti con complicanze cardiache attribuite alla combinazione di farmaci erano principalmente donne (65%) e avevano un'età media di 56 anni. I disturbi della conduzione cardiaca rappresentavano quasi l'85% delle complicanze cardiache riportate. Altre tossicità rilevate includevano ipertrofia ventricolare sinistra (22%), insufficienza cardiaca (27%), disfunzione valvolare (7%) e ipertensione polmonare (4%). Dopo la sospensione del farmaco, in meno della metà dei pazienti si è verificato un recupero completo della funzione cardiaca. In letteratura sono anche descritti danni irreversibili, inclusa la morte e la necessità di pacemaker e trapianto di cuore. Uno studio randomizzato recente di piccole dimensioni ha mostrato effetti benefici del trattamento con HCQ sul tempo di recupero clinico e sulla risoluzione della polmonite. Per i pazienti con COVID-19, CQ/HCQ sono raccomandati per un ciclo di 10-14 giorni. La dose cumulativa per questa durata può non essere elevata, ma il tempo di recupero prolungato e l'incertezza sulla durata ottimale del trattamento potrebbero potenzialmente portare a cardiotossicità. Inoltre, gli effetti cardiotossici possono verificarsi anche con dosi cumulative basse.

Azitromicina

Azitromicina è un antibiotico macrolide semisintetico ed è quello più comunemente prescritto negli Stati Uniti. È stato postulato come una possibile cura per il COVID-19 in combinazione con CQ/HCQ.

Inizialmente ritenuto privo di effetti cardiotossici, in seguito si è scoperto che può causare un prolungamento dell'intervallo QT e un rischio più elevato di morbidità e mortalità cardiovascolare. Diversi studi hanno dimostrato il rischio di prolungamento dell'intervallo QT e di tachicardia ventricolare.

Il suo utilizzo è stato anche collegato al rischio di fibrillazione atriale e arresto cardiaco. In un ampio studio caso-controllo multinazionale, l'uso di azitromicina è risultato associato a un aumentato rischio di tachicardia ventricolare (*odds ratio* aggiustato [aOR] 1,97; IC al 95% 1,35-2,86). Tuttavia, altri studi non hanno rivelato risultati simili. In un'ampia coorte canadese, l'uso di azitromicina non era associato al rischio di aritmia ventricolare (rischio relativo [RR] 1,06; 0,83 a 1,36). Il meccanismo mediante il quale azitromicina provocherebbe aritmie è ancora oggetto di studio. È stato ipotizzato che il prolungamento dell'intervallo QT e le aritmie ventricolari siano dovute all'aumento della corrente di Na⁺ e all'inibizione del flusso verso l'esterno di ioni K⁺ dai miociti ventricolari.

L'intervallo QT di solito ritorna al valore basale una volta che il farmaco viene sospeso. Tuttavia, questo potrebbe essere clinicamente significativo soprattutto se assunto per periodi prolungati o in quei pazienti che assumono altri farmaci che prolungano il QT. Tenendo conto della letteratura pubblicata, nel 2013 FDA ha rilasciato una dichiarazione in cui metteva in guardia contro l'uso di

azitromicina in pazienti con malattie cardiovascolari sottostanti a causa del rischio di aritmie fatali. Ancora una volta, come discusso in precedenza, l'ipopotassiemia osservata nei pazienti COVID-19 può prolungare ulteriormente l'intervallo QT e causare aritmie ventricolari.

Sono stati effettuati svariati studi per valutare il rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause con l'uso di azitromicina. In un ampio studio di coorte, è stato osservato che un ciclo di 5 giorni di azitromicina era associato a un rischio significativamente più elevato di morte cardiovascolare (*hazard ratio* [HR] 2,88; 1,79-4,63; $p < 0,001$) e di morte per tutte le cause (HR 1,85; 1,25-2,75; $p = 0,002$) rispetto ai pazienti non esposti ad antibiotici. Tuttavia, altri studi non hanno trovato alcuna associazione tra l'utilizzo di azitromicina e l'aumentata incidenza di malattie cardiovascolari o mortalità. In un ampio studio osservazionale, gli autori hanno riscontrato un aumento del rischio di decesso cardiovascolare in soggetti trattati con azitromicina rispetto ai non utilizzatori di antibiotici (HR 2,85; 1,13-7,24). Tuttavia, non è stata trovata alcuna differenza tra azitromicina e penicillina V (HR 0,93; 0,56-1,55). Gli autori hanno concluso che l'eccessiva mortalità nei pazienti trattati con azitromicina rispetto a quelli che non assumevano antibiotici era molto probabilmente dovuta al rischio di mortalità dell'infezione sottostante. Un risultato interessante di alcuni studi è stata una tendenza verso una mortalità più elevata nei primi 5 giorni di utilizzo del farmaco rispetto ad altri antibiotici, ma con nessuna differenza a partire dal giorno 6.

Un'ampia metanalisi di 33 studi ha rilevato che l'uso di azitromicina è associato a un rischio più elevato di morte cardiovascolare, ma non di morte per tutte le cause. In questa metanalisi, gli autori hanno anche riscontrato un rischio più elevato di aritmie ventricolari e morte improvvisa (RR 3,40; 1,68-6,90) con azitromicina.

Visti i risultati di questi studi, è importante che i medici prestino attenzione nei pazienti anziani, con malattia cardiovascolare sottostante, che assumono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT e con insufficienza renale. È raccomandata l'esecuzione di un ECG prima di iniziare il trattamento con HCQ o azitromicina in tutti i pazienti e quindi un monitoraggio seriale dell'intervallo QT nei pazienti a rischio di torsione di punta.

Remdesivir

Remdesivir è un farmaco antivirale della classe degli analoghi nucleotidici, nello specifico un profarmaco che una volta attivato inibisce la sintesi dell'RNA virale e che è stato studiato per la prima volta nel trattamento dell'ebolavirus.

I dati sulla potenziale efficacia e sui rischi di questo farmaco sono ancora scarsi. L'unico studio che ha valutato gli effetti di remdesivir nell'uomo ha randomizzato 681 pazienti con ebolavirus in 4 diversi bracci di trattamento, in uno dei quali 175 soggetti hanno ricevuto il farmaco. Solo un paziente trattato con remdesivir ha mostrato ipotensione e successivamente è deceduto a causa di

arresto cardiaco. Tuttavia, gli autori non hanno potuto escludere che la morte in questo paziente fosse correlata alla patologia virale sottostante. Se questo farmaco mostrasse efficacia terapeutica nel trattamento del COVID-19, sarebbe necessaria una sorveglianza continua per studiarne i potenziali effetti avversi cardiovascolari.

Lopinavir-ritonavir

Lopinavir/ritonavir sono inibitori della proteasi usati frequentemente nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Questa combinazione è stata studiata per il trattamento della SARS e della MERS. Tuttavia, un confronto randomizzato tra questa combinazione e la cura standard non ha mostrato differenze nella mortalità dei pazienti con grave malattia da COVID-19, sebbene vi fosse una tendenza verso una riduzione del tempo mediano al miglioramento clinico. In questo studio, solo un paziente nel gruppo di trattamento lopinavir/ritonavir ha mostrato un prolungamento dell'intervallo QT. Tuttavia, il principale rischio cardiaco associato all'uso di lopinavir/ritonavir è la progressione dell'aterosclerosi. Con questo trattamento è stato riportato un aumento dei livelli plasmatici di colesterolo totale e LDL, un aumento del rapporto tra colesterolo totale e HDL e una diminuzione dei livelli di HDL. Sono stati anche segnalati anche difetti della conduzione cardiaca. Con l'utilizzo di questa combinazione di antivirali sono stati documentati arresto sinusale, blocchi atrioventricolari di primo e secondo grado.

Interferone alfa

L'interferone pegilato alfa è stato studiato anche per il trattamento della SARS e della MERS. Tuttavia, in studi pregressi è stato collegato a effetti cardiovascolari avversi. In uno studio su 295 pazienti trattati con interferone alfa per l'epatite C, sono state osservate complicanze cardiache in 6 pazienti durante la terapia e in altri 4 entro un anno dalla fine del trattamento. In questo studio 4 pazienti hanno presentato aritmie, 4 hanno avuto un'ischemia cardiaca e 2 pazienti hanno sviluppato una cardiomiopatia. L'aumento dei livelli del fattore di necrosi tumorale alfa durante la terapia con interferone alfa potrebbe essere il meccanismo sottostante che media i suoi effetti cardiotossici, sebbene questo stesso meccanismo possa essere utile nell'inibire la replicazione virale nei pazienti con COVID-19. È stato segnalato versamento pericardico con l'uso di interferone alfa.

Altre terapie potenziali

Altre terapie studiate per il trattamento del COVID-19 sono favipiravir e la vitamina C ad alto dosaggio. I dati sui potenziali rischi cardiovascolari con questi farmaci sono scarsi.

È stato riportato un caso di lieve prolungamento dell'intervallo QT in un giovane paziente trattato con favipiravir per ebolavirus. Una dose elevata di vitamina C è associata a una mortalità cardiovascolare maggiore nei pazienti con diabete.

Sono attualmente in fase di valutazione per il trattamento del COVID-19 anticorpi monoclonali umani che inibiscono la via dell'interleuchina-6 (IL-6) mediante legame e blocco del recettore dell'IL-6. È stato dimostrato che essi causano aumenti dei livelli di colesterolo totale e LDL. È in corso uno studio di fase 3 per la valutazione del trattamento con colchicina nei pazienti con COVID-19 che prevede di arruolare complessivamente 6000 partecipanti; la colchicina non è stata correlata a effetti cardiovascolari avversi, ma potrebbe peggiorare il sanguinamento. Infine, anche gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) e i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) sono in fase di studio per il trattamento del COVID-19. SAR-CoV-2 può interagire direttamente con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, con il virus che utilizza l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) come recettore ospite sui pneumociti di tipo II. Di conseguenza, è stato proposto un collegamento tra il COVID e gli ACEI/ARB. Tuttavia, ci sono poche evidenze convincenti che suggeriscano la sospensione della terapia con questi farmaci e gli ARB sono attualmente in fase di studio clinico come trattamento per la sindrome respiratoria grave da COVID-19.

Conclusioni

COVID-19 è una pandemia con un elevato carico di morbilità e mortalità. I pazienti che hanno una malattia cardiovascolare sottostante o quelli che sviluppano una disfunzione cardiaca durante l'infezione da COVID-19 sono a maggior rischio di mortalità. Vari farmaci attualmente in fase di studio per il trattamento del nuovo coronavirus sono noti per essere associati a effetti cardiotossici. Infatti, dosi cumulative di idrossiclorochina, cloroquina, azitromicina, remdesivir, interferone alfa e lopinavir/ritonavir possono determinare tossicità, difetti di conduzione cardiaca, prolungamento dell'intervallo QTc, cardiomiopatia e cardiopatia ischemica. È necessario prestare attenzione e condurre un attento monitoraggio quando si prescrivono queste terapie a pazienti già a rischio di malattie cardiache.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2018-2019

ANALISI FARMACOLOGICA DELLE INTERAZIONI TRA TERAPIE ANTIRETROVIRALI E INTEGRATORI ALIMENTARI

Pharmacological analysis of interactions between antiretroviral therapies and dietary supplements

Isabella Bronzino¹, Dario Cattaneo^{2,3}, Cristina Gervasoni^{3,4}, Sonia Radice¹

¹Progetto di stage svolto presso ¹Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco, Università degli Studi di Milano

²U.O. Farmacologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

³Servizio di Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP), ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

⁴IIIa Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

Keywords

Antiretroviral drugs,
drug-drug interaction,
Complementary Alternative
Medicine

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 conducted at the GAP clinic of ASST Fatebenefratelli-Sacco belonging to the Department of Infectious Diseases, consulting an internal database of the clinic to evaluate the number of patients who were taking concomitant CAM treatment and showed detectable viral load.

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 conducted at the O.U. of Clinical Pharmacology it was possible to evaluate that this problem was due to the interaction between food supplements taken by the patient 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 view of the facts, 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, taken by the patient in order to prevent unexpected failures of antiretroviral therapy from appearing.

Introduzione

Virus dell'immunodeficienza umana

HIV (*Human immunodeficiency virus*) è un virus a RNA che appartiene alla famiglia dei retrovirus, dotato di un meccanismo replicativo unico dovuto all'enzima *trascrittasi inversa*. I retrovirus sono in grado di trasformare il proprio patrimonio genetico a RNA

in un doppio filamento di DNA che si inserisce nel DNA della cellula ospite avviando il processo di replicazione di nuove particelle virali. Le cellule bersaglio di HIV sono i linfociti T di tipo CD4, fondamentali nella risposta adattativa contro svariati tipi di agenti patogeni e oncogeni. L'infezione da HIV provoca un indebolimento progressivo del sistema immunitario, aumentando il rischio di tumori e infezioni da parte di svariati patogeni. Dopo il contatto con HIV, il sistema immunitario inizia a produrre anticorpi diretti specificamente contro il virus e rilevabili nel sangue. La comparsa degli anticorpi non è immediata e il tempo che intercorre tra il contagio e la positività al test HIV, detto "periodo finestra", può variare da poche settimane fino a tre mesi; durante questo periodo, nonostante la sieronegatività, l'infezione è trasmissibile ad altri soggetti. In questo periodo, l'infezione può essere asintomatica ma talvolta si manifesta con sintomi variabili (infezione acuta). Se non trattata, l'infezione da HIV nella maggior parte dei casi diventa clinicamente conclamata a causa dell'insorgenza di una o più patologie sentinella, che sono diagnostiche dell'AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*). Molte di queste sono infezioni opportunistiche provocate da agenti patogeni che normalmente non infettano le persone con un sistema immunitario non compromesso tra cui la pneumocistosi, la toxoplasmosi cerebrale, la tubercolosi polmonare o extra-polmonare, l'infezione da citomegalovirus e l'esofagite da candida. Tra le malattie diagnostiche di AIDS vi sono anche diversi tipi di tumori, tra cui il linfoma non Hodgkin, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma del collo dell'utero. HIV si può trasmettere solo attraverso lo scambio di fluidi biologici quali:

- sangue e suoi derivati
- sperma e secrezioni vaginali
- latte materno.

L'infezione si verifica quando il virus, contenuto in uno di questi liquidi biologici, riesce ad entrare in contatto con i fluidi biologici di un'altra persona, o tramite rapporti sessuali non protetti o utilizzo di siringhe non sterili. È possibile anche la trasmissione materno fetale o tramite trasfusioni di sangue infetto. La possibilità di trasmettere l'infezione da HIV dipende dal tipo di comportamento messo in atto (i rapporti anali sono più a rischio di trasmissione virale di quelli vaginali), e anche dalla quantità di virus presente nel sangue o nelle secrezioni genitali.

I progressi della ricerca scientifica che hanno portato alla introduzione nella pratica clinica della terapia antiretrovirale a elevata attività (HAART) hanno reso possibile alle persone con infezione da HIV di avere una sempre migliore qualità di vita, grazie anche al minor impatto sull'organismo ed ai minori effetti collaterali delle terapie farmacologiche, oltre a una sopravvivenza sovrapponibile a quella della popolazione generale. Inoltre, quando la carica virale (cioè la quantità di virus presente nel sangue) è persistentemente mantenuta a livelli non misurabili dalla terapia antiretrovirale, è nulla la possibilità di trasmettere l'infezione ad altre persone; in questo caso si parla di *Non rilevabile = Non trasmissibile*.

Terapia farmacologica

Le conoscenze sulla patogenesi dell'infezione da HIV e sui meccanismi alla base dello sviluppo delle resistenze indicano che, una volta presa la decisione di iniziare il trattamento, l'uso corretto di combinazioni di farmaci antiretrovirali, in grado di ridurre in modo massimale la carica virale plasmatica, rappresenta il sistema più efficace per ridurre la probabilità di selezionare ceppi resistenti e di andare incontro a fallimento virologico. La soppressione massimale della replicazione virale (fino a livelli plasmatici di HIV-RNA non più misurabili con i metodi attualmente a disposizione) costituisce l'obiettivo primario e ideale dell'intervento terapeutico. Esso va perseguito non solo per ridurre il rischio di progressione dell'infezione (risultato forse raggiungibile anche attraverso una parziale riduzione della carica virale), ma soprattutto per ridurre la possibilità di fallimento terapeutico indotto dall'emergenza di ceppi resistenti, oltre che la possibilità di trasmettere l'infezione. Questo obiettivo può essere realizzato nella maggior parte (in Italia in più del 90%) delle persone con infezione attraverso l'impiego di diverse possibili combinazioni di farmaci antiretrovirali. In **Tabella 1** sono riportati i principali farmaci antiretrovirali attualmente disponibili in Italia.

Tabella 1 Farmaci antiretrovirali disponibili in Italia.

Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)	Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)	Inibitori della proteasi (PI)	Inibitori dell' integrasi (INI)
Abacavir	Efavirenz	Atazanavir con o senza ritonavir	Raltegravir
Emtricitabina	Nevirapina	Darunavir/ritonavir	Elvitegravir/cobicistat
Lamivudina	Rilpivirina	Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir
Tenofovir	Etravirina	Fosamprenavir con o senza ritonavir	Bictegravir
Zidovudina	Doravirina		

La gestione dell'infezione da HIV ha subito nel tempo numerosi cambiamenti soprattutto perché la possibilità di trattare si è ampliata grazie alla disponibilità sempre maggiore di un numero di farmaci e strategie terapeutiche (generalmente 2 NRTI + 1 NNRTI o 1 PI o 1 INI) la cui efficacia e tollerabilità hanno fatto sì che l'infezione da patologia acuta e quasi sempre mortale negli anni '80 si sia trasformata oggi in patologia cronica consentendo uno dei maggiori successi della medicina contemporanea. La disponibilità di una classe di farmaci come gli INI, il cui profilo in termini di potenza, sicurezza, tollerabilità a breve e lungo termine e comodità di assunzione li ha configurati come effettivi driver degli schemi di trattamento sui quali basarsi per costruire gli schemi di associazione con altri farmaci antiretrovirali, ha notevolmente contribuito al raggiungimento di questo successo. Questa classe viene ormai utilizzata sempre più spesso, come da indicazioni delle Linee Guida nazionali e internazionali, sia nei pazienti *naïve* sia nello scenario delle ottimizzazioni in pazienti con HIV-RNA stabilmente non quantificabile. Le terapie antiretrovirali attualmente disponibili, seppure estremamente efficaci, non consentono però di ottenere l'eradicazione dell'infezione. Il trattamento deve, quindi, essere continuato a tempo indefinito e nel corso degli anni è possibile che insorgano problemi di tossicità; inoltre, è possibile/probabile che nel corso degli anni si renda necessario introdurre terapie concomitanti per comorbidità (con conseguente maggior rischio di interazioni farmacologiche) e che si renda necessario modificare la terapia con NRTI o PI per prevenire danni d'organo o anche solo per evitare che i farmaci antiretrovirali aggiungano danno alle inevitabili conseguenze dell'invecchiamento.

Nelle strategie antiretrovirali a lungo termine è importante distinguere tra diverse fasi di trattamento (induzione/mantenimento/ottimizzazione) in cui la gestione del paziente comporta considerazioni e obiettivi diversificati. Nelle fasi di induzione/mantenimento gli obiettivi del trattamento sono la riduzione della carica virale in tempi brevi e il recupero della funzionalità del sistema immune. Nel lungo termine, invece, può essere necessario operare una strategia di ottimizzazione della terapia, con un passaggio da 3 a 2 farmaci, finalizzata a minimizzare gli effetti collaterali, migliorare la qualità di vita dei pazienti e l'aderenza attraverso schemi terapeutici più semplici.

Le combinazioni per le quali si dispongono dati controllati e di più frequente impiego nella pratica clinica sono le seguenti:

- un inibitore della proteasi (PI) (ritonavir) + 2 analoghi nucleosidici (NRTI)
- un inibitore non nucleosidico (NNRTI) + 2 analoghi nucleosidici (NRTI)
- tre analoghi nucleosidici (NRTI).

I regimi contenenti gli inibitori della proteasi godono della dimostrata efficacia clinica e della durata d'azione a lungo termine anche in pazienti con AIDS, essi possiedono anche un'alta barriera genetica all'insorgenza di resistenze, in quanto la resistenza fenotipica a questi farmaci compare solo se più mutazioni sono presenti nel genoma virale. I PI presentano inoltre importanti interazioni farmacologiche con farmaci di largo impiego. D'altra parte, questi regimi possiedono alcuni importanti svantaggi, tra cui, soprattutto, la complessità posologica, i problemi di resistenza crociata e la tossicità a lungo termine. L'impiego, in associazione con altri PI (con dosaggi aggiustati), di piccole dosi di ritonavir (da 100 a 400 mg, a seconda delle diverse associazioni) permette di migliorarne significativamente le caratteristiche farmacocinetiche.

TOSSICITÀ DEI FARMACI ANTIRETROVIRALI

La tossicità a breve, medio e lungo termine, dei farmaci antiretrovirali attualmente disponibili sta diventando un problema centrale. Per ogni farmaco utilizzato o per le diverse classi farmacologiche vengono continuamente segnalati e descritti nuovi effetti collaterali e nuove tossicità specifiche. Nella **Tabella 2** sono riassunti gli eventi avversi più gravi e comuni.

Tabella 2 Quadro riassuntivo degli effetti indesiderati più rilevanti dei farmaci antiretrovirali.

Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)		Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)		Inibitori della proteasi (PI)	
<i>Zidovudina</i>	Neutropenia Anemia Nausea Vomito Cefalea Miopia	<i>Nevirapina</i>	Rash cutaneo Sindrome di Stevens-Johnson Aumento delle transaminasi Epatite	<i>Saquinavir</i>	Sintomi gastrointestinali Cefalea Aumento delle transaminasi
<i>Didanosina</i>	Pancreatite Neuropatia periferica Diarrea Nausea Vomito Sindrome secca	<i>Efavirenz</i>	Alterazioni del sonno Alterazioni dell'attività onirica Alterazioni dell'umore e della soglia di attenzione	<i>Ritonavir</i>	Sintomi gastrointestinali Alterazioni del gusto Aumento della CPK e dell'uricemia Parestesie Epatite
<i>Zalcitabina</i>	Neuropatia periferica Ulcere mucose Rash			<i>Indinavir</i>	Nefrolitiasi Nefropatia Sintomi gastrointestinali Iperbilirubinemia
<i>Stavudina</i>	Neuropatia periferica			<i>Nelfinavir</i>	Diarrea e altri sintomi gastrointestinali
<i>Lamivudina</i>	Anemia Aumento delle transaminasi Trombocitopenia			<i>Amprenavir</i>	Diarrea Rash Parestesie
<i>Abacavir</i>	Reazioni gravi di Ipersensibilità			<i>Lopinavir/Ritonavir</i>	Diarrea e altri sintomi gastrointestinali

Meccanismo delle interazioni farmacologiche

I pazienti con infezione da HIV, a causa di comorbidità, sono spesso sottoposti a politerapia farmacologica. Questo può portare ad un aumentato rischio di eventi avversi da farmaci, ad una mancata aderenza alla terapia, ed all'insorgenza effetti avversi dovuti alle interazioni tra farmaci (*drug-drug interaction*, DDI), che può compromettere l'efficacia dei trattamenti antiretrovirali e concomitanti. L'aumento dell'aspettativa di vita del paziente HIV rende sempre più necessario provvedere alla gestione e alla cura di condizioni patologiche associate all'invecchiamento, che in questa popolazione tendono a presentarsi precocemente, sia per effetto dell'infezione, sia come conseguenza di stili di vita pregressi, che in una parte di loro ne accelerano la comparsa. È noto che l'assunzione di più farmaci, specie se generata da diversi prescrittori, con limitata attitudine a coordinarsi tra loro, si riflette in un elevato rischio di inappropriata prescrizione e, potrebbe determinare effetti negativi sulla salute, causati dalle interazioni tra i farmaci e/o dalla ridotta aderenza all'assunzione di terapie essenziali. La politerapia è anche associata a declino cognitivo e a cadute non intenzionali che nell'anziano sono tra i principali fattori di morbosità e mortalità. A questo proposito è importante effettuare un'attenta ricognizione e riconciliazione terapeutica nel paziente polipatologico, nella fattispecie nel paziente con HIV, così da evitare, per quanto possibile, l'insorgenza di DDI. Accanto ai problemi associati alle interazioni tra farmaci convenzionali, vi è anche la possibilità di interazioni legate all'utilizzo di sostanze (integratori, vitamine, supplementi, fitoterapici ecc.), per comodità di classificazione definiti *medicinali complementari*, che nella maggior parte dei casi non vengono neppure riportati al curante, ma che sono potenzialmente in grado di interferire con alcuni antiretrovirali. I principali meccanismi alla base delle interazioni tra due o più sostanze sono di tipo: chimico-fisico, farmacocinetico e farmacodinamico. Alcuni farmaci interferiscono direttamente in base alle loro proprietà chimico-fisiche, come ad

esempio gli integratori a base di *calcio, alluminio, magnesio o ferro*, che interferiscono con l'assorbimento degli *inibitori dell'integrasi* a causa delle loro reazioni chelanti [1]. Tuttavia, le interazioni farmacologiche sono per lo più riconducibili a interazioni farmacocinetiche, quali l'inibizione o l'induzione di enzimi che metabolizzano il farmaco anche se, negli ultimi anni, è stata data notevole attenzione anche alle interazioni con le proteine transmembrana, che agiscono come vettori di vari farmaci, ad esempio: nei pazienti in trattamento con dolutegravir e metformina la biodisponibilità della biguanide risulta aumentata, a causa dell'inibizione del trasportatore OCT2, coinvolto nell'escrezione renale della metformina [2]. Le interazioni farmacodinamiche possono coinvolgere effetti sinergici (agonisti o antagonisti) di due o più molecole sullo stesso bersaglio farmacologico o, diversi bersagli; queste interazioni possono potenziare o inibire l'effetto del farmaco e, sono clinicamente significative [3].

Le DDI rappresentano un aspetto molto complesso della farmacologia clinica, perché la maggior parte delle informazioni prodotte durante lo sviluppo di una molecola non sono sufficienti per ipotizzare eventuali interazioni che potrebbero insorgere in regione di cronicità. Inoltre, la maggior parte delle informazioni sull'impatto delle DDI sull'uomo proviene da modelli sperimentali o, da studi su volontari sani, ai quali viene somministrata una singola dose in situazioni diverse dal contesto clinico quotidiano, in cui i farmaci vengono effettivamente utilizzati in seguito all'ottenimento dell'AIC^[4]. Dunque, le informazioni raccolte durante gli studi di pre-marketing dovrebbero essere considerate solo un punto di partenza per un approccio più completo, che tenga conto di tutti gli altri fattori che governano in larga misura il rischio di DDI. Questo rischio è direttamente proporzionale al numero di farmaci che vengono assunti, ma è anche necessario ricordare che alcuni pazienti (anziani, pazienti con patologie croniche, bambini...) sono più a rischio di altri; alcune patologie possono mascherare o, modificare le manifestazioni di un'interazione; fattori genetici o ambientali possono portare a variabilità, più o meno marcata, nelle risposte individuali e l'effetto di un farmaco può essere misurato quantitativamente solo in pochi casi [4, 5]. Un altro punto critico è rappresentato dalla letteratura scientifica, che consiste principalmente in studi di potenziali DDI, che possono essere previste sulla base delle proprietà farmacologiche dei farmaci coinvolti, ma non necessariamente danno luogo a problemi clinici per i pazienti [6]. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e la *Food and Drug Administration* (FDA) hanno valutato l'entità delle interazioni farmacologiche sulla base della relazione lineare tra farmacocinetica e dati di esiti clinici, ma ciò è stato documentato solo nel caso di una minoranza di farmaci e senza tener conto del loro indice terapeutico. Sebbene siano state segnalate alcune migliaia di DDI, il numero di DDI clinicamente significative è molto inferiore e spesso legate a farmaci con basso indice terapeutico, come gli anticoagulanti orali, alcuni antidiabetici orali, anticonvulsivi, antidepressivi, antiaritmici, antinfiammatori non steroidei, neurolettici, molti agenti anticancro e immunosoppressori, e teofillina [4, 7, 8]. Le fonti di informazione sui DDI comprendono il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e database dedicati, che valutano i le DDI in base alla loro gravità, rilevanza o documentazione clinica. Tuttavia, è importante sottolineare che è consigliabile consultare più di una di queste banche dati, perché nessuna di esse è perfetta e spesso presentano discrepanze, in particolare per quanto riguarda la classificazione di gravità, anche se sono utili per distinguere le interazioni clinicamente più rilevanti da quelle meno rilevanti, a condizione che siano utilizzate correttamente.

È difficile trasferire l'importanza delle interazioni alla pratica clinica quotidiana, il che rende sempre più necessario raccogliere e divulgare informazioni sulle interazioni attese, differenziare quelle clinicamente rilevanti da quelle che non lo sono, e adottare un approccio più razionale sia relativamente ai trattamenti antiretrovirali sia agli altri trattamenti.

Farmacovigilanza

La farmacovigilanza è la disciplina che comprende l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, per assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. Nella fattispecie essa costituisce la fase IV

della sperimentazione sul farmaco, detta fase post-marketing. L'obiettivo della farmacovigilanza è quello di effettuare un costante monitoraggio sui farmaci impiegati nella pratica clinica, per individuare e prevenire gli eventi avversi dopo l'ottenimento dell'AIC. I dati sulla sicurezza dei farmaci possono essere ricavati da differenti fonti: segnalazioni di sospette reazioni avverse (spontanee e non), studi clinici, letteratura scientifica e rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche.

L'AIFA promuove programmi e studi di farmacovigilanza attiva che hanno come obiettivo quello di aumentare le conoscenze sui farmaci usati su larga scala per definire meglio la sicurezza d'uso, migliorare le modalità con cui essi vengono usati e stabilire un profilo di sicurezza che corrisponda alla reale pratica medica.

REAZIONI AVVERSE DA FARMACO

Una reazione avversa da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR) è un effetto nocivo ed indesiderato che il farmaco può provocare quando è somministrato a dosi corrette a scopo preventivo, terapeutico, o diagnostico. Le ADR che vengono segnalate, sono inserite nel database di farmacovigilanza ed analizzate allo scopo di individuare i medicinali potenzialmente dannosi per la salute di particolari categorie di pazienti al fine di limitarne l'utilizzo e aggiornare il foglietto illustrativo inerente ai farmaci sospetti. La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) rappresenta il sistema italiano di farmacovigilanza, che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette ADR. Una ADR può essere classificata in base alla sua causa:

- *Overdose*: somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto.
- *Off-label*: uso non in accordo con le indicazioni di impiego autorizzate
- *Misuso*: usato intenzionalmente in modo inappropriato
- *Abuso*: intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici.
- *Esposizione occupazionale*
- *Interazione*
- *Errore terapeutico*.

Le ADR possono essere anche classificate in *non gravi* e *gravi*, in base al criterio di gravità, quindi in base alle conseguenze che sono scaturite in seguito alla loro insorgenza.

SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA

La farmacovigilanza nasce in seguito alla tragedia della talidomide, le conseguenze sono ben note in tutto il mondo. Appena divenne chiaro, verso la fine degli anni 60, che la talidomide aveva importanti effetti teratogeni il farmaco non fu più prescritto. In questo episodio sono presenti i principi cardine della farmacovigilanza:

- osservazione di un evento avverso inatteso e grave in una popolazione di pazienti trattati con il farmaco;
- comunicazione alla comunità scientifica sulla base del semplice sospetto che possa esserci una relazione causale con l'assunzione del farmaco;
- condivisione delle informazioni.

Nel luglio 2012 è entrata in vigore la nuova normativa in ambito di farmacovigilanza presente nel *Regolamento 1235/2010/EU* e si applica ai medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata. Gli obiettivi della nuova normativa sono:

1. Assicurazione di un sistema europeo robusto e rapido nel prendere le decisioni necessarie in materia di FV.
2. Incremento della partecipazione dei pazienti e degli operatori sanitari.
3. Miglioramento dei sistemi di comunicazione:
 - aumento di trasparenza
 - migliore informazione sui medicinali.
4. Aumento dell'efficienza dei sistemi di FV.
5. Rafforzamento della Rete Europea di FV.
6. Rafforzamento dei Sistemi di FV aziendali.

La segnalazione spontanea di reazioni avverse è indispensabile alla farmacovigilanza, perché permette l'acquisizione di conoscenze in seguito all'esperienza proveniente del

singolo paziente e può essere usata per migliorare la terapia e la sicurezza d'uso del farmaco. Una maggiore consapevolezza tra medici e farmacologi rispetto alla comparsa delle reazioni avverse da farmaci e alle conseguenze cliniche potrebbe prevenire e ridurre notevolmente i costi della sanità.

LA SEGNALAZIONE DELLE ADR

La segnalazione di ADR può essere fatta da tutti gli operatori sanitari e dai cittadini. La procedura per effettuare una segnalazione prevede la compilazione di una *scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa* che, una volta compilata, viene inviata ad un responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o dell'ATS. I responsabili di farmacovigilanza effettuano la verifica che la scheda sia completa e provvedono all'inserimento della segnalazione nella RNF, entro 7 giorni. Dopo aver inserito la segnalazione nella banca dati della RNF viene comunicato al segnalatore dell'inserimento avvenuto e del codice numerico rilasciato dal sistema a cui si dovrà fare riferimento in caso di aggiornamenti. Quando vengono segnalate ADR con esito *fatale* è necessario inserirle in RNF entro 24 ore dal ricevimento.

METODI PER IL RILEVAMENTO NESSO CAUSALITÀ DI UNA ADR: L'ALGORITMO DI NARANJO

Questo strumento è stato sviluppato per standardizzare la valutazione della causalità farmaco-ADR per tutte le reazioni avverse ai farmaci e non è stato progettato specificamente per le lesioni epatiche indotte da farmaci. L'algoritmo è stato disegnato per l'uso in studi controllati e studi di registrazione di nuovi farmaci, piuttosto che nella pratica clinica di routine. Tuttavia, è semplice da applicare e ampiamente utilizzato. Molte pubblicazioni sulle lesioni epatiche indotte da farmaci riportano i risultati dell'applicazione di questo algoritmo. La scala di probabilità dell'ADR consiste di 10 domande a cui viene data una risposta tra "Sì", "No" o "Non so". Ad ogni risposta viene assegnati un punteggio (-1, 0, +1 o +2), la cui somma produce un valore totale che permette la valutazione presuntiva dell'entità della correlazione tra il farmaco sospetto e l'ADR considerata (**Tabella 3**).

Tabella 3 Algoritmo di Naranjo.

		Si'	No	Non So
1	Ci sono rapporti precedenti conclusivi su questa reazione?	+1	0	0
2	L'evento è comparso dopo la somministrazione del farmaco?	+2	-1	0
3	La reazione è migliorata alla sospensione del farmaco?	+1	0	0
4	La reazione è ricomparsa alla risomministrazione del farmaco?	+2	-1	0
5	Ci sono cause alternative?	-1	+2	0
6	La reazione è ricomparsa dopo somministrazione di un placebo?	-1	+1	0
7	Sono state rinvenute concentrazioni tossiche del farmaco nell'organismo?	+1	0	0
8	La gravità della reazione era dose-dipendente?	+1	0	0
9	Il paziente aveva già presentato una reazione di questo tipo ad un farmaco uguale o simile?	+1	0	0
10	L'evento avverso era stato confermato da elementi oggettivi?	+1	0	0
		Totale		
Interpretazione: ≤0 DUBBIA; 1-4 POSSIBILE; 5-8 PROBABILE; ≥9 CERTA				

IL RILEVAMENTO DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

L'attribuzione di una reazione avversa ad un determinato medicinale per la valutazione di un potenziale nesso causale è uno dei compiti più complessi nelle attività di valutazione delle segnalazioni di ADR. Il processo è ancora più complicato quando si valuta una potenziale interazione farmacologica (pDDI). Alla ricerca di strumenti oggettivi e affidabili per la valutazione della causalità delle interazioni farmacologiche, diversi autori si sono avvalsi dell'algoritmo di Naranjo, precedentemente descritto. Tuttavia, quest'ultimo è stato progettato per valutare le reazioni avverse causate da un singolo farmaco, e il suo ruolo è notevolmente ostacolato ogni volta che si cerca di estrapolarlo per analizzare le sospette interazioni farmacologiche. Horn, Hansten e Chan, hanno

proposto uno strumento specifico per questo tipo di valutazione della causalità in caso di ADR causata dall'interazione tra farmaci - la DIPS, *Drug Interaction Probability Scale*. Questo strumento è composto da 10 domande, ciascuna con tre opzioni di risposta a cui viene assegnato un punteggio. Il punteggio finale si traduce in una scala qualitativa che esprime la probabilità che la reazione sia effettivamente conseguente a DDI. Il punteggio ottenuto non è assoluto, né può essere estrapolato ad altri casi simili, ma è rilevante per determinare la probabilità che ogni singolo caso di ADR abbia avuto origine da un'interazione.

Fitovigilanza

Gli integratori alimentari devono rispondere alle disposizioni della legislazione alimentare applicabile in materia di sicurezza ed etichettatura e per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio devono essere notificati al Ministero della Salute. Gli integratori alimentari sono prodotti di *libera vendita* e vanno utilizzati secondo le istruzioni riportate in etichetta. Un uso improprio, che non tenga conto dell'età, di particolari condizioni fisiologiche o di situazioni patologiche in atto, potrebbe rivelarsi dannoso. È importante informare il medico quando si assumono integratori alimentari, soprattutto se in concomitanza di terapie farmacologiche, per evitare il rischio di reazioni avverse da interazioni farmacologiche. È necessario migliorare le conoscenze sul profilo del rapporto beneficio/rischio per l'uso appropriato di questa categoria di prodotti, considerando, i quantitativi di assunzione proposti, la sensibilità, le condizioni dei possibili destinatari ed il concomitante consumo di altri prodotti e farmaci. È disponibile un sistema di segnalazione online *VigiErbe*, per segnalare le sospette reazioni avverse, che si verificano dopo l'assunzione di: integratori alimentari, prodotti erboristici, preparazioni magistrali e officinali, medicinali omeopatici e altri prodotti di origine naturale. Il sito è stato messo a punto dall'*Istituto Superiore di Sanità* e sviluppato dal *Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto*, le segnalazioni possono essere inviate, tramite il sito www.vigierbe.it, dagli operatori sanitari e dai cittadini. Ogni segnalazione inoltrata è trasmessa all'Istituto Superiore di Sanità e valutata da un Comitato Scientifico composto da esperti di farmacologia, farmacognosia, fitoterapia, botanica, tossicologia ed omeopatia. Le segnalazioni vengono condivise a livello nazionale ed internazionale, contribuendo così al miglioramento delle conoscenze del profilo di sicurezza di questi prodotti.

Lo studio è stato condotto all'interno della clinica Gestione Ambulatoriale delle Politiche (GAP), appartenente al Dipartimento Malattie Infettive dell'ASST Fatebenefratelli-Sacco e al Dipartimento di Farmacologia Clinica, indispensabile per eseguire la valutazione farmacocinetica della terapia antiretrovirale in pazienti in trattamento con CAM (acronimo del termine inglese *Complementary and Alternative Medicine*). Il termine CAM definisce un gruppo eterogeneo di approcci, discipline, pratiche e interventi considerati generalmente come non assimilabili alla medicina convenzionale.

Gli obiettivi del progetto vertevano sulla valutazione delle potenziali interazioni tra prodotti CAM e i trattamenti farmacologici antiretrovirali, in particolare è stata valutata la variazione della concentrazione plasmatica del farmaco antiretrovirale nel paziente in trattamento con CAM.

Metodi

La clinica ambulatoriale GAP

Lo studio è stato svolto utilizzando la banca dati contenente i dati dei pazienti in trattamento presso la clinica GAP, per la quale sono stati valutati i risultati dei dosaggi plasmatici delle terapie antiretrovirali e la carica virale del laboratorio di farmacocinetica dell'ospedale.

Il Poliambulatorio GAP, del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Ospedale Luigi Sacco di Milano, è stato inaugurato nel settembre 2016, con l'obiettivo di servire i pazienti sieropositivi sottoposti a trattamenti farmacologici multipli. Si tratta di pazienti che ricevono un trattamento farmacologico cronico per malattie infettive e di altro tipo, pazienti con malattie renali e/o epatiche croniche, pazienti anziani di età superiore

ai 60 anni, pazienti le cui condizioni cliniche li predispongono ad un dosaggio inadeguato (obesità, gravidanza, ecc.), popolazioni “speciali” (pazienti di diversa etnia, donne in menopausa, ecc.), pazienti che assumono integratori o prodotti naturali e pazienti con malattie epatiche trattate con i nuovi agenti antivirali. L'obiettivo è quello di valutare l'effetto delle terapie non convenzionali a base di prodotti fitoterapici sulla terapia antiretrovirale. La clinica è gestita con la collaborazione di uno specialista in malattie infettive e di un farmacologo clinico, e ha lo scopo di verificare l'adequatezza delle diverse combinazioni di farmaci e delle dosi che vengono prescritte ai pazienti. Le principali attività della clinica sono riassunte nel **Box 1**.

Box 1 Principali attività della clinica GAP

- Raccolta dettagliata di dati di laboratorio anamnestici, clinici, terapeutici e ad hoc relativi ai singoli pazienti che assumono farmaci antiretrovirali e altri farmaci, fitoterapici, integratori, ecc. per la verifica di potenziali interazioni farmacologiche tra i trattamenti.
- Prescrizione dei test farmacocinetici offerti dal Servizio Farmacologico dell'ospedale per quantificare le interazioni identificate.
- Verifica della reale rilevanza clinica delle interazioni, valutazione delle condizioni cliniche attuali e precedenti di ogni paziente e i possibili rischi/benefici degli attuali trattamenti.
- Segnalazione per iscritto al medico di medicina generale di ogni paziente e allo specialista in malattie infettive in merito a qualsiasi cambiamento richiesto nelle attuali terapie

Interazioni tra farmaci antiretrovirali e medicina complementare

Gli enormi progressi compiuti nel campo della terapia antiretrovirale hanno determinato un sensibile aumento della vita media dei pazienti con infezione da HIV che ora risulta essere quasi confrontabile a quella dei soggetti sieronegativi. Con l'aumento dell'aspettativa di vita è aumentato anche il desiderio di migliorarne la qualità e il benessere psicofisico. Per perseguire tali obiettivi i pazienti HIV-positivi, come i pazienti HIV-negativi, sempre più frequentemente ricorrono ad approcci non convenzionali che vengono definiti genericamente *“medicina complementare e alternativa”*.

Nella popolazione generale, la prevalenza di utilizzo di CAM varia nelle diverse culture con percentuali tra il 10 e l'80%, sovrapponibile a quella riportata in due recenti studi condotti nei pazienti HIV-positivi che riportavano percentuali di utilizzo variabili tra il 40 e il 75%. I motivi dell'utilizzo di CAM sono principalmente legati alla percezione di una loro azione “curativa” (rispetto all'azione sintomatica associata alla medicina tradizionale), al desiderio di poter “controllare” in autonomia le terapie e, soprattutto, alla convinzione che tali prodotti non abbiano gli effetti collaterali dei farmaci tradizionali. È tuttavia importante sottolineare che, soprattutto per i prodotti fitoterapici ed i supplementi nutrizionali sono state riportate diverse interazioni farmacologiche (già descritte o ipotizzabili su base teorica) clinicamente o potenzialmente rilevanti con i farmaci antiretrovirali (**Tabella 4**).

Alla luce di quanto premesso, è importante sensibilizzare tutti i professionisti coinvolti nella gestione del paziente con infezione da HIV sull'importanza di eseguire una valutazione attenta di tutte le terapie (nell'accezione più ampia di questo termine) che il paziente assume, focalizzandosi anche sui CAM, per evitare che possano comparire fallimenti inattesi o apparentemente ingiustificabili della terapia antiretrovirale come evidenza la nostra esperienza durante i primi due anni di attività del servizio GAP.

Tabella 4 Interazione descritta o assunta su base teorica.

CAM	Interazione farmacologica descritta o ipotizzabile su base teorica
Aglio (<i>Allium sativum</i>)	Riduzione dell'AUC di saquinavir del 50%
Calcio, ferro, magnesio	Gli integratori contenenti questi elementi possono chelare gli INSTI con ridotta esposizione
Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i>)	Riduzione delle concentrazioni basali di indinavir del 100%
Cartilagine di squalo	Il calcio presente in elevate quantità può chelare gli INSTI con ridotta esposizione
Deidroepiandrosterone (DHEA)	Inibitore di CYP3A, può aumentare l'esposizione a PI, NNRTI, elvitegravir e maraviroc
Ginko (<i>Ginkgo biloba</i>)	Fallimento virologico in paziente con compliance ottimale a terapia a base di efavirenz
Iperico (<i>Hypericum perforatum</i>)	Riduzione dell'AUC di indinavir del 60%
Iperico (<i>Hypericum perforatum</i>)	Induttore di CYP3A e UGT, può ridurre l'esposizione di tutte le classi di antiretrovirali
Liquirizia (<i>Glycyrrhiza</i>)	Induttore di CYP3A, può ridurre l'esposizione a PI, NNRTI, elvitegravir e maraviroc
Luppolo (<i>Humulus lupulus</i>)	Induttore di CYP3A, può ridurre l'esposizione a PI, NNRTI, elvitegravir e maraviroc
Pepe nero (<i>Piper nigrum</i>)	Aumento dell'AUC di nevirapina del 160%
Unghia di gatto (<i>Uncaria guianensis</i>)	Inibitore di CYP3A, aumento significativo delle concentrazioni di atazanavir
Vitamina C	Induttore di CYP3A, può ridurre l'esposizione a PI, NNRTI, elvitegravir e maraviroc
Yohimbe	Inibitore di CYP2D6, può aumentare le concentrazioni di cobicistat e ritonavir
Zinco solfato	Riduzione significativa delle concentrazioni di atazanavir e INSTI

AUC: area sotto la curva; INSTI: inibitori dell'integrasi; PI: inibitori della proteasi; NNRTI: inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa

Risultati

Grazie a questa analisi è stato possibile identificare quattro pazienti, trattati presso l'ambulatorio, che presentavano valori di carica virale e di dosaggio del plasma fuori range. Alla visita successiva i pazienti sono stati sottoposti ad alcune domande per effettuare la ricognizione terapeutica e l'eventuale riconciliazione, grazie a questa analisi è stato possibile identificare il motivo responsabile della variazione dei valori della carica virale e dei dosaggi plasmatici e attribuirlo all'assunzione di alcuni fitoterapici assunti dai pazienti per evitare l'aumento del peso corporeo.

La prevalenza dell'obesità (BMI >30 kg/m²) tra i soggetti affetti da HIV negli USA si sta avvicinando alla parità con quella della popolazione generale, ed è particolarmente elevata tra le donne e le minoranze [9-12].

Il database GAP comprendeva tre pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente un trattamento antiretrovirale stabile e farmaci per la riduzione del peso e che hanno mostrato un fallimento virologico a causa di una potenziale DDI [13, 14]; tutti avevano una lunga storia di adesione ottimale al trattamento antiretrovirale che ha portato al controllo dell'HIV (**Tabella 5**).

Tabella 5 Caratteristiche cliniche dei pazienti della coorte GAP in fallimento virologico o con risposta terapeutica inadeguata per interazioni farmacologiche con CAM.

Sesso, età	Terapia antiretrovirale	Agente interagente	TDM 1 (concentrazione plasmatica)	TDM 2 (concentrazione plasmatica)	Range terapeutico
Donna, 40 anni	ATV/r 300/100 mg TDF/FTC 245/200 mg	Sinetrol® 450 mg due volte al giorno	Atazanavir: 85 ng/mL	Atazanavir: 719 ng/mL	150-800 ng/mL
Uomo, 44 anni	TAF/FTC 10/200 mg DRV/cobi 800/150 mg	Gunabasic® 7 g al giorno Lipidyum® 6,5 g al giorno	NA	NA	NA
Uomo, 45 anni	EVG/cobi/TAF/FTC 150/150/10/200 mg	Cut 4 Him Plus®	Elvitegravir: 56 ng/mL	Elvitegravir: 653 ng/mL	>45 ng/mL

TDF: tenofovir diproxil fumarato; FTC: emtricitabina; TAF: tenofovir alafenamide; ATV: atazanavir; r: ritonavir; EVF: efavirenz; DRV: darunavir; cobi: cobicistat; EVG: elvitegravir; TDM 1: monitoraggio terapeutico del farmaco effettuato durante l'assunzione del farmaco interagente; TDM 2: monitoraggio terapeutico del farmaco effettuato prima dell'assunzione o dopo la sospensione del farmaco interagente; NA non disponibile.

In particolare, due pazienti avevano deciso di assumere integratori alimentari per il controllo del peso.

Il primo paziente ha assunto un integratore alimentare contenente naringina, come acceleratore brucia grassi; in questo caso, il TDM (monitoraggio terapeutico del farmaco) ha rivelato concentrazioni di farmaco sub-ottimali durante il trattamento concomitante con naringina, che è aumentato dopo il dechallenge del CAM.

Il secondo paziente ha assunto autonomamente due CAM poche settimane prima di una visita presso la clinica: *Gunabasic*, un integratore alimentare contenente Tarassacco, dichiarato agente drenante, e *Lipidyum*, un integratore alimentare a base di fitosteroli (principalmente *psillio*), raccomandato come trattamento, non farmacologico, per costipazione, ipercolesterolemia e sovrappeso. Il paziente è stato arruolato in uno studio clinico per valutare l'efficacia di una formulazione a dose fissa giornaliera di tenofovir alafenamide, emtricitabina, darunavir e cobicistat, e non erano disponibili i dati sul TDM.

Sorprendentemente, la carica virale dell'HIV, valutata poche settimane dopo la sospensione degli agenti dimagranti, è ritornata in tutti i casi a <37 copie/mL.

Discussione

Il primo evento è stato attribuito alla naringina, un flavanone-7-O-glicoside, che inibisce l'attività delle proteine portatrici (p-glicoproteina e polipeptide) per il trasporto di anioni organici, e in definitiva ostacola l'assorbimento dei farmaci [15]. Il secondo evento può essere stato correlato allo psillio, una fibra solubile della corteccia di *Plantago Ovata*, che aumenta la massa fecale, promuove la defecazione ed è stato segnalato per diminuire l'assorbimento del calcio [16]. Dunque i prodotti dimagranti devono essere utilizzati con cautela nei pazienti affetti da HIV trattati con farmaci antiretrovirali lipofili, a causa del rischio di fallimento virologico [13, 14, 17]. Questo è particolarmente importante in quanto i prodotti naturali, come la naringina e lo psillio, sono disponibili come prodotti da banco e spesso potrebbero sfuggire al controllo medico. Più in generale, questa osservazione sottolinea la rilevanza clinica delle interazioni tra farmaci antiretrovirali lipofili e prodotti dimagranti. Gli unici fallimenti virologici da interazione farmacologica nell'ambulatorio GAP sono stati osservati in cinque pazienti in terapia antiretrovirale stabile che assumevano in concomitanza CAM o prodotti da banco (**Tabella 4**). Tutti i pazienti avevano una storia di aderenza ottimale alla terapia antiretrovirale e quattro di essi avevano un controllo virologico dell'infezione da lungo tempo.

La paziente in terapia antiretrovirale con atazanavir/tenofovir/emtricitabina che aveva da qualche settimana iniziato ad assumere un supplemento nutrizionale contenente naringina, un flavonoide che vanta proprietà "brucia grassi" evidenziava una concentrazione subottimale di atazanavir durante il trattamento con naringina, un flavanone-7-O-glicoside che inibisce l'attività delle proteine di trasporto (p-glicoproteina e polipeptidi di trasporto di anioni organici), con conseguente compromissione dell'assorbimento del farmaco e riduzione dell'efficacia antiretrovirale.

Il secondo paziente in fallimento virologico aveva acquistato su Internet due prodotti "naturali" per dimagrire poche settimane prima della visita di controllo. Il primo (*Gunabasic*) è un integratore alimentare contenente tarassacco utilizzato come preparato drenante mentre il secondo (*Lipidyum*) è un integratore alimentare a base di fitosteroli (principalmente psillio) indicato come rimedio non farmacologico per stitichezza, ipercolesterolemia e sovrappeso. Questo paziente era arruolato in uno studio clinico che valutava l'efficacia di una formulazione a dose fissa contenente *tenofovir alafenamide*, *emtricitabina*, *darunavir* e *cobicistat* e non erano disponibili dati di farmacocinetica. Abbiamo ipotizzato comunque che il quarto fallimento potesse essere correlato allo psillio, una fibra solubile derivante dalle bucce di *Plantago ovata* in grado di aumentare il peso delle feci e la peristalsi intestinale e diminuire l'assorbimento del calcio. L'ultimo caso riguarda un uomo con una recente diagnosi di infezione da HIV in terapia con elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide. Già dopo poche settimane dopo l'inizio della terapia si era osservato un rapido declino della carica virale e un recupero progressivo della conta dei linfociti CD4. A una visita di controllo successiva la carica virale di HIV risultava ancora quantificabile, seppur a basso titolo, i CD4 risultavano costanti ma, inaspettatamente, le concentrazioni di elvitegravir erano scese più del 90% rispetto alla valutazione precedente (Tabella 2). Da un'indagine approfondita risultava che il paziente da qualche settimana stava assumendo dei supplementi per il suo benessere fisico contengono contenenti Guggul, un estratto dalla pianta *Commiphora mukul*, particolarmente ricco di guggulsteroni; queste sostanze, oltre a stimolare la ghiandola tiroidea con conseguente ipotetico aumento del metabo-

lismo basale e riduzione dei livelli di lipidi circolanti, sono anche in grado di indurre l'espressione del CYP3A, superfamiglia di enzimi coinvolti nel metabolismo di elvitegravir. Il paziente decideva di interrompere l'assunzione di questi supplementi, ma, poiché non escludeva la possibilità di riprenderli in futuro perché, a suo dire, l'aspetto fisico era al momento una priorità, è stato deciso di cambiare la terapia antiretrovirale con la co-formulazione abacavir/lamivudine/dolutegravir.

In tutti e tre i pazienti la carica virale di HIV, valutata poche settimane dopo la sospensione di questi prodotti, risultava non rilevabile.

Conclusioni

Queste evidenze, per quanto preliminari, dimostrano che gli integratori alimentari ed i farmaci dimagranti, devono essere usati con cautela nei pazienti con infezione da HIV in trattamento con farmaci antiretrovirali lipofili, per il rischio di fallimento virologico. Questo dato è particolarmente rilevante considerando che i CAM, quali Naringina, Psillio e Gugul, sono disponibili sul mercato come prodotti da banco e quindi il paziente può acquistarli senza prescrizione medica, di conseguenza un controllo da parte del medico riguardante le terapie in atto viene a mancare. L'ultimo caso evidenzia, infine, come oggi siano cambiate le priorità dei pazienti HIV-positivi, per alcuni dei quali risulta più importante il perseguimento del benessere fisico piuttosto che mantenere la risposta antiretrovirale. La trasferibilità dell'importanza delle interazioni alla pratica clinica quotidiana è di difficile interpretazione e si rende sempre più spesso necessario recuperare informazioni su di esse. Per una valutazione della rilevanza clinica delle interazioni si può fare riferimento, in maniera critica, alle fonti di informazione disponibili, quali per esempio la scheda tecnica del farmaco oppure database dedicati che applicano un sistema di rating delle stesse o per gravità o per rilevanza o documentazione clinica. Nonostante questi strumenti presentino ancora numerosi limiti e spesso sia difficile cogliere i segnali più importanti, non vi è dubbio che essi rappresentano, se utilizzati correttamente, un utile supporto nel discriminare le interazioni di maggiore rilevanza clinica.

Referenze

- [1] Gervasoni C, Formenti T, Cattaneo D. Management of polypharmacy and drug-drug interactions in HIV patients: A 2-year Experience of a Multidisciplinary Outpatient Clinic. *AIDS Review*. 2019; 21(1): 40–49.
- [2] Gervasoni C, Resnati C, Formenti T, et al. The relevance of drug-drug interactions in clinical practice: the case of concomitant boosted protease inhibitors plus alpha-1 blocker administration. *Antivir Ther*. 2018; 23(5): 467–469.
- [3] Müller F, Fromm MF. Transporter-mediated drug-drug interactions. *Pharmacogenomics*. 2011; 12: 1017–1037.
- [4] O'Brien TJ, Harralson AF. Teaching students in clinical programs about pharmacogenomics: do they understand drug-drug interactions? *Per Med*. 2018; 15: 347–350.
- [5] Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf*. 2007; 30: 911–918.
- [6] Lin JH. Sense and nonsense in the prediction of drug-drug interactions. *Curr Drug Metab*. 2000; 1: 305–331.
- [7] Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJPT, et al. Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging*. 2008; 25: 343–355.
- [8] Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of human aging drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007; 370: 185–191.
- [9] Liverpool website (www.hiv-druginteractions.org).
- [10] National Center for Complementary and Integrative Health (<https://search.nccih.nih.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=nccih&query=drug+interaction&commit=Search>).
- [11] Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, et al. Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016; 32: 50–58.
- [12] Tate T, Willig AL, Willig JH, et al. HIV infection and obesity: Where did all the wasting go? *Antivir Ther*. 2012; 17: 1281–1289.
- [13] Cattaneo D, Giacomelli A, Gervasoni C. Loss of control of HIV viremia with OTC weight-loss drugs: a call for caution? *Obesity*. 2018; 26: 1251–1252.
- [14] Gervasoni C, Cattaneo D, Di Cristo V, et al. Orlistat: weight lost at cost of HIV rebound. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 1739–1741.
- [15] Shirasaka Y, Li Y, Shibue Y, et al. Concentration-dependent effect of naringin on intestinal absorption of beta(1)-adrenoceptor antagonist talinolol mediated by p-glycoprotein and organic anion transporting polypeptide (Oatp). *Pharm Res*. 2009; 26: 560–567.
- [16] Heaney RP, Weaver CM. Effect of psyllium on absorption of co-ingested calcium. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43: 261–263.
- [17] Kent SJ. Loss of control of HIV viremia associated with the fat malabsorption drug orlistat. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28: 961–962.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2018-2019

INEFFICACIA TERAPEUTICA E FARMACOVIGILANZA: VALUTAZIONE CRITICA DEI CASI INSERITI IN RNF IN LOMBARDIA NEL 2019

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

Debora Pensabene, Olivia Leoni¹

Progetto di stage svolto presso ¹Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

Keywords

Therapeutic
Ineffectiveness;
National
Pharmacovigilance;
Network (RNF);
Adverse Drug Reaction
(ADR)

Abstract

Introduction 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.

Aim 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 recognize criticalities in reporting and to identify the potential causes of therapeutic ineffectiveness.

Methods Lombardy reports regarding suspected 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 analyzed using the algorithm proposed by Vaca González to identify the potential causes of therapeutic ineffectiveness.

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

Conclusion 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.

Introduzione

Il Regolamento UE 1235/2010 e la Direttiva 2010/84/UE hanno ampliato la definizione di reazione avversa (*adverse drug reaction*, ADR) intesa come “effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale”. Ciò ha comportato un allargamento dell’ambito di applicazione della segnalazione spontanea e un interesse sempre

maggiora a segnalazioni di eventi che si verificano al di fuori dei termini dell'AIC (autorizzazione all'immissione in commercio), come uso off-label, misuso, abuso, sovradosaggio, errore terapeutico, esposizione professionale, e di situazioni speciali come il suicidio, il tentato suicidio, la morte improvvisa e le sospette reazioni avverse da mancata efficacia.

In accordo con la classificazione delle ADR formulata da Rawlins e Thompson [1], la mancata o diminuita risposta terapeutica, in seguito alla somministrazione di un medicinale è un'ADR a tutti gli effetti e, pertanto, rientra negli eventi da segnalare all'interno di un sistema di farmacovigilanza. Il PT (*preferred term*), del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), più frequentemente riportato nel FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*), database dell'Agenzia regolatoria statunitense FDA (*Food and Drug Administration*) è "farmaco inefficace", a dimostrazione della rilevanza dell'inefficacia terapeutica nella segnalazione di eventi avversi post-marketing [2].

Possibili cause di inefficacia terapeutica

L'insorgenza inattesa dell'assenza o della diminuzione di efficacia di un medicinale può essere indicativa di una varietà di problemi o processi sottostanti, rilevanti per la farmacovigilanza [3]:

- Difetti farmaceutici. L'inaspettata inefficacia può essere secondaria alla scarsa qualità farmaceutica del medicinale: problemi di produzione, contraffazione, manipolazione (stoccaggio o trasporto) inappropriata di un medicinale.
- Interazioni. L'inaspettata diminuzione o l'assenza dell'effetto terapeutico può essere indicativa di un'interazione con un altro medicinale (interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche), un prodotto chimico professionale, un alimento o una "droga sociale". Anche l'uso di alcool, il fumo o le abitudini alimentari possono modificare l'assorbimento o l'effetto di medicinali.
- Uso inappropriato. Una comune causa di inefficacia terapeutica è l'uso inappropriato, intenzionale o meno, dei medicinali, ad esempio la "non conformità" alle istruzioni d'uso: indicazione errata, l'uso per un periodo di tempo troppo breve, l'uso di una dose troppo bassa.
- Resistenza. La resistenza all'azione di un medicinale può essere preesistente o acquisita ed essere parziale o totale. Ci sono medicinali che sono meno efficaci in persone che sono geneticamente "metabolizzatori veloci", in cui non viene raggiunta la dose terapeutica a causa di un'eliminazione troppo veloce. Inoltre, l'inefficacia può essere causata dallo sviluppo di resistenza di un microrganismo o di un tumore alle azioni del medicinale. Infine, l'inefficacia dei vaccini può assumere diverse forme: dovuta a immunogenicità insufficiente, per alterazione del microrganismo, dovuta ad errore programmatico (conservazione, dose, somministrazione).
- Tolleranza e tachifilassi. La tolleranza può essere definita come una sensibilità diminuita ad un medicinale come conseguenza di somministrazioni ripetute dello stesso. I pazienti che sono tolleranti hanno bisogno di dosi più elevate per ottenere effetti equivalenti a quelli che si ottengono con dosi più basse prima che si sviluppi tolleranza. La tachifilassi è una forma di tolleranza che può essere definita come una diminuzione della sensibilità al medicinale dovuta a dosi ripetute in un breve periodo di tempo. Quindi, differentemente dalla tolleranza farmacodinamica e metabolica, che ha bisogno di giorni ed anche di più tempo per svilupparsi, la tachifilassi si sviluppa rapidamente.
- Condizioni fisiopatologiche del paziente. La presenza di alcune condizioni fisiopatologiche può alterare la risposta farmacologica: patologie renali (possono alterare l'eliminazione del farmaco); patologie epatiche (possono influire sul metabolismo del farmaco); alterazioni dell'equilibrio elettrolitico (possono alterare la risposta farmacologica soprattutto dei tessuti eccitabili); modificazioni dello stato acido-base (possono alterare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione dei medicinali). Tali condizioni spesso sono presenti nel paziente anziano, rendendo tale popolazione più suscettibile ad una maggiore variabilità nella risposta farmacologica sia in termini di efficacia che di tossicità.
- La non corrispondenza dell'efficacia (EFFICACY) riscontrata nei trial clinici rispetto all'efficacia (EFFECTIVENESS) nella pratica clinica. All'interno dei trial clinici i

medicinali sono studiati in pazienti selezionati e in condizioni controllate. A volte, dopo il lancio sul mercato, un medicinale si rivela efficace in una percentuale di consumatori inferiore a quella prevista negli studi sperimentali pre-marketing, o inefficace in alcune sottopopolazioni. Gli studi di ricerca della dose efficace possono essere stati insufficienti o i pazienti dello studio selezionato possono essere stati relativamente facili da trattare. I casi di inefficacia possono essere utili per la diagnosi precoce di tali problemi. Inoltre, gli studi clinici sono, di norma, di durata limitata. Pertanto, ci può essere una certa incertezza riguardo alla persistenza dell'effetto terapeutico su lunghi periodi di tempo. La segnalazione spontanea può rilevare una possibile diminuzione dell'efficacia dopo l'uso prolungato di un medicinale.

Inserimento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da inefficacia nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Nell'inserimento in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da inefficacia bisogna, come per tutte le altre tipologie di segnalazioni, garantire la qualità dei dati inseriti, in termini di completezza, congruità, accuratezza, consistenza e precisione, rispettando gli standard imposti dalle linee guida (GVP Modulo VI Rev 2) e dalla vigente normativa (DM 30 aprile 2015 e dalla "Procedura operativa AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) per i responsabili locali di farmacovigilanza: gestione delle segnalazioni nella rete nazionale di farmacovigilanza -aggiornamento ottobre 2018").

La qualità delle segnalazioni è un parametro sempre più rimarcato e richiesto da AIFA sia ai RLFV (responsabili locali di farmacovigilanza) che ai CRFV (centri regionali di farmacovigilanza). L'importanza di migliorare la qualità delle segnalazioni risiede nella possibilità, per i CRFV e per AIFA, di eseguire una più efficace attività di *causality assessment* e di individuare più facilmente eventuali segnali di allarme. Inoltre, i segnali generati in RNF non sono oggetto di discussione solo di AIFA ma anche di EMA (*European Medicines Agency*) grazie alla trasmissione periodica nel network europeo Eudra-vigilance dei dati raccolti nella rete nazionale. Inserire dati di scarsa qualità potrebbe quindi comportare distorsione dell'intero sistema di segnalazione internazionale.

A tal fine, all'interno del CRFV, il Responsabile redige, come richiesto dalla Procedura operativa per i centri regionali di farmacovigilanza (aggiornamento giugno 2018) una procedura operativa interna specifica per la "Gestione delle segnalazioni in RNF". In tale procedura il Responsabile del CRFV deve descrivere le attività di verifica dei dati inseriti in RNF e deve individuare il personale preposto alle stesse. La procedura di verifica dei dati, basata sulla procedura operativa per i RLFV, deve prevedere, per tutte le schede inserite in RNF afferenti alla propria regione, un livello di controllo quotidiano ed un ulteriore controllo settimanale.

Le verifiche giornaliere devono comprendere al minimo:

- Valutazione della tempistica di inserimento delle schede in RNF da parte dei RLFV: 7 giorni dalla data di ricezione della segnalazione di sospetta reazione avversa.
- Verifica della qualità in termini di completezza e congruità dei dati inseriti. Per rendere una segnalazione di buona qualità non sono sufficienti i 4 requisiti minimi: segnalatore, farmaco sospetto, sospetta reazione avversa, paziente, ma si valuta la presenza dei dati utili ai fini dell'identificazione completa del caso. Particolare attenzione deve essere dedicata alla sezione relativa al farmaco sospetto: indicazione della posologia e non solo dell'unità posologica, durata del trattamento, dechallenge e rechallenge, indicazione terapeutica, ora di somministrazione, dose e numero di lotto per i vaccini, numero di lotto per i medicinali biologici.
- Consistenza e precisione delle informazioni nella scheda, soprattutto date (es. insorgenza reazione, terapia), risultati degli esami diagnostici, unità di misura di dosaggio e posologia.
- Verifica dell'accuratezza della codifica delle ADR (mediante l'utilizzo del dizionario MedDRA) in base alla descrizione testuale della reazione;
- Verifica del rispetto dei criteri di gravità delle ADR così come dettagliati nella Linea Guida per i RLFV. La normativa vigente richiede di porre particolare attenzione a definire la gravità della reazione segnalata in quanto, a seconda della gravità, cambia la tempistica di trasmissione elettronica delle schede alla banca dati Eudra-vigilance (15 gg per le segnalazioni con ADR gravi e 90 gg per quelle non gravi).

Le verifiche settimanali prevedono:

- il monitoraggio in caso di esito non disponibile o di casi particolari (schede madre/figlio, abuso, misuso, uso off label, errore terapeutico, ecc.);
- il controllo dell'inserimento di informazioni aggiuntive (follow-up);
- nel caso di segnalazioni provenienti da progetti di farmacovigilanza attiva, l'inserimento del nome dello studio nel campo specifico.

In aggiunta ai requisiti di qualità richiesti dalle autorità per tutte le segnalazioni inserite in RNF, vi sono aspetti da considerare nell'inserimento di segnalazioni di sospette reazioni avverse da inefficacia:

- Un attento giudizio clinico deve essere usato quando si considerano i casi di mancanza di efficacia.
- È importante innanzitutto stabilire se si tratta di mancanza di efficacia del medicinale o di progressione di malattia non attribuibile al medicinale stesso. Se si ritiene che tale progressione sia intervenuta per inattesa inefficacia del medicinale stesso, bisogna considerare l'aggravamento come reazione avversa e come tale deve essere segnalata (GVP Modulo VI Rev 2, VI.B.6.4). Bisogna codificare in questo caso sia "farmaco inefficace" che "aggravamento/progressione di patologia". Nel caso non esista il termine specifico, va codificata la patologia assieme a un codice generale di peggioramento ("Progressione di malattia", "Malattia aggravata").
- In linea generale dovrebbero essere inseriti solo i casi di inefficacia accompagnati da una sospetta reazione avversa, che solo in questi casi può essere riferibile alla sintomatologia della patologia in atto per cui il farmaco sospetto viene usato, o all'aggravamento della stessa. Nel caso di mancanza di efficacia è opportuno codificare sia il PT 'Farmaco inefficace' ("lack of effect", MedDRA code 10013709) sia lo specifico termine MedDRA della reazione; es. se la reazione "asma" o "crisi asmatica" si è verificata dopo somministrazione di un antiasmatico senza effetto terapeutico, è opportuno codificare sia "asma" o "crisi asmatica" che "farmaco inefficace". Infatti, sarebbe difficilmente recuperabile nel database la reazione avversa asma come risultato di una mancanza di efficacia se "asma" o "crisi asmatica" fosse l'unico termine codificato.
- Fanno eccezione le segnalazioni che riguardano vaccini, contraccettivi o medicinali usati in condizioni critiche o per il trattamento di patologie che possono mettere in pericolo di vita, per tali medicinali è richiesta dalla normativa la raccolta e la registrazione in RNF di tutti i casi di mancanza di efficacia anche in assenza di una ADR associata. In questi casi è richiesta l'attribuzione di ADR grave.
- Ci sono delle situazioni in cui, invece, non è richiesta la segnalazione di mancanza di efficacia: mancanza di efficacia di un medicinale usato in modo non appropriato, non in accordo con le condizioni di autorizzazione, non solo nelle indicazioni terapeutiche, ma anche nella via di somministrazione o nella posologia (uso *off-label* al di fuori dalle condizioni previste dalla Legge n. 648/96).
- Nelle segnalazioni di inefficacia oltre a garantire gli standard di qualità e completezza richiesti dalle autorità regolatorie sarebbe preferibile riportare anche il numero di lotto, dato richiesto negli altri casi solo per i medicinali biologici, e il nome commerciale. Il nome commerciale del medicinale sospetto andrà selezionato in base alle informazioni in possesso (forma farmaceutica, dosaggio, etc.) all'interno della lista presente nella sezione "S.M./P.A. Sospetto". La corretta tracciabilità del medicinale sospetto e del lotto di appartenenza è fondamentale nei casi di inefficacia correlati a problemi di produzione e di qualità.
- Negli ultimi interventi di AIFA sul tema di segnalazioni di sospette reazioni avverse da inefficacia, viene sottolineata l'importanza di contestualizzare l'inefficacia segnalata e dove possibile allegare alla scheda di segnalazione una relazione clinica a supporto, in cui venga oggettivata, da parte del medico segnalatore, la mancanza di efficacia riscontrata soprattutto nei casi in cui è più difficile distinguere da un aggravamento della patologia o nei casi in cui l'ADR porta a *switch* della terapia, soprattutto se non è in accordo con le direttive nazionali volte alla sostenibilità delle risorse sanitarie (es. *switch* da biosimilare/equivalente a *originator*).

Obiettivi

In questo contesto, i principali obiettivi del presente progetto sono stati:

- effettuare un'analisi qualitativa delle segnalazioni di ADR dovute ad inefficacia inserite in RNF nel 2019 dalla Regione Lombardia con lo scopo di identificare possibili criticità nella segnalazione;
- identificare le possibili cause di inefficacia terapeutica riportate;
- suggerire possibili azioni volte a migliorare la qualità delle segnalazioni di inefficacia terapeutica e a promuovere una precoce identificazione della loro causa.

Metodi

Dalla RNF sono state estratte le segnalazioni di sospette ADR da inefficacia inserite dal 01/01/2019 al 31/12/2019 utilizzando l'applicativo di *data warehousing* VigiSegn (utilizzato dal sistema nazionale e regionale di farmacovigilanza). I vaccini sono stati esclusi da tale estrazione.

La ricerca è stata effettuata inserendo nei campi in forma strutturata “reazione avversa” e “descrizione delle reazioni e diagnosi” le seguenti parole chiave come *Lowest Level Term* (LLT): “inefficacia”, “fallimento terapeutico”, “mancata efficacia”, “risposta terapeutica diminuita”, “mancata risposta terapeutica”, “farmaco inefficace”, “medicinale inefficace”, “terapia inefficace”, “gravidanza inattesa”, “anestesia insufficiente”.

Ciascuna scheda è stata quindi sottoposta ad una valutazione *case-by-case*, in cui è stata effettuata sia un'analisi di qualità della scheda secondo i criteri già descritti, sia la raccolta di dati utili ad identificare l'eventuale causa di inefficacia.

Le segnalazioni sono state suddivise tra quelle in cui la causa di inefficacia era descritta e riportata nella scheda e quelle in cui non era descritta; a queste ultime è stato applicato l'algoritmo (**Figura 1**) proposto da Vaca Gonzales et al. [4] al fine di identificare la possibile causa di inefficacia dell'ADR segnalata. L'algoritmo si compone di 10 domande in successione volte a individuare:

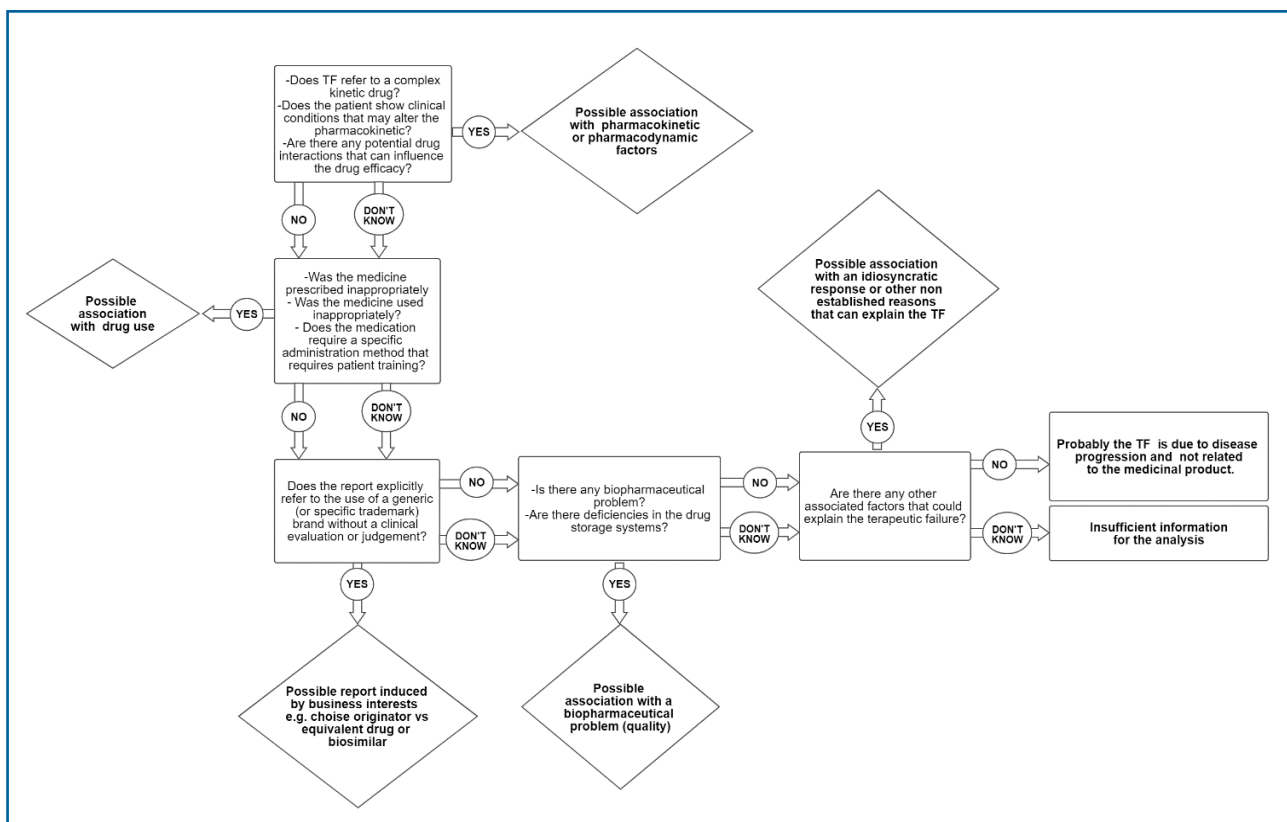


Figura 1 Diagramma di flusso dell'algoritmo proposto da Vaca Gonzales et al. [4].

- la possibile causa di fallimento terapeutico;
- la possibile non correlazione del fallimento terapeutico al farmaco sospetto e la possibile causa della progressione della malattia per cui il medicinale è utilizzato;
- la disponibilità o meno di dati sufficienti ad effettuare l'analisi e quindi valutare la qualità delle segnalazioni in esame.

Le possibili cause di inefficacia individuabili dall'algoritmo sono:

- fattori farmacocinetici o farmacodinamici: il medicinale sospetto ha un complesso profilo farmacocinetico o un ristretto margine terapeutico; possono esserci interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche farmaco/farmaco, farmaco/cibo, farmaco/fitoterapico o integratore; il paziente presenta condizioni fisiopatologiche che possono alterare la farmacocinetica o la farmacodinamica del farmaco sospetto.
- uso del medicinale: il medicinale è prescritto o usato in modo non appropriato, non in accordo con le condizioni di autorizzazione, è mancato un corretto monitoraggio o training all'uso.
- segnalazioni indotte da interessi economici: se la segnalazione si riferisce esplicitamente ed esclusivamente all'uso di un farmaco generico o di uno specifico brand e/o ci sono segnalazioni simili riguardanti lo stesso medicinale provenienti dalla stessa struttura.
- problemi biofarmaceutici (QUALITÀ): problemi di produzione o problemi di conservazione, stoccaggio o trasporto.
- risposta idiosincratICA o altra ragione (TOLLERANZA-TACHIFILASSI- REFRATTARIETÀ- RESISTENZA) che possa spiegare il fallimento terapeutico

Risultati

Analisi di qualità sulle segnalazioni da inefficacia inserite in RNF nel 2019 in regione Lombardia

Dal 01/01/2019 al 31/12/2019, delle 14506 segnalazioni totali inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dalla regione Lombardia, 349 sono risultate segnalazioni di reazioni avverse da inefficacia.

L'80% delle segnalazioni proveniva da studio non interventistico e il 20% da segnalazione spontanea, dati in linea con il trend degli ultimi anni che vede all'incirca un 70% di segnalazioni provenienti da studio e un 30% di segnalazioni spontanee. Ciò dimostra il forte contributo nella segnalazione di sospette reazioni avverse derivante dall'attivazione dei progetti di farmacovigilanza attiva finanziati dall'AIFA.

I maggiori segnalatori sono stati i medici, con il 94% delle segnalazioni inserite (ospedalieri con il 73% delle segnalazioni a cui seguono i medici territoriali con il 21%) (Figura 2). Tale dato si discosta dal dato generale che vede il 61% di segnalatori i

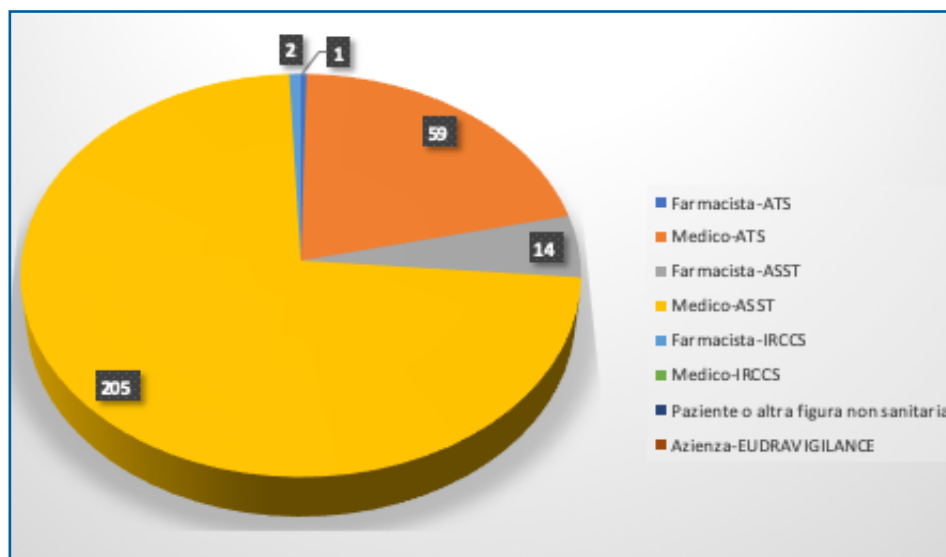


Figure 2 Andamento delle segnalazioni di ADR da inefficacia in Regione Lombardia nel 2019 per qualifica del segnalatore.

medici e il 28% i farmacisti. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che il riconoscimento di inefficacia terapeutica potrebbe richiedere maggiori competenze cliniche e diagnostiche.

Nel 97% dei casi è stata rispettata la tempistica di inserimento: 7 giorni dalla data di ricezione della segnalazione in RNF da parte del Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV). In tutte le schede è stata indicata la gravità, le segnalazioni risultano equamente suddivise in gravi e non gravi (174 gravi e 175 non gravi), dato quasi in linea con quello generale, che vede il 47% delle ADR segnalate come GRAVI e il 53% NON gravi. La distribuzione per criterio di gravità è mostrata in (**Tabella 1**).

Tabella 1 Distribuzione delle segnalazioni gravi da inefficacia in Regione Lombardia nel 2019 suddivise per “Criterio di gravità”

Criterio di gravità	N° segnalazioni	% sul totale
È fatale	1	1%
Ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione	56	32%
Ha provocato invalidità grave o permanente	2	1%
Ha messo in pericolo la vita del paziente	4	2%
Ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita	1	1%
Riporta un evento clinicamente rilevante	110	63%
TOTALE	174	100%

In 14 casi è stata riscontrata incongruenza con la gravità espressa nella segnalazione e i criteri di gravità indicati dalla vigente normativa:

- in 3 casi è stata segnalata come non grave una reazione avversa che ha comportato l'accesso al Pronto Soccorso e trattamenti farmacologici i.m. o e.v.
- in 7 casi è stata segnalata come non grave l'inefficacia di anestetico generale, spinale e locale. Se si considera il farmaco anestetico come medicinale usato in situazione critiche allora bisogna considerare tali segnalazioni gravi. (*Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)*).
- In un caso, l'inefficacia di un contraccettivo orale è stata correttamente indicata come grave, avendo determinato gravidanza inattesa, ma come criterio è stato erroneamente indicato GRAVE - ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT DEL NEONATO invece che GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE, nella scheda infatti veniva riportato “I controlli effettuati durante la gravidanza (villocentesi e morfologica comprese) attestano la buona salute del bambino”
- in un caso è stata segnalata come non grave una reazione che riportava un evento clinicamente rilevante contenuto nella IME list (*Important Medical Event*) (10012373 - Vigilanza ridotta - PT: Riduzione del livello di coscienza)
- in un caso è stato classificato come GRAVE-PERICOLO DI VITA un evento di aumento pressorio per il quale le azioni intraprese (misurazione della pressione arteriosa con Holter pressorio 24 ore) e i dati contenuti nella scheda mostrano una esplicita non gravità
- in un caso è stata segnalata come grave l'inefficacia di un lotto di un farmaco antipertensivo senza la presenza di alcun criterio di gravità

Per quanto riguarda la completezza e l'accuratezza dei dati, dall'analisi di qualità delle segnalazioni da inefficacia è emerso che:

- Dati riguardanti il paziente (età, sesso, iniziali): solo in 3 casi su 349 schede non era presente l'età, in altri 3 casi non era presente il sesso e in 10 casi non erano presenti le iniziali del paziente.
- Dati identificativi del segnalatore: tutte le segnalazioni erano complete di tali informazioni.
- Dati relativi al farmaco/i sospetti: per quanto riguarda la tracciabilità del medicinale, nel 22% delle segnalazioni mancava il nome commerciale, nell'88% mancava il numero di lotto (in 10 casi si trattava di un medicinale biologico quindi dato da riportare in tutte le segnalazioni non solo in quelle da inefficacia).

La carenza di tali dati rappresenta una criticità nelle segnalazioni di sospette reazioni avverse da inefficacia, in quanto la corretta identificazione del medicinale sospetto e del lotto di appartenenza è fondamentale nei casi di inefficacia correlati a potenziali problemi di produzione e di qualità.

La posologia era presente nel 97% delle segnalazioni, la data di inizio terapia era presente nell'85%, mentre quella di fine risultava non disponibile, nei casi in cui il medicinale è stato effettivamente sospeso, solo nel 20% delle segnalazioni.

Erano disponibili nel 97% delle segnalazioni sia l'indicazione terapeutica, utile per valutare l'appropriatezza prescrittiva, che la posologia, utile per valutare se la dose e tempi di somministrazione siano corretti.

Per quanto riguarda l'indicazione terapeutica e la posologia è stato effettuato un controllo di appropriatezza regolatoria e cioè si è verificato sistematicamente che fossero conformi a quanto riportato in RCP in modo da individuare precocemente una possibile causa di inefficacia per indicazione, dose, via o frequenza inappropriata. Si sono così individuate possibili indicazioni terapeutiche non congrue e casi in cui la posologia non adeguata rappresentava la possibile causa di inefficacia; a volte l'errore terapeutico era chiaramente segnalato tramite compilazione del campo 7, altre volte non riconosciuto e quindi non riportato in scheda.

- Dati relativi all'ADR: nel 94% delle segnalazioni era presente la data di insorgenza della reazione, dato importante, insieme alla data di inizio della terapia, per valutare la correlazione temporale tra l'insorgenza della reazione avversa e l'assunzione del farmaco.

I dati di dechallenge e rechallenge, utili per definire correttamente la relazione di causalità tra farmaco sospetto e reazione avversa, risultavano non disponibili, nei casi in cui effettivamente c'è stata sospensione del farmaco, rispettivamente nel 15% e nel 50% dei casi.

Nelle segnalazioni da inefficacia risulta difficile interpretare il dato di dechallenge positivo (presente nel 36% delle segnalazioni) in quanto spesso dalla segnalazione si evince che in realtà il miglioramento è causato da altre azioni intraprese (es. sostituzione della terapia, interventi mirati a risolvere l'ADR insorta) e non dalla sospensione del farmaco sospetto, come è ovvio in una reazione da inefficacia. Quindi tale dato risulta ridondante e poco veritiero.

Per quanto riguarda l'esito della reazione avversa solo nel 12% delle segnalazioni il dato era non disponibile, nel 53% si è assistito ad un miglioramento, nel 24% dei casi si è verificata la completa risoluzione dell'ADR segnalata e nel 2% risoluzione con postumi mentre risultava un esito non aggiornato come "non ancora guarito" nel 9% dei casi. È stata riscontrata una sola segnalazione con "esito decesso-dovuto alla reazione" (Figura 3).

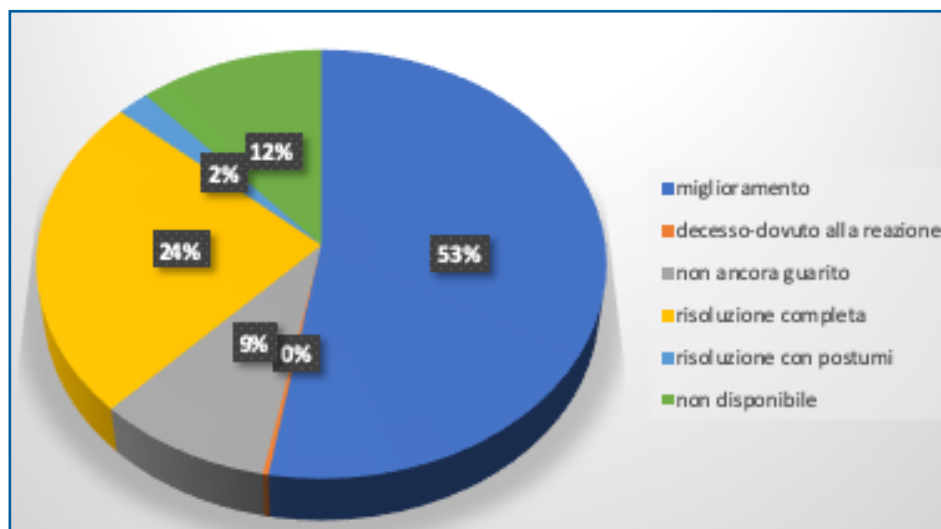


Figure 3 Distribuzione delle segnalazioni suddivise per esito.

Nel 98% delle schede, la codifica dell'ADR conteneva il PT "Farmaco inefficace" ("lack of effect", MedDRA code 10013709), tuttavia in 45 di esse non veniva codificata né una reazione avversa associata né progressione/aggravamento della patologia come richiesto dalla normativa. Solo in due casi, riferendosi a medicinali usati in situazioni critiche, nello specifico anestetici generali, tale codifica può essere ritenuta sufficiente. Negli altri casi sarebbe stato opportuno codificare anche lo specifico termine MedDRA della reazione (es. sintomi della patologia in atto per cui il medicinale si ritiene inefficace) o nel caso di progressione della malattia, che si ritiene essere correlata ad inattesa inefficacia del medicinale assunto per quella stessa patologia, è preferibile codificare sia "Farmaco inefficace" che "aggravamento/progressione di malattia".

Valutazione dell'inefficacia terapeutica dei casi inseriti in RNF nel 2019 in Regione Lombardia

Suddividendo i farmaci sospetti delle segnalazioni di ADR da inefficacia analizzate per primo livello di ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system*), è stato riscontrato che il gruppo anatomico principale più coinvolto è stato l'apparato cardiovascolare (37%) seguito dal sistema nervoso (20%) (**Figura 4**). Tra i farmaci del gruppo C, il 29% era rappresentato da farmaci per il sistema renina-angiotensina, il 20% da farmaci beta bloccanti, il 15% da antiaritmici di classe I e III, il 14% da diuretici e il 12% da calcio- antagonisti. Tra i farmaci del gruppo N, il 39% era rappresentato da farmaci psicolettici, il 24% da antiepilettici, il 16% da anestetici, l'11% da psicoanalitici, il 6% da analgesici, 4% da farmaci anti-Parkinson. Un altro sottogruppo molto numeroso, che da solo rappresentava il 10% di tutti i farmaci sospetti coinvolti, è stato quello degli agenti antitrombotici appartenente al primo livello ATC B: sangue e sistema emopoietico. Tra gli antitrombotici i più segnalati sono stati gli inibitori dell'aggregazione delle piastrine esclusa l'eparina (42%), seguiti dagli antagonisti della Vitamina K (25%) e dagli inibitori diretti del fattore Xa di coagulazione (25%). In soli 21 casi, quindi solo nel 6% delle segnalazioni, la causa di inefficacia veniva descritta e riportata nella scheda attraverso la compilazione del campo 7 ("Le reazioni avverse sono il risultato di uno dei seguenti casi: Farmaci sospetti interagenti, Abuso/uso improprio, *Off label*, Esposizione professionale, Overdose, Errore terapeutico") o attraverso descrizione nel campo "Descrizione della reazione" o nella sezione "Sintesi del caso" da parte del segnalatore o del *sender*.

Le segnalazioni in cui risultava compilato il campo 7 sono 16 (il 4,6% di tutte le segnalazioni da inefficacia), di queste 5 (31%) da abuso/uso improprio; 5 (31%) da errore terapeutico; 3 (19%) da farmaco interagente; 1 (6%) da uso off label e 2 (13%) da overdose (**Figura 5**).

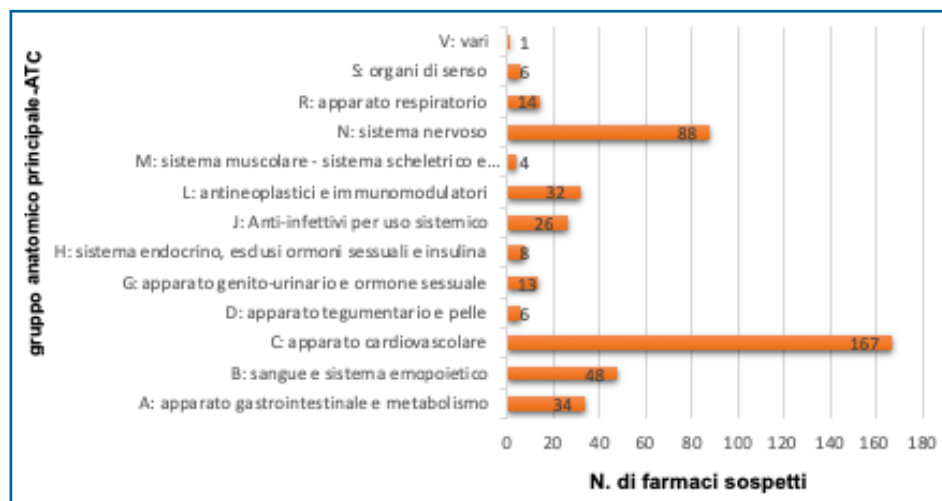


Figure 4 Farmaci segnalati come sospetti nelle ADR da inefficacia in Regione Lombardia nel 2019 raggruppati per ATC di I livello.

I due casi segnalati come overdose sono stati scartati dall'analisi perché riconosciuti come errori di compilazione della scheda in quanto tale condizione non è supportata dai dati contenuti nella segnalazione.

In 5 segnalazioni la causa di inefficacia era descritta in campi diversi dal campo 7.

(Tabella 2).

Solo in pochissime segnalazioni, tra queste, la causa di inefficacia identificata e descritta era contestualizzata e supportata da un giudizio clinico da parte del segnalatore (medico nel 82% dei casi) o del *sender*.

Tabella 2 Descrizione della causa di inefficacia nelle segnalazioni in cui essa è descritta e campi della scheda in cui viene riportata.

Descrizione inefficacia	Causa inefficacia	Campo della scheda in cui viene descritta la causa di inefficacia					
		Campo 7	Descrizione della reazione	Codifica	Descrizione del caso	Commento del segnalatore	Commento del sender
Inefficacia terapia per eruzione cutanea-esantema	Uso off label	SI	SI	SI	SI	NO	NO
Inefficacia terapia antipertensiva	Errore terapeutico	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia farmaco biologico indicato nella psoriasi	Errore nella conservazione del farmaco	SI	SI	SI	SI	NO	NO
Inefficacia anestesia generale	Errore di sottodosaggio	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia anestesia generale	Errore di sottodosaggio	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia anestesia generale	Errore di sottodosaggio	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia terapia antiaritmica	Uso improprio	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia terapia per infezione da <i>Enterobacter cloacae</i>	Uso improprio	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia terapia antiepilettica	Interazione farmacocinetica	SI	SI	SI	NO	NO	SI
Inefficacia terapia antiaritmica	Interazione farmacologica	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia terapia antidiabetica	Uso improprio	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Inefficacia terapia anticoagulante	Interazione farmacologica	SI	SI	SI	NO	NO	NO
Inefficacia politerapia antipertensiva	Uso improprio	SI	SI	SI	NO	NO	NO
Inefficacia politerapia antipertensiva	Uso improprio	SI	SI	NO	NO	SI	NO
Inefficacia terapia antitrombotica	Possibile errore di dosaggio (non supportato da RCP)	NO	NO	NO	NO	SI	NO
Inefficacia terapia antivirale per Sindrome da immunodeficienza acquisita-AIDS	Interazione farmaco/integratore	NO	SI	NO	NO	SI	NO
Inefficacia terapia antiepilettica	Farmacoresistenza	NO	SI	NO	SI	NO	NO
Inefficacia terapia antiepilettica	Farmacoresistenza	NO	SI	NO	NO	NO	NO
Inefficacia terapia antidepressiva	Problema di qualità con conseguente malassorbimento riferita ad uno specifico lotto	NO	SI	SI	NO	SI	NO

La principale causa di inefficacia, in 9 casi, individuata ed esplicitamente segnalata era l'uso non appropriato, intenzionale o non, del medicinale. In molti casi l'inefficacia e la conseguente ADR segnalata sarebbe stata quindi prevenibile o con un maggior training e monitoraggio al paziente, o con un miglior approfondimento della terapia in corso da parte del medico prescrittore nei casi di interazione farmacologica.

In 2 casi era segnalata l'inefficacia di medicinali antiepilettici in seguito allo sviluppo di farmacoresistenza. Per farmacoresistenza (FR) si intende il fallimento di almeno due medicinali antiepilettici ben tollerati, appropriatamente scelti e titolati, nell'ottenimento di un congruo periodo di libertà da crisi. La FR va distinta dalla "pseudo-farmacoresistenza" che deriva da vari fattori di inadeguato controllo delle crisi: scarsa *compliance* del paziente, insufficiente dosaggio farmacologico, inappropriata scelta o combinazione di farmaci, interazioni farmacologiche, presenza di fattori precipitanti non considerati (ad esempio, stress, privazione di sonno, alcool), mancato riconoscimento di lesioni cerebrali progressive e misdiagnosi [5]. In entrambi i casi il medico segnalatore avrebbe potuto, vista la complessità del meccanismo alla base dell'inefficacia, contestualizzare e oggettivare la farmacoresistenza segnalata.

Nella valutazione delle 329 segnalazioni in cui la causa non era descritta ed individuata dal segnalatore, è stato utilizzato l'algoritmo sviluppato da Vaca Gonzales et al. come modello utile a valutare e identificare la potenziale causa di inefficacia. L'applicazione dell'algoritmo effettuata si è basata sui dati raccolti durante l'analisi delle singole schede e supportata dalle informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali coinvolti e da dati di letteratura, con lo scopo di ipotizzare una possibile causa di inefficacia senza voler in alcun modo rappresentare un giudizio clinico. L'applicazione è stata tuttavia molto difficoltosa a causa dei pochi dati disponibili nelle schede a supporto dell'inefficacia segnalata, tale carenza può rendere a volte la valutazione poco oggettiva.

Dall'applicazione dell'algoritmo (**Tabella 3**) è risultato che una parte consistente delle segnalazioni, il 34%, potrebbe provenire da una progressione della patologia indipendente dal farmaco e come tale non andrebbe inserita in RNF. Si trattava di segnalazioni riguardanti pazienti anziani, con patologie concomitanti e situazione pregresse. I farmaci più coinvolti erano gli antipertensivi e gli antitrombotici. In particolare, era presente un gruppo di 42 segnalazioni di inefficace terapia antipertensiva con conseguente "crisi ipertensiva" e accesso al Pronto Soccorso (PS). Secondo i dati raccolti nelle schede, si trattava di pazienti con patologie concomitanti nel 52% dei casi, che assumeva farmaci concomitanti nel 79% e presentava situazioni predisponenti (obesità, fumo, eventi cardiovascolari pregressi) nel 38% dei casi, la media delle età dei pazienti coinvolti nelle segnalazioni era di 69 anni. La concomitanza di più fattori di rischio complica notevolmente la gestione del quadro clinico del paziente anziano iperteso nonché la valutazione dell'effettiva causa dell'insuccesso terapeutico. Dopo aver escluso possibili interazioni farmacologiche e data per scontata l'aderenza alla terapia di cui non veniva fatto cenno nelle schede, è stata ipotizzata una progressione della patologia preesistente e un potenziale inadeguato monitoraggio nel tempo potenzialmente responsabili della comparsa degli eventi da inefficacia segnalati e i relativi accessi al PS. Un miglior monitoraggio nonché una migliore continuità assistenziale sul territorio, un maggiore coinvolgimento del paziente nell'alleanza terapeutica permetterebbe innanzitutto una prevenzione degli eventi avversi da inefficacia e una maggiore tutela della salute pubblica ma anche un'ottimizzazione dell'investimento nei trattamenti farmacologici e una conseguente riduzione degli sprechi e dei costi sanitari prevenibili come l'accesso al PS. Non interagire e non monitorare il paziente nella malattia determina una duplice influenza negativa sui costi sanitari: aumento della spesa per farmaci non utilizzati correttamente e aumento della morbidità e della mortalità conseguenti ad una terapia non efficace. In fase di segnalazione sarebbe opportuno indagare maggiormente sull'aderenza del paziente alla terapia ed eventualmente, soprattutto nei casi di accesso al PS come quelli descritti, predisporre dei questionari al paziente o ad eventuale *caregiver*.

Le altre possibili cause di inefficacia individuate dall'applicazione dell'algoritmo di Vaca Gonzales et al. risultavano equamente distribuite. Per quanto riguarda le segnalazioni in cui era segnalata inefficacia del medicinale con conseguente *switch* tera-

peutico, molto significative sono quelle relative ad inefficacia di biosimilare rispetto ad originator. In queste segnalazioni, l'assenza di dati oggettivi nella sezione "Esami Strumentali e di Laboratorio" e la mancanza di giudizio clinico a supporto dell'inefficacia constatata del biosimilare o della minore efficacia rispetto all'originatore su cui è stata reindirizzata la terapia, nonché i picchi per struttura, cioè quando la segnalazione si riferiva esplicitamente ed esclusivamente all'uso di un farmaco generico o di uno specifico brand e/o c'erano segnalazioni simili riguardanti lo stesso medicinale provenienti dalla stessa struttura sanitaria, hanno determinato la loro classificazione in "Possibili interessi economici".

Quando invece la segnalazione riguardava un medicinale biologico, biosimilare e non, e l'inefficacia insorta dopo periodi prolungati di terapia veniva supportata da dati oggettivi e in cui il problema dell'inefficacia veniva superato con un cambio di terapia verso un principio attivo diverso (biologico o meno), spesso avente meccanismo d'azione diverso, allora la possibile causa di inefficacia è stata individuata nel meccanismo dell'immunogenicità, cioè nella possibilità che la risposta venga meno per l'insorgere nel paziente di anticorpi che, legandosi al medicinale biologico, lo inattivano.

Nel sottogruppo di segnalazioni di inefficacia di biosimilari rientravano inoltre 3 segnalazioni da studio non interventistico e con stessa fonte, che riportavano l'inefficacia di uno stesso biosimilare con principio attivo il pegfilgrastim, un immunostimolante usato nella neutropenia febbrile. In tutte e 3 le segnalazioni erano disponibili dati oggettivi a supporto dell'inefficacia e, nelle 2 segnalazioni in cui era disponibile, coincideva il numero di lotto. In questi casi la presenza della tracciabilità del medicinale biologico è di fondamentale importanza ai fini del monitoraggio di sicurezza e di efficacia. I medicinali biologici sono prodotti da organismi viventi che sono caratterizzati da una naturale variabilità, pertanto, il principio attivo presente nel medicinale biologico finale può avere un grado intrinseco di variabilità minima che può essere presente all'interno di un lotto o tra lotti diversi dello stesso medicinale biologico, soprattutto se i processi produttivi subiscono modifiche nel corso della vita commerciale del medicinale (per esempio, aumento della scala di produzione). Sono sempre applicati controlli rigorosi per garantire che, nonostante questa variabilità, vi sia omogeneità tra i lotti e che le differenze non influenzino la sicurezza o l'efficacia ma per tali medicinali il monitoraggio aggiuntivo post-marketing gioca un ruolo fondamentale.

Tabella 3 Possibili cause di inefficacia delle ADR inserite in RNF nel 2019 nella regione Lombardia individuate con l'applicazione dell'algoritmo sviluppato da Vaca Gonzales et al. [4]

Possibile causa di inefficacia	N° segnalazioni
Condizioni cliniche del paziente che possono aver alterato la farmacocinetica del farmaco	5
Possibili interazioni farmacologiche	6
Possibile problema di aderenza: casi in cui il farmaco sospetto non viene sospeso né la sua dose modificata, non sussistono farmaci potenzialmente interagenti né patologie concomitanti e condizioni predisponenti	25
Possibile inappropriatezza prescrittiva (indicazione terapeutica del farmaco sospetto non corrispondente all'RCP del prodotto)	5
Possibile errore di dosaggio insufficiente o per inappropriatezza prescrittiva o per gravità della patologia (casi in cui la dose del farmaco segnalato come inefficace viene aumentata in seguito ad ADR)	24
Possibili interessi economici. Cambio terapia/switch non contestualizzato e non supportato da dati oggettivi, spesso più segnalazioni simili provenienti da stesse strutture	26
Possibile problema di qualità riferita a specifico lotto risolto nella quasi totalità dei casi con sostituzione del lotto dello stesso farmaco	10
Possibile associazione a fattori idiosincratichi (TOLLERANZA-REFRATTARIETÀ-RESISTENZA-IMMUNOGENICITÀ)	25
Progressione della malattia: presenza di condizioni concomitanti (età avanzata), predisponenti e pregresse che fanno ipotizzare ad un aggravamento della patologia preesistente indipendente dal farmaco	117
Non ci sono dati sufficienti per la valutazione	86

Nel 25% delle segnalazioni non erano presenti dati sufficienti per la valutazione della possibile causa di inefficacia, in queste segnalazioni rientravano la maggior parte delle segnalazioni spontanee e non aventi un medico come segnalatore a supporto del fatto che il riconoscimento e la segnalazione della mancata efficacia richiedono strumenti clinico diagnostici. Tra queste, era presente un gruppo di 6 segnalazioni, molto

significativo per gravità ed esito, riguardante segnalazioni di gravidanza inattesa con sistema contraccettivo a rilascio intrauterino (*intrauterine delivery system*, IUS). Tutti i casi sono stati segnalati come gravi come richiesto dalla normativa. In quattro casi si trattava di gravidanza ectopica e in due casi di gravidanza intrauterina (**Tabella 4**).

Tabella 4 Segnalazioni da inefficacia di sistema contraccettivo a rilascio intrauterino

Età	Peso (kg)/ Altezza (cm)	Data inizio terapia	Data constatazione gravidanza	Adr	Azioni intraprese
25	ND	01/07/2017	27/12/2018	Gravidanza ectopica (1° trimestre)	Salpingectomia laparoscopica monolaterale, rimozione IUS
39	62/170	07/02/2017	03/03/2019	Gravidanza ectopica (5 settimane)	Salpingectomia laparoscopica monolaterale urgente, rimozione IUS
34	ND	01/12/2017	03/06/2019	Gravidanza ectopica (età gestazionale non disponibile)	Salpingectomia laparoscopica monolaterale (sinistra), rimozione IUS
22	ND	01/11/2017	28/05/2019	Gravidanza ectopica (età gestazionale non disponibile)	Salpingectomia laparoscopica monolaterale (destra), rimozione IUS
31	61/165	ND	05/07/2019	Gravidanza intrauterina (2°trimestre)	Rimozione IUS, prosecuzione gravidanza
39	48/155	04/02/2017	04/02/2019	Gravidanza intrauterina (11 settimane)	Rimozione IUS, prosecuzione gravidanza

L'insorgenza dell'inefficacia era avvenuta dopo un anno in un caso, dopo circa due anni in due casi e dopo circa un anno e sei mesi in due casi, mentre in un caso la data di inserimento non era disponibile. In nessuna delle segnalazioni erano riportati eventuali fattori di rischio e problemi legati alla paziente che potessero essere correlati all'insuccesso contraccettivo, né informazioni su eventuali difficoltà e criticità al momento dell'inserimento del dispositivo. In nessuna delle segnalazioni era disponibile il numero di lotto del dispositivo intrauterino coinvolto, dato che sarebbe stato utile per valutare un eventuale problema di qualità legato al dispositivo medicato responsabile dell'inefficacia contraccettiva.

Negli studi clinici, l'incidenza complessiva della gravidanza ectopica con dispositivo intrauterino è stata di circa 0,11 per 100 donne-anno. L'efficacia contraccettiva è stata analizzata in uno studio clinico condotto con 1432 donne di età compresa tra 18 e 35 anni, comprendenti il 38,8% (556) di nullipare delle quali l'83,6% (465) erano nulligravide durante l'uso [fonte: *RCP del prodotto*]. La percentuale di fallimento è stata dello 0,4% circa a 1 anno e la percentuale di fallimento cumulativa è stata dello 0,9% circa a 3 anni. La percentuale di fallimento comprende anche le gravidanze dovute a espulsioni non diagnosticate e a perforazioni. Il levonorgestrel è rilasciato a livello locale nella cavità uterina. La curva di rilascio in vivo è caratterizzata da una cospicua riduzione iniziale che si attenua progressivamente dando luogo a una variazione minima dopo 1 anno fino alla fine del periodo di utilizzo previsto di 3 anni. L'analisi per sottogruppi dei dati della Fase III ha mostrato che l'efficacia del dispositivo non è influenzata da età e indice di massa corporea. Tuttavia, gli studi clinici sono stati condotti in donne sotto i 35 anni di età e non applicabili ai due casi riportati riguardanti due donne di età superiore. Molti lavori dimostrano che in donne con obesità la contraccezione intrauterina rappresenta il metodo contraccettivo più efficace e che quindi il peso non rappresenta un fattore di rischio di inefficacia per tale metodo contraccettivo rispetto ad altri disponibili sul mercato [6].

Partendo dall'evidenza che nessun metodo contraccettivo è efficace al 100%, l'incidenza di gravidanza osservata in regione Lombardia nell'anno 2019 nelle donne

che hanno utilizzato il dispositivo intrauterino in esame, sembra essere superiore a quella studiata e riportata in RCP; tuttavia, per poter valutare correttamente questo dato, bisognerebbe approfondire con i dati di consumo del prodotto e con l'indagine di eventuali fattori di rischio e criticità non riportate nelle segnalazioni effettuate. In una di tali segnalazioni era riportato, nella sezione "descrizione del caso", in seguito a richieste di informazioni da parte di AIFA e CRFV: "Non c'erano fattori di rischio come obesità o fumo, la gravidanza è in corso e prosegue senza complicanze".

Nel 12% delle segnalazioni è risultata quindi la notevole carenza dei dati di tracciabilità del medicinale (nome commerciale e lotto) richiesti dalle autorità regolatorie e disponibili solo. In alcuni casi, come nel gruppo delle segnalazioni di gravidanza inattesa con sistema contraccettivo a rilascio intrauterino, la presenza del numero di lotto sarebbe stata determinante per individuare/scartare possibili problemi di qualità come causa dell'inefficacia contraccettiva.

Spesso è sembrato mancare un attento giudizio clinico nel distinguere la mancanza di efficacia della terapia in atto da una progressione della malattia non attribuibile al medicinale stesso.

La provenienza per l'80% da studio non interventistico e la presenza di picchi per strutture potrebbe far pensare che parte di tali segnalazioni derivino dalla sollecitazione a segnalare più che dalla reale constatazione di inefficacia inattesa del farmaco.

Diversi sono stati i lavori che hanno utilizzato l'algoritmo di Vaca et al. [4] nell'individuazione delle possibili cause di inefficacia in segnalazioni di sospette reazioni avverse da fallimento terapeutico [7-9]. In tutti i lavori, così come nel presente, è emerso il grosso limite nell'applicazione proprio nella carenza di informazioni riportate nelle schede di segnalazioni di sospette reazioni avverse da inefficacia a supporto del fallimento terapeutico segnalato e di dati utili ad una migliore identificazione del caso (es. conservazione del farmaco, aderenza e monitoraggio della terapia, dati da esami strumentali e di laboratorio).

Risulta chiaro come una raccolta più accurata di dati, mirata all'identificazione della causa di inefficacia nella fase di segnalazione da parte del medico/farmacista segnalatore e nella fase di follow-up da parte del RLFV, potrebbe rendere possibile una valutazione oggettiva del singolo caso e permettere l'individuazione precoce di potenziali segnali di sicurezza correlati ad inefficacia terapeutica.

Il questionario proposto nell'algoritmo potrebbe, a tale scopo, essere utilizzato nelle fasi sopracitate come strumento e guida per rendere più completa la segnalazione da inefficacia e favorire le successive attività di analisi, *causality assessment* e *signal management* da parte del CRFV e delle autorità regolatorie.

Inoltre, utilizzando l'algoritmo come strumento nelle fasi di segnalazione e follow-up, si potrebbero riconoscere le effettive segnalazioni di reazioni avverse da inefficacia e scartare i possibili casi di cui la vigente normativa non richiede l'inserimento in RNFV es. progressione della malattia non associata al farmaco; inappropriatezza prescrittiva, d'uso o errore terapeutico non causa di ADR. Si eviterebbe così sovrasesnalazione e ridondanza che potrebbero, a lungo andare, creare distorsioni nel sistema di segnalazione non solo nella RNFV ma inevitabilmente nel database europeo Eudravigilance e in quello mondiale (Vigibase) in stretta comunicazione tra di loro.

Inoltre, l'individuazione nelle fasi iniziali della segnalazione della potenziale causa di inefficacia terapeutica potrebbe permettere di intercettare possibili problemi di sicurezza legati ai molteplici meccanismi e processi alla base della mancata efficacia.

Conclusioni

Segnalare i casi di inefficacia terapeutica, con le modalità descritte e secondo gli standard di qualità richiesti dalle autorità regolatorie, può giocare un ruolo fondamentale nel sistema di farmacovigilanza permettendo:

- il monitoraggio della sicurezza del farmaco e rivalutazione del rapporto rischio/beneficio
- l'individuazione di eventuali problemi di produzione e di qualità farmaceutica
- l'individuazione di popolazioni a rischio
- la prevenzione di errori terapeutici e problemi di appropriatezza.

Tuttavia, un obiettivo importante deve essere migliorare la qualità di tali segnalazioni e stimolare la raccolta di dati a supporto dell'inefficacia segnalata. A tal fine il questionario proposto nell'algoritmo di Vaca et al. [4] potrebbe essere utilizzato nelle fasi di segnalazione da parte del medico/farmacista segnalatore e nella fase di follow-up da parte del RLFV, come strumento e guida per rendere più completa la segnalazione da inefficacia e favorire le successive attività di analisi, *causality assessment* e *signal management* da parte del CRFV e delle autorità regolatorie. Tuttavia, l'azione più incisiva e fattibile nel promuovere la qualità della segnalazione rimane sicuramente l'attività di informazione e formazione costante ai segnalatori da parte del CRFV e dei RLFV. Il CRFV in questo svolge un ruolo cruciale attraverso la programmazione di riunioni con i RLFV, predisponendo per questi un piano di formazione annuale nonché organizzando eventi di formazione/sensibilizzazione rivolti agli operatori sanitari (in accordo con la "Procedura operativa per i Centri Regionali di farmacovigilanza" -aggiornamento giugno 2018). Nei casi in cui l'ADR da inefficacia porti a switch terapeutico, le segnalazioni dovrebbero essere correlate, come già richiesto da AIFA, da una relazione clinica a supporto di tale scelta soprattutto quando questa non è in accordo con le direttive nazionali volte alla sostenibilità delle risorse sanitarie.

Bibliografia

- [1] Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press. 1977: 10.
- [2] Misu T, Kortepeter CM, Muñoz MA, et al. *An Evaluation of "Drug Ineffective" Postmarketing Reports in Drug Safety*. Surveillance Drugs Real World Outcomes. 2018 Jun; 5(2): 91–99.
- [3] Meyboom RH, Lindquist M, Flygare AK, et al. *The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction*. Drug Saf. 2000; 23(2): 95–99.
- [4] Vaca González CP, Martínez R, López Gutiérrez JJ, et al. *Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports-proposal and pilot analysis*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013; 22(2): 199–206.
- [5] Michelucci R, La Neve A, Mecarelli O, et al. *Guida pratica per la gestione del paziente affetto da epilessia* LICE. 2018.
- [6] Robinson JA, Burke AE. *Obesity and hormonal contraceptive efficacy*. 2018.
- [7] Hye-Jun K, Han Eol J, Ji-Hwan B, et al. *Characteristics and trends of spontaneous reporting of therapeutic ineffectiveness in South Korea from 2000 to 2016*. PLoS ONE YEAR; 14(2).
- [8] Ruiz-Garzon JA, Rojas-Velandia CA, Calderon-Ospina CA. *Drug Therapeutic Failures as a Cause of Admission to an Intensive Care Unit at a University Hospital*. J Res Pharm Pract. 2019; 8(3): 168–172.
- [9] Gagne JJ, Bykov K. *On analyzing therapeutic ineffectiveness reports*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013; 22(2): 207–208.