

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 13 • Numero 2 • Giugno 2021

RASSEGNE

La sperimentazione clinica nei bambini: limiti e possibilità

Ipolipemizzanti nei bambini: evidenze dai trial clinici

**Antibiotico-resistenza: cause, conseguenze, strategie di ricerca
e politiche sanitarie per contrastarla**

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

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

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

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

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

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

Claudio BORGHI

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

Ovidio BRIGNOLI

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Achille CAPUTI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Manuela CASULA

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Francesco CIPOLLONE

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

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

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

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

Publicazione trimestrale

Volume 13 • Numero 2 • Giugno 2021

Sommario

► RASSEGNE

La sperimentazione clinica nei bambini: limiti e possibilità

Viviana Giannuzzi, Maddalena Toma, Adriana Ceci

Ipolipemizzanti nei bambini: evidenze dai trial clinici

Marta Gazzotti, Giorgia Carlucci, Giulia Molari

Antibiotico-resistenza: cause, conseguenze, strategie di ricerca e politiche sanitarie per contrastarla

Caterina Sbaffi, Elena Olmastroni, Elena Tragni

5
14
25

► SELEZIONE DELLA LETTERATURA

► **Efficacia e sicurezza dei vaccini anti-COVID: una meta-analisi di trial clinici di fase 3**

► **La gestione del dolore cronico**

Elena Tragni, Manuela Casula

40
44

► ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmaservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

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

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

Cari colleghi,

gli articoli contenuti in questo secondo numero del 2021 affrontano tematiche di estremo interesse.

Nella prima rassegna, di Giannuzzi et al., vengono presentate le problematiche relative alla sperimentazione clinica in età pediatrica, discutendone le criticità ma anche le potenzialità, e illustrando la normativa a supporto. Nella rassegna di Gazzotti et al. vengono riviste le principali evidenze relative all'utilizzo, proprio nella popolazione pediatrica, delle terapie ipolipemizzanti oggi disponibili, evidenziando come spesso i dati limitati provenienti dalla sperimentazione clinica vengano necessariamente integrati con esperienze in *real-life*. Infine, la terza rassegna, di Sbaffi et al., affronta il problema dell'antibiotico-resistenza attraverso un'analisi dei meccanismi coinvolti, delle cause alla base della rapida diffusione, delle conseguenze a cui può portare e infine delle soluzioni che sono state messe in atto o che sarà necessario attuare per affrontarla.

Nello spazio riservato agli elaborati prodotti nell'ambito del Master in Farmacovigilanza, dapprima viene presentato un progetto svolto presso il Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Regione Campania, che ha riguardato la sicurezza cardiaca di alcuni farmaci usati nel trattamento di COVID-19, valutando in dettaglio le segnalazioni spontanee inserite nel database europeo di farmacovigilanza. Il secondo lavoro, condotto presso la Medical Affairs Division di IBSA Farmaceutici Italia, è relativo all'aggiornamento dei dati di sicurezza post-marketing di un dispositivo medico a base di acido ialuronico.

Vi auguro Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA NEI BAMBINI: LIMITI E POSSIBILITÀ

Paediatric clinical trials: limits and opportunities

Viviana Giannuzzi, Maddalena Toma, Adriana Ceci

Fondazione per la Ricerca Farmacologica Gianni Benzi Onlus, Bari

Keywords

Paediatrics
Clinical trials
Methodology
Biomedical ethics

Abstract

Children require ad hoc studies specifically designed to investigate pharmacological and toxicological aspects in the paediatric population, in order to develop safe, efficacious and of quality medicines. Even though clinical trials involving the paediatric population represent a fundamental step for a safe and efficacious use of drugs in children, various difficulties and concerns arise. This results in difficulties to perform paediatric studies in compliance with the existing guidelines and recommendations for high-quality paediatric studies. So, in the past, paediatric population, especially the youngest one, the neonates, were excluded from R&D of medicines. The entry into force of the Paediatric Regulation has given an important contribution to reduce these barriers and to support the development of drugs for children and a general increase of clinical trials involving children has occurred. Paediatric clinical trials follow the same rules of all other investigational studies. In addition, further specific provisions apply for paediatric trials. In fact, regulatory actions were adopted for requiring to adequately study drugs in paediatrics from scientific, methodological and ethical point of view, and innovative approaches have been implemented to facilitate the performing of clinical trials. Special attention should be paid to the impact of the new clinical trials Regulation on paediatric clinical research. This chapter is focused on clinical trials in children and describes paediatric trial characteristics, methodological and ethical issues. The requirements stated in the international, European and national regulatory and procedural guidance, including the upcoming European Clinical Trial Regulation, aimed to stimulate a correct paediatric clinical research, are also dealt with.

Introduzione

I bambini sono vulnerabili e particolarmente bisognosi di protezione, e gli adulti hanno nei loro confronti la responsabilità di tutelarli, di non pregiudicare in alcun modo il loro bene. Nel contempo, essi dovrebbero poter usufruire dei progressi compiuti dalla medicina e dei vantaggi della ricerca scientifica. La sperimentazione clinica pediatrica pone quindi una sorta di paradosso: da un lato ogni società vuole salvaguardare i minori dai rischi della sperimentazione; dall'altro, gli stessi bambini sono esposti a pericoli quando ricevono farmaci studiati per gli adulti e insufficientemente testati nella popolazione pediatrica.

I bambini richiedono studi clinici *ad hoc*, volti a valutare gli aspetti farmacologici e tossicologici specificatamente nella popolazione pediatrica al fine di sviluppare farmaci di qualità, sicuri ed efficaci. Nonostante le sperimentazioni cliniche pediatriche rappresentino uno step fondamentale per un uso sicuro ed efficace di farmaci nei bambini, insorgono varie difficoltà e perplessità, ed il ritorno economico non sembra giustificare il costo delle sperimentazioni cliniche (**Figura 1**). Per questo motivo, in passato, la popolazione pediatrica, e specialmente i neonati, era esclusa dalla ricerca e sviluppo dei farmaci. A causa della mancanza di studi pediatrici *ad hoc*, molti farmaci sono stati utilizzati per anni nei bambini sulla base di dati estrapolati da studi sugli adulti, senza informazioni corrette su dosaggio, efficacia e sicurezza [1].

Il bisogno di eseguire trial clinici nei bambini in conformità con le norme di buona pratica clinica (*Good Clinical Practice*, GCP) [2] è stato preso in considerazione per la prima volta in Europa dalla Direttiva 2001/20/CE [3] che include l'articolo 4 volto a garantire che la ricerca clinica pediatrica in Europa venga condotta ad un livello eticamente elevato.

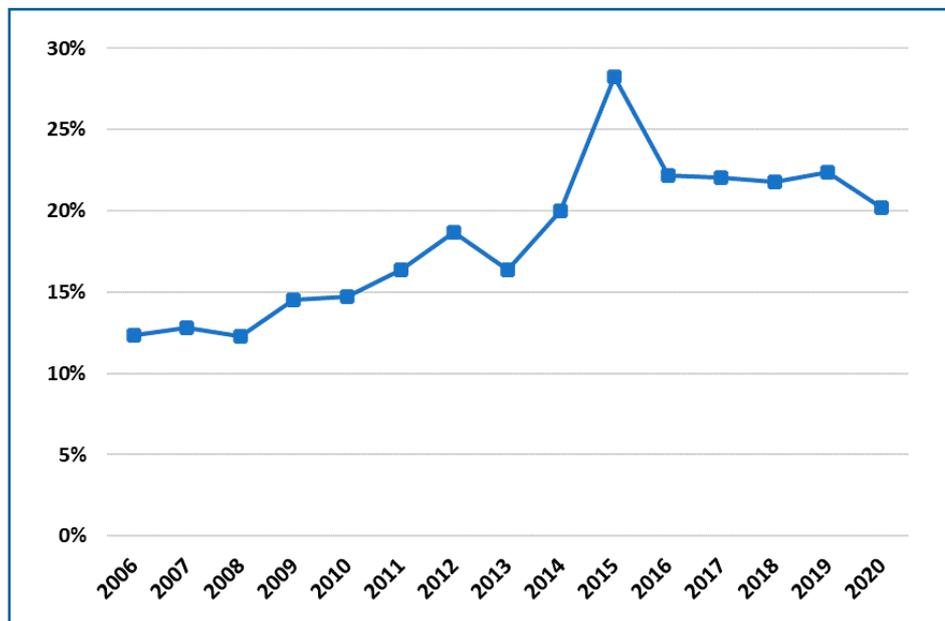
Successivamente, con l'entrata in vigore del Regolamento Pediatrico [4] come emendato [5], si è verificato un aumento generale delle sperimentazioni cliniche pediatriche [6, 7]. Il Regolamento, infatti, impone che tutti i farmaci siano adeguatamente studiati nei bambini e sviluppati per l'uso nella popolazione pediatrica, con formulazioni

Corrispondenza: Viviana Giannuzzi, Fondazione per la Ricerca Farmacologica Gianni Benzi onlus, Via Putignano, 133 - 70122 Bari. E-mail: vg@benzifoundation.org

Figura 1 Percentuale dei trial clinici pediatrici rispetto al totale (per anno di autorizzazione).

Fonte: EU Clinical Trials Register [34].

Estrazione dati: 25/05/2021.



appropriate all'età, garantendo che questi medicinali siano di alta qualità. A sostegno di questo impegno, il Regolamento stabilisce degli incentivi *ad hoc*. Se da un lato il Regolamento decreta chiaramente il bisogno di condurre studi pediatrici, dall'altro lato riconosce il dovere di evitare studi non necessari. Per esempio, per le patologie che si verificano solo negli adulti, e per i farmaci che possono essere pericolosi, inefficaci e senza un significativo beneficio terapeutico per i bambini, il programma di sviluppo di farmaci pediatrici non deve essere implementato.

Questa rassegna tratta la sperimentazione clinica nei bambini e ne descrive le caratteristiche, le questioni etiche e metodologiche. Sono illustrati anche i requisiti stabiliti nelle procedure internazionali, europee e nazionali, tra cui l'imminente Regolamento Europeo sui trial clinici [8], che hanno l'obiettivo di stimolare una corretta ricerca clinica pediatrica.

Perché condurre una sperimentazione clinica pediatrica

Le ragioni per cui devono essere eseguite le sperimentazioni cliniche pediatriche sono principalmente due:

- i bambini non sono piccoli adulti;
- i bambini richiedono studi specifici che coprono tutte le fasi dello sviluppo.

I bambini non sono piccoli adulti

L'ampia esposizione dei bambini ai farmaci è un fenomeno spesso poco considerato. I minori presentano caratteristiche particolari che rendono complesso il trasferimento di risultati clinici ottenuti nell'adulto. Nonostante ciò, a causa di problemi etici, pratici ed economici, la maggior parte dei farmaci oggi sul mercato è stata sperimentata solo nell'adulto.

Ogni bambino appare come un "*lavoro in corso*", e questo processo di crescita dinamica è una delle maggiori differenze tra la popolazione pediatrica e quella adulta; allo stesso modo questo rende anche i bambini diversi tra loro, nelle diverse età pediatriche.

Bisogna considerare che la popolazione pediatrica rappresenta uno spettro di diverse fisiologie in evoluzione, che si estende dal piccolo neonato prematuro agli adolescenti. Questi cambiamenti fisiologici influenzano la farmacologia nei bambini, tanto che si possono verificare diverse risposte farmacologiche e reazioni avverse [9, 10]. Considerato il processo di maturazione dei bambini, le linee guida ICH Topic E11 [11] e il Regolamento Pediatrico [4, 5] hanno definito le seguenti fasce d'età: neonati prematuri (fino alla 36^a settimana di gestazione), neonati a termine (da 0 a 28 giorni), infanti e bambini (da più di 28 giorni a 23 mesi), bambini (da 2 a 11 anni), adolescenti (da più di 11 a 17 anni).

Se la dose per i bambini viene normalizzata rispetto a quella per gli adulti in base all'età, peso corporeo o a qualche altra covarianza demografica, senza evidenze precedenti di come questi fattori contribuiscano alle differenze nell'esposizione ai farmaci, la sti-

ma della dose pediatrica può risultare inappropriata e non sicura [12]. Soprattutto in passato, si estrapolavano i dosaggi per le varie età pediatriche da quelli approvati per gli adulti, per esempio in proporzione al peso, senza informazioni su farmacocinetica (*pharmacokinetics*, PK) e farmacodinamica (*pharmacodynamics*, PD) nei pazienti giovani. Tuttavia, date le differenze tra PK, PD e reazioni avverse ai farmaci tra bambini e adulti, non è sempre possibile estrapolare informazioni farmacologiche e tossicologiche da quelle degli adulti.

Figura 2 Tempistica e tipo di sviluppo pediatrico.
Fonte: FDA Guidance for Industry 2003 [35].

Timing and type of paediatric development according to ICH/E11 guidance document			
Disease	Timing of studies	Type of studies	
Predominantly or exclusively affecting paediatric patients (GROUP 1)	The entire development program will be conducted in children	PK, Efficacy Safety	
Serious or life-threatening conditions occurring in both adults and paediatric patient, with no or limited therapeutic options (GROUP 2)	Paediatric development should begin early, following phase 1 in adults and after potential benefit has been demonstrated	IF: Adult indications, similar disease process and outcomes	PK/(PD) in all the age ranges Safety
		IF: New indication, different course of the diseases or outcomes	PK in all age ranges Efficacy Safety
Other diseases or conditions (GROUP 3)	Limited paediatric data would be available at the time of the application, but more would be expected after Marketing Authorisation	Short and Long Term Safety	

La necessità di avere trial pediatriche specifici è particolarmente importante in caso di patologie tipiche della popolazione pediatrica, che non si manifestano negli adulti ma durante la crescita e la maturazione dell'organismo, come gli squilibri ormonali (deficit dell'ormone della crescita, ipotiroidismo), l'enuresi, il deficit dell'attenzione, sindromi epilettiche pediatriche e altre malattie neonatali (sindrome da stress respiratorio, apnea, dotto arterioso, ipertensione polmonare).

Inoltre, le malattie di cui soffrono i bambini possono differire da quelle degli adulti per epidemiologia, eziopatogenesi, severità (ci possono essere patologie relativamente benigne negli adulti, come l'ulcera peptica, che tendono ad essere rare e più severe nei bambini) o per la risposta ai farmaci.

I bambini richiedono studi specifici che coprono tutta la fase dello sviluppo

Come conseguenza di quanto detto sopra, un piano di sviluppo *ad hoc* è necessario per studiare i farmaci nei bambini. Inoltre, ogni piano di studio dovrebbe avere caratteristiche specifiche.

Per studiare adeguatamente e in maniera sicura i farmaci nei bambini, prima dell'inizio della sperimentazione clinica pediatrica, generalmente sono necessari studi su animali giovani, oltre a quelli preclinici "classici" [13]. Di particolare importanza sono gli studi di fase precoce. Senza questi studi non possono esserci informazioni sui dosaggi efficaci, tolleranza e tossicità. Per esempio, studi di PK determinano i parametri farmacocinetici necessari a fornire le raccomandazioni di dosaggio e lo sviluppo della formulazione nelle diverse fasce d'età [14].

Per quanto riguarda gli studi di sicurezza, essi sono necessari quando la valutazione della sicurezza non può essere estrapolata dalle informazioni ottenute negli adulti o da

un diverso gruppo di popolazione pediatrica. Dagli studi preclinici può risultare un diverso profilo di eventi avversi, oppure un organismo in sviluppo può non manifestare un evento avverso acuto, ma ad uno stadio più tardivo. Pertanto, possono essere necessari studi o dati di farmacovigilanza a lungo termine [11, 15].

Per una sperimentazione pediatrica, è importante prendere in considerazione gli end point appropriati all'età. Infatti, gli end point clinici comunemente misurati nelle sperimentazioni sugli adulti potrebbero risultare inappropriati per i bambini. Quando gli end point clinici di maggiore rilevanza richiedono troppo tempo per svilupparsi, o non si verificano in un numero abbastanza grande di persone, o non sono etici da misurare, spesso gli studi pediatrici prevedono i cosiddetti end point surrogati, definiti "biomarcatori destinati a sostituire un end point clinico" dal *US National Institutes of Health*. Nella sperimentazione pediatrica bisogna anche affrontare spesso il problema del ridotto numero di soggetti da arruolare. Infatti, generalmente si programmano sperimentazioni cliniche multicentriche. Tuttavia, per ragioni etiche, la dimensione di una sperimentazione pediatrica dovrebbe essere più piccola possibile, per esporre un numero minimo di bambini all'inevitabile stress derivante dalla partecipazione alla sperimentazione clinica. La sfida è quindi quella di bilanciare gli aspetti etici con l'arruolamento di un numero sufficiente di bambini in grado di garantire un potere statistico adeguato per i risultati dello studio [11, 16]. Bisogna considerare anche che le differenze nelle risposte ai farmaci correlate all'età possono richiedere la stratificazione nelle diverse fasce d'età, e questo richiede un aumento della dimensione del campione.

Queste prerogative implicano una maggiore complessità per uno studio clinico pediatrico e, conseguentemente, la metodologia sperimentale deve essere adattata.

Il quadro normativo applicabile in Italia

Le sperimentazioni cliniche pediatriche seguono le stesse regole di tutti gli altri studi sperimentali. Inoltre, per le sperimentazioni pediatriche, si applicano ulteriori disposizioni derivanti dal Regolamento Pediatrico [4, 5].

Ogni Paese ha requisiti e procedure differenti, e questo impatta sulla preparazione e conduzione degli studi pediatrici, portando ad ulteriori difficoltà, considerando che gli studi pediatrici sono spesso multi-centrici e multi-nazionali [17], nonostante si applichino le norme di buona pratica clinica implementate in leggi nazionali [18, 19] e le altre normative europee.

È bene sottolineare che il Decreto Ministeriale del 10 maggio 2001 [20] permette ai pediatri di libera scelta di eseguire gli studi di fase III e IV. Nel Decreto Ministeriale del 14 luglio 2009 sono incluse disposizioni *ad hoc* in materia di assicurazione da implementare negli studi pediatrici [21].

Infine, la necessità di esperti in pediatria nei Comitati Etici per la valutazione dei protocolli è stata riconosciuta dalla Direttiva 2001/20/CE [3], come recepita dal Decreto Legislativo Italiano 211/03 [18], e successivamente dal nuovo Regolamento Europeo dei Trial Clinici [8].

Principi etici per la ricerca pediatrica

Gli stessi principi etici valgono per tutte le fasce d'età, dai bambini agli anziani. Il bisogno sempre maggiore di fare ricerca medica sui bambini ha portato anche a chiedersi se la legge abbia inquadrato in maniera appropriata il bilancio tra la necessità di sperimentazioni cliniche e gli interessi e i diritti del bambino. Se da un lato è comunemente accettato che i bambini devono ricevere una protezione speciale [22], dall'altro c'è da considerare che regole troppo restrittive potrebbero ostacolare la ricerca stessa. La ricerca clinica sui bambini solleva molte preoccupazioni etiche e scientifiche. Innanzitutto, è importante sottolineare che le sperimentazioni cliniche che non sono necessarie per i bambini per raggiungere un importante bisogno di salute pubblica dovrebbero essere evitate, e che gli studi dovrebbero essere eseguiti in luoghi idonei e da persone qualificate. Inoltre, è fondamentale per la protezione dei bambini che le reazioni avverse attese e inattese siano segnalate, sia dai bambini che dai genitori. In accordo col nuovo Regolamento Europeo [8], uno studio clinico su minori può essere cominciato solo se ci sono le seguenti condizioni:

- è stato ottenuto il consenso informato dal rappresentante legalmente designato;
- i minori hanno ricevuto informazioni in una forma adeguata alla loro età e maturità intellettuale dallo sperimentatore o dai membri del team di ricerca qualificati o da esperti nel trattare con i bambini;
- è rispettato dallo sperimentatore il desiderio esplicito del minore, che è in grado di formarsi un'opinione e di valutare le informazioni, di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento, o di ritirarsi;
- non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari al soggetto o ai rappresentanti legali, ad eccezione delle indennità compensative delle spese e per il mancato guadagno connesso direttamente alla partecipazione alla sperimentazione;
- la sperimentazione clinica è finalizzata a studiare i trattamenti per una patologia che colpisce solo i bambini o risulta fondamentale per convalidare i dati ottenuti nei trial clinici su persone capaci di dare il consenso oppure ottenuti con altri metodi di ricerca;
- la sperimentazione clinica si riferisce a una condizione clinica di cui soffre il minore interessato o è di natura tale da poter essere effettuata solo su minori;
- ci sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica produca: (i) un beneficio diretto al minore in misura superiore ai rischi e agli oneri; o (ii) un determinato beneficio per la popolazione rappresentata dal minore interessato e tale sperimentazione comporti solo rischi e oneri minimi per il minore coinvolto rispetto al trattamento standard della sua condizione.

La Commissione Europea ha pubblicato un documento che contiene raccomandazioni sugli aspetti etici della sperimentazione clinica pediatrica [16]. Questo documento chiarisce il processo di valutazione del rischio/beneficio, le procedure di informazione e di consenso/assenso in base alle fasce d'età e al livello di maturità dei minori e il processo di revisione etica dei protocolli pediatrici. Inoltre, vengono trattati la protezione dei dati individuali (tra cui il futuro utilizzo dei dati ottenuti, gli effetti a lungo termine sulla sicurezza) e questioni assicurative. È importante considerare che l'uso del *placebo* dovrebbe essere più limitato rispetto agli adulti, e che i bambini sani non dovrebbero essere arruolati nei trial (ad eccezione degli studi di palatabilità di formulazioni orali, degli studi di prevenzione e con vaccini pediatrici, inclusi gli studi di immunogenicità).

Il rapporto rischio/beneficio rappresenta una delle questioni più importanti della ricerca pediatrica clinica. I benefici dovrebbero essere valutati in maniera conservativa, mentre i danni in modo più ampio. I benefici devono essere evidenti per il singolo bambino o per i bambini in generale, altrimenti la ricerca non potrebbe essere condotta anche se comporta rischi minimi. I danni devono essere valutati dal punto di vista del bambino ed essere sensibili alla sua minore capacità di capire cosa sta succedendo. La soglia del danno nei bambini è basata sullo standard del "minimo rischio" e "minimo onere", oltre i quali ci deve essere una giustificazione specifica per l'esposizione a tale rischio/danno. La sperimentazione comporta un "rischio minimo" se c'è da aspettarsi che, vista la natura e l'entità del trattamento sperimentale, l'impatto negativo sulla salute della persona interessata sarà al massimo molto lieve e temporaneo. La sperimentazione comporta un "onere minimo" se c'è da aspettarsi che il disagio sarà al massimo temporaneo e molto leggero per l'interessato.

Infine, le Raccomandazioni Etiche prima menzionate [16] prevedono che i contratti assicurativi coprano gli effetti a lungo termine dei farmaci, o non limitino il periodo di responsabilità. In accordo con questa disposizione, in Italia una legge citata nel paragrafo precedente [21] ha stabilito che, in caso di sperimentazioni pediatriche, il periodo minimo di copertura per il rischio deve essere esteso ad almeno 10 anni, essendo questo il tempo minimo richiesto per accertare il regolare sviluppo psicofisico dei bambini.

Il processo del consenso informato e assenso

Il grado di sviluppo del bambino deve essere preso in considerazione ai fini della sua valutazione e per potere trattare il soggetto in modo adeguato alla sua età. Il permesso del bambino deve essere richiesto appena quest'ultimo è in grado di fornirlo in seguito allo sviluppo delle proprie competenze decisionali e di giudizio. Può trattarsi di un consenso espresso verbalmente o per iscritto.

In considerazione dei limiti cognitivi ed evolutivi, dal punto di vista legale un bambino non può dare il proprio consenso a partecipare ad uno studio. È infatti il rappresentante legale, come il genitore, a concedere l'autorizzazione scritta, assumendosene la responsabilità [8].

Prima di questa decisione, le informazioni sullo studio non dovrebbero essere fornite solo ai genitori e ai rappresentanti legali, ma anche al bambino che partecipa alla sperimentazione clinica, in un linguaggio appropriato all'età e alla sua maturazione psicologica ed intellettuale [2, 16]. Le Raccomandazioni etiche della Commissione Europea [16] dichiarano che in una sperimentazione pediatrica per i bambini si dovrebbe usare materiale informativo e i moduli per l'assenso separati da quelli per gli adulti, al fine di fornire informazioni adeguate alle età. Ove appropriato, i documenti informativi per i rappresentanti legali dovrebbero includere una dichiarazione attestante che sarà rispettata la decisione del minore di non partecipare o di ritirarsi dal trial.

Il significato di "assenso" può essere compreso nel contesto del Regolamento Europeo [8] come volontà del minore di partecipare alla sperimentazione clinica, con valore legale che viene fornito in accordo con la legge nazionale in aggiunta al consenso dei genitori/legale rappresentante. In analogia con l'assenso, il termine 'accordo' si riferisce alla volontà del minore di partecipare alla sperimentazione dove non rappresenta un requisito legale. La linea guida ICH E11 [11] introduce la forma scritta per l'assenso del minore.

Le Raccomandazioni etiche [16] stabiliscono che per i bambini dalla nascita fino ai 3 anni l'assenso e la comprensione della ricerca non sono plausibili. Per i bambini dai 3 agli 11 anni, vi è una capacità sempre maggiore di comprendere e leggere le informazioni. In particolare, è stato riconosciuto che i bambini di 3-4 anni sono in grado di capire alcune forme di altruismo. Quando il bambino entra nell'età scolare (circa 6-7 anni), inizia a leggere e scrivere, e quindi in questo caso si raccomanda di raccogliere l'assenso per iscritto. È stato ben dimostrato che i bambini con una patologia cronica tendono a sviluppare una maggiore capacità nel formulare giudizi autonomi sulla base di esperienze di vita precedenti. Dall'età di 9 anni, i bambini possono essere capaci di comprendere i benefici e i rischi della ricerca, ma non le informazioni astratte e contrastanti. Infine, gli adolescenti hanno la capacità di prendere decisioni adulte. Un'altra questione importante delle sperimentazioni negli adolescenti è la tutela della confidenzialità, specialmente su aspetti socialmente sensibili. Le Raccomandazioni [16] specificano che nel caso di un adolescente maggiore di 16 anni, che non è considerato un minore dalla legislazione nazionale o è un "minore emancipato", va chiesto il consenso informato scritto come per gli adulti. In questa situazione, il consenso informato non va più richiesto ai genitori o al rappresentante legale, sebbene un adolescente sia ancora vulnerabile e possa richiedere maggiori spiegazioni.

Come condurre una sperimentazione clinica pediatrica

Nonostante gli importanti progressi nel campo della ricerca clinica, gli enti regolatori, le imprese e i medici hanno sempre saputo che l'attuale approccio metodologico dei trial clinici randomizzati potrebbe risultare difficile da applicare in casi come le "piccole popolazioni", identificate tradizionalmente nei pazienti affetti da malattie rare e i bambini [23].

Varie linee guida e raccomandazioni *ad hoc* sono state rilasciate dalle principali agenzie regolatorie al fine di fornire una guida per l'esecuzione di studi pediatrici. L'Agenzia Europea dei Medicinali rilascia e aggiorna periodicamente quelle inerenti alla valutazione dell'efficacia e sicurezza cliniche [24], incluse quelle su specifiche aree terapeutiche o patologie (ad esempio oncologia pediatrica, artrite idiopatica giovanile, dislipidemie, insufficienza cardiaca acuta, ipertensione arteriosa polmonare, ipertensione, ecc.) o sulle sperimentazioni cliniche in popolazioni speciali come i neonati [25].

La linea guida ICH Topic E11 [11] rappresenta il più importante riferimento internazionale per eseguire sperimentazioni cliniche pediatriche scientificamente ed eticamente corrette allo stesso tempo. Lo scopo di questa guida è quello di incoraggiare e facilitare lo sviluppo tempestivo di prodotti medicinali pediatrici. Nel dettaglio, questo documento fornisce una guida su argomenti specifici come:

- quando cominciare un programma pediatrico per un prodotto medicinale;
- l'inizio degli studi pediatrici durante lo sviluppo del farmaco;
- il tipo di studi (PK, PK/PD, efficacia e sicurezza);
- le fasce d'età.

È stato prodotto un aggiornamento di questa linea guida che considera i nuovi progressi delle conoscenze scientifiche e tecnologiche per lo sviluppo dei medicinali pediatrici (inclusi i metodi statistici e farmacometrici) e la necessità di armonizzare la guida regolatoria, dal momento che i programmi di sviluppo pediatrici sono multinazionali e devono soddisfare le esigenze di molteplici autorità regolatorie [26].

Approcci metodologici innovativi

È ormai certo che per la popolazione pediatrica lo studio randomizzato controllato, che rappresenta il "gold standard", risulta difficile da realizzare. Recentemente, sono stati introdotti approcci metodologici innovativi, ad esempio allo scopo di ridurre la dimensione del campione, mantenendo il potere statistico dei risultati.

Nel caso di popolazioni piccole e molto piccole (per esempio nel caso di malattie rare che colpiscono i bambini), lo studio randomizzato controllato, che rappresenta il *gold standard*, non è fattibile o almeno risulta più difficile da realizzare nella popolazione pediatrica per il numero limitato di soggetti e per gli aspetti etici derivanti dall'uso del placebo o di un trattamento controllo potenzialmente meno efficace.

Pertanto, sono sempre più impiegati approcci metodologici innovativi che hanno lo scopo di ridurre la dimensione del campione mantenendo la potenza dei risultati [23], tra cui:

- a) metodologie per ottimizzare l'estrapolazione dei dati di efficacia e sicurezza dagli studi sugli adulti;
- b) *modeling&simulation* (M&S) basati su modelli matematici e statistici. Sono due aspetti della farmacometria che forniscono informazioni sul disegno sperimentale e sulle previsioni quantitative sull'efficacia del trattamento e il dosaggio attraverso l'utilizzo di modelli;
- c) disegni di studio alternativi (metodi *response-adaptive*, disegni sequenziali, sperimentazioni n-of-1) possono essere impiegati per ridurre la dimensione del campione. Alcuni di essi sono proposti per assegnare, almeno per un certo periodo di tempo, il trattamento sperimentale a tutti i soggetti. Lo studio in aperto rappresenta una possibilità per assicurare il trattamento sperimentale al numero di soggetti più ampio possibile; un'altra possibilità è la randomizzazione sbilanciata verso il trattamento sperimentale (più soggetti assegnati al braccio sperimentale);
- d) l'uso di *biomarker* clinici o genetici come end point surrogati. Un end point surrogato non misura direttamente l'impatto clinico, ma si suppone rifletta adeguatamente il beneficio clinico o il danno sulla base dell'evidenza epidemiologica, fisiopatologica o altra evidenza scientifica o sull'effetto terapeutico.

Questi approcci hanno l'obiettivo di aumentare l'efficienza del disegno, dell'analisi dei dati e in definitiva portano ad una migliore interpretabilità dei risultati dello studio.

La medicina personalizzata, basata sulla premessa del "trattamento giusto per la persona giusta al momento giusto", e in particolare l'uso integrato di *biomarker* come predittori della risposta al trattamento, sono di particolare interesse per i bambini. A tal riguardo, bisogna considerare che gli effetti di polimorfismi genetici che interessano le possibili reazioni dei farmaci possono aumentare notevolmente perché la crescita e lo sviluppo del bambino portano ad una maggiore variabilità della capacità metabolica e, di conseguenza, della risposta al farmaco [27, 28].

In Europa, diversi documenti forniscono una guida su tali metodologie [23, 29-31].

Conclusioni

Gli studi clinici pediatrici sono caratterizzati da diversi aspetti etici e metodologici, così come da barriere economiche, che portano a una serie di difficoltà nella loro conduzione in conformità alle linee guida e raccomandazioni esistenti. L'entrata in vigore del Regolamento Pediatrico [4, 5] ha dato un importante contributo nel ridurre queste barriere e nel sostenere lo sviluppo di farmaci per i bambini. Sono state adottate azioni regolatorie per far sì che i farmaci in pediatria vengano studiati adeguatamente dal punto di vista scientifico, etico e metodologico, e sono stati implementati approcci innovativi per facilitare lo svolgimento degli studi clinici.

Ci sono diversi modi per supportare la conduzione di studi pediatrici, tra cui la creazione di *network*, come sottolineato dal Regolamento Pediatrico Europeo [4, 5]. Recen-

temente, è stata creata la rete europea di Ricerca Pediatrica presso l'Agencia Europea dei Medicinali (Enpr-EMA) [32] che ha l'obiettivo di facilitare questi studi e aumentare la disponibilità di prodotti medicinali autorizzati per l'uso nella popolazione pediatrica. L'Enpr-EMA opera sostenendo il *networking* e la collaborazione tra i suoi membri sia all'interno che all'esterno dell'Unione Europea, compreso il mondo accademico e l'industria farmaceutica.

Infine, bisognerà prestare particolare attenzione agli effetti del nuovo Regolamento dei trial clinici [8] sulla ricerca pediatrica, dal momento che tale Regolamento ha attuato solamente una parte delle disposizioni stabilite nelle citate Raccomandazioni etiche [16]. Infatti, il Regolamento non ha considerato l'uso di formulazioni appropriate all'età, l'uso restrittivo del placebo e la necessità di evitare sperimentazioni basate su ipotesi uguali a quelle di altri studi [33].

Alcuni problemi sembrano essere ancora irrisolti, specialmente quelli riferiti alle leggi nazionali, per esempio quali informazioni debbano ricevere i bambini, quale tipo di consenso deve essere ottenuto (per esempio scritto), quanti genitori o quanti rappresentanti legali devono firmare il consenso informato e la necessità di richiedere il consenso informato ai soggetti che raggiungono l'età legale durante la sperimentazione [33].

Bibliografia

- [1] Ceci A, Felisi M, Catapano M, Baiardi P, Cipollina L, Ravera S, Bagnulo S, Reggio S, Rondini G. Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58(8): 495-500.
- [2] European Medicines Agency. ICH Topic E 6 (R2): Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95. Dicembre 2016.
- [3] DIRETTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 121 del 1.5.2001.
- [4] European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EC) No 1901/2006 of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. *Official Journal of the European Union*, 2006, L 378/1.
- [5] European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EC) EC No 1902/2006 of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. *Official Journal of the European Union*, 2006, L 378/20.
- [6] European Medicines Agency. 10-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. EMA/231225/2015. 2016.
- [7] Toma M, Felisi M, Bonifazi D, Bonifazi F, Giannuzzi V, Reggiardo G, de Wildt S, Ceci A; TEDDY European Network of Excellence for Paediatric Research. Paediatric Medicines in Europe: The Paediatric Regulation-Is It Time for Reform? *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 2; 8: 593281. doi: 10.3389/fmed.2021.593281. PMID: 33604345; PMCID: PMC7884470.
- [8] REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 158/1.
- [9] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18; 349(12): 1157-67.
- [10] Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2005, 59 (6): 670-3.
- [11] European Medicines Agency. ICH Topic E11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99).
- [12] Cella M, Knibbe C, Danhof M, Della Pasqua O. What is the right dose for children? *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70(4): 597-603.
- [13] European Medicines Agency. Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for paediatric indications (EMA/CHMP/SWP/169215/2005).
- [14] European Medicines Agency. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population (EMA/CHMP/EWP/147013/2004 Corrigendum). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-role-pharmacokinetics-development-medicinal-products-paediatric-population_en.pdf
- [15] European Medicines Agency. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population (EMA/CHMP/PhVWP/235910/2005- rev.1).
- [16] European Commission. Ethical Considerations for Clinical Trials on medicinal products conducted with the paediatric population - Recommendations of the Ad Hoc Group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, revision I, 2017. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors.pdf
- [17] Giannuzzi V, Felisi M, Bonifazi D, Devlieger H, Papanikolaou G, Ragab L, Fattoum S, Tempesta B, Reggiardo G, Ceci A. Ethical and procedural issues for applying researcher-driven multi-national paediatric clinical trials in and outside the European Union: the challenging experience of the DEEP project. *BMC Med Ethics*. 2021 Apr 29; 22(1): 49. doi: 10.1186/s12910-021-00618-2. PMID: 33926431; PMCID: PMC8086274.
- [18] Presidente della Repubblica Italiana. Decreto Legislativo 24 Giugno 2003 n. 211. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.
- [19] Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200 "Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali" pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 261 del 9 novembre 2007 - Supplemento ordinario n. 228.
- [20] Ministero della Sanità. Decreto 10 maggio 2001. Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e pediatria di libera scelta.
- [21] Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Decreto 14 Luglio 2009. Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

- [22] WMA. 2013. Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), as amended by 64th World Medical Association WMA General Assembly (Fortaleza, Brazil, October 2013).
- [23] European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations. (CHMP/EWP/83561/2005).
- [24] European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/scientific-guidelines-paediatrics#clinical-efficacy-and-safety-section>
- [25] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. EMEA/536810/2008.
- [26] European Medicines Agency. ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (EMA/CPMP/ICH/2711/1999).
- [27] Leeder JS. Developmental and pediatric pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2003; 4(3): 331-41.
- [28] Piana C, Surh L, Furst-Recktenwald S, et al. Integration of pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug development: implications for regulatory and medical decision making in pediatric diseases. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52(5): 704-16.
- [29] European Medicines Agency. Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design (CHMP/EWP/2459/02).
- [30] European Medicines Agency. Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants. (EMA/CHMP/SAWP/72894/2008).
- [31] European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development (EMA/129698/2012).
- [32] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp
- [33] Giannuzzi V, Altavilla A, Ruggieri L, Ceci A. Clinical Trial Application in Europe: What Will Change with the New Regulation? *Sci Eng Ethics*. 2016 Apr; 22(2): 451-66. doi: 10.1007/s11948-015-9662-0. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26037896.
- [34] EU Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- [35] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications. 2003.

IPOLIPEMIZZANTI NEI BAMBINI: EVIDENZE DAI TRIAL CLINICI

Lipid lowering therapies in children and adolescents: evidence from clinical trials

Marta Gazzotti¹, Giorgia Carlucci¹, Giulia Molari²

¹SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

²IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (MI)

Keywords

Lipid-lowering drugs
Paediatric therapy
Dyslipidemia
Clinical trials

Abstract

The exposure to high levels of LDL-cholesterol from birth increases the risk to develop premature cardiovascular disease. The more frequent cause of dyslipidemia in children and adolescents is the monogenic form of familial hypercholesterolemia. The early treatment is crucial to achieve a normal life expectancy, and local/international guidelines suggest starting treatment from the age of 6-10 years, with the exception of the more severe phenotype/genotype that could require a more aggressive approach.

Compared to the evidence in adults, the number of randomized, controlled, clinical trials is limited in hypercholesterolemic subjects under 18 years, because of their young age and ethical reasons. However, the majority of reported studies confirmed the short-term efficacy, safety, and tolerability of the main lipid-lowering drugs (e.g. statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and PCSK9 inhibitors) in this sub-population, while long-term results are mainly provided by open-label and observational studies. Compared to placebo, no significant clinical alterations in treated children/adolescents were detected for what concerns vital parameters, growth, hormone levels, neither pubertal development. Finally, the first evidence for the novel lipid-lowering drugs (e.g. lomitapide and inclisiran) was obtained from case report and off-label use, while clinical trials are still on going.

Introduzione

In età pediatrica il colesterolo si associa ad importanti predittori di patologia cardiovascolare e contribuisce significativamente all'inizio e alla progressione del danno arterioso che conduce all'evento cardiovascolare in età adulta.

Con il termine dislipidemie si intende un gruppo di malattie del metabolismo lipidico che determinano un'alterazione dei livelli plasmatici di colesterolo e/o trigliceridi. Le principali cause, potenzialmente riscontrabili già in età pediatrica, possono essere primitive, dovute alla presenza di mutazioni genetiche, oppure secondarie alla presenza di fattori non genetici, come scorrette abitudini alimentari o inattività fisica, che possono portare ad obesità e complicazioni metaboliche.

Tra le dislipidemie determinate dalla mutazione di uno dei geni coinvolti nel metabolismo lipidico (le cosiddette forme monogeniche), la forma più frequente sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta è l'ipercolesterolemia familiare (FH), con un aumento dei livelli di colesterolo LDL (c-LDL), seguita dall'iperlipidemia combinata familiare, con variazioni sia nei livelli di c-LDL che di trigliceridi (TG).

La maggior parte degli studi clinici disponibili per valutare efficacia, sicurezza e tollerabilità dei farmaci ipolipemizzanti in bambini e adolescenti è stata condotta in soggetti al di sotto dei 18 anni affetti da FH, in quanto la natura ereditaria della malattia determina elevati livelli di c-LDL fin dalla nascita che predispongono ad un aumentato rischio di malattia coronarica (CHD) prematura. L'esposizione ad elevate concentrazioni plasmatiche di c-LDL, presente fin dalla vita fetale, determina un accumulo di colesterolo nelle pareti dei vasi, accelerando così il processo aterosclerotico [1-4].

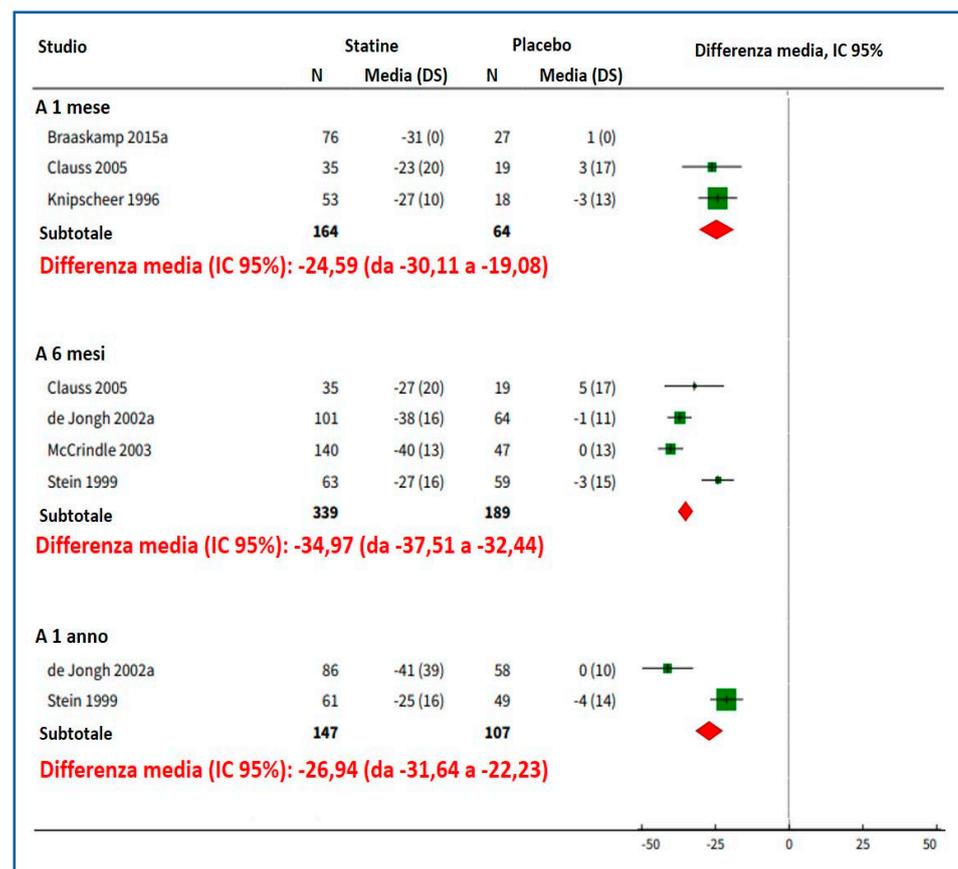
Corrispondenza: Marta Gazzotti, SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano, Italia. E-mail: marta.gazzotti@unimi.it

Lo spessore medio-intimale carotideo (IMT), ad esempio, risulta essere maggiore in bambini FH rispetto ai controlli normocolesterolemici, portando a differenze significative già prima dei 10 anni di età rispetto ai fratelli non affetti [5, 6]. L'identificazione precoce e l'inizio del trattamento nei bambini/adolescenti, ove necessario, risultano quindi fondamentali per garantire loro una normale aspettativa di vita. I dati di follow-up a 20 anni di uno studio in doppio cieco controllato con placebo, iniziato nel 1997, per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con pravastatina per due anni in soggetti tra 8 e 18 anni di età, hanno confermato come l'inizio del trattamento con statina in età pediatrica e il suo proseguimento negli anni successivi abbia portato a un rallentamento della progressione dell'ispessimento dell'IMT e del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari in età adulta [7, 8]. Risultati simili sono stati ottenuti anche con rosuvastatina valutata nell'ambito dello studio CHARON: al basale, l'IMT di 197 bambini con FH in forma eterozigote (HeFH) risultava significativamente maggiore rispetto a quello di 65 fratelli non affetti, ma il trattamento ipolipemizzante ha determinato un rallentamento della progressione dell'IMT carotideo nel gruppo HeFH, abbattendo le differenze dopo due anni di trattamento tra i due gruppi [9].

Il trattamento precoce risulta quindi fondamentale per ridurre l'impatto negativo degli elevati livelli di c-LDL, migliorare la funzionalità endoteliale e ridurre il processo di aterosclerosi, ed è fortemente indicato da diverse linee guida di esperti a livello internazionale. Tra queste, il *Consensus Panel* dell'*European Atherosclerosis Society* (EAS) indica stili di vita salutari e attività fisica da affiancare alla terapia ipolipemizzante già a partire dai 6-10 anni di età, nel caso di bambini affetti da HeFH. La terapia ipolipemizzante dovrebbe essere iniziata a basse dosi e in seguito gradualmente aumentata fino al raggiungimento degli obiettivi terapeutici, che prevedono livelli di c-LDL <135 mg/dL per i bambini con età >10 anni e una riduzione almeno del 50% dei valori basali di c-LDL nei bambini più piccoli [10].

Nel caso di bambini con FH in forma omozigote (HoFH), spesso uno stile di vita salutare e la terapia con statine possono risultare insufficienti, quindi al trattamento

Figura 1 Riduzione percentuale del c-LDL, confronto tra statina e placebo a diversi *time-point*. Modificata da Vuorio et al. 2019 [13].



farmacologico deve essere associata la LDL-afèresi. I dati disponibili da trial randomizzati controllati (RCT) con placebo relativamente al dosaggio da utilizzare nei bambini HoFH sono limitati, principalmente per motivi etici legati alla loro giovane età. Un trial recentemente pubblicato, sebbene di breve durata, ha dimostrato che il trattamento con rosuvastatina 20 mg/die da sola o in combinazione con ezetimibe e/o LDL-afèresi è sicuro e in grado di ridurre i livelli di c-LDL, non raggiungendo però valori ottimali, ma suggerendo la necessità di aggiungere altri trattamenti ipolipemizzanti anche in funzione del difetto genetico sottostante [11].

Fin dagli anni '90, gli studi clinici condotti in bambini affetti da FH hanno dimostrato una riduzione significativa nei livelli di colesterolo totale (CT) e c-LDL in seguito all'utilizzo di statine, confermandone la sicurezza e tollerabilità nel breve termine [12]. L'aggiornamento al 2019 della *review* Cochrane che ha valutato il trattamento con statine in soggetti pediatrici ha incluso 9 studi controllati randomizzati o non randomizzati per un totale di 1177 soggetti HeFH fino ai 18 anni di età, con periodi di intervento e follow-up brevi (durata mediana 24 settimane, intervallo 6 settimane - 2 anni). La terapia con statine ha determinato una riduzione del c-LDL a tutti i *time-point* degli studi (**Figura 1**), senza evidenziare differenze significative tra i soggetti in trattamento e quelli in placebo per quanto riguarda gli effetti sulla crescita e sulla maturazione sessuale, e sull'incidenza di eventi avversi. Tuttavia, è stata riconfermata la mancanza di evidenze derivanti da ampi RCT a lungo termine e che quindi, al momento, possono essere solo fornite dagli studi osservazionali [13].

Di seguito sono descritti i risultati dei principali studi, sia RCT che studi in aperto, che hanno valutato efficacia, sicurezza e/o tollerabilità della terapia ipolipemizzante in bambini e adolescenti, raggruppati per farmaco.

Le statine

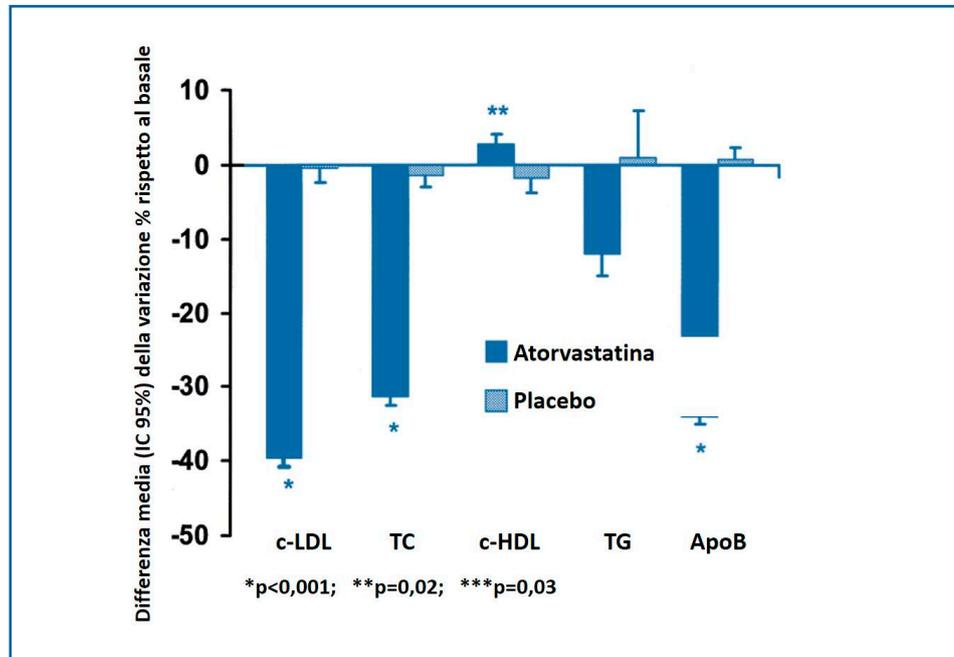
Atorvastatina

I dati relativi all'uso di atorvastatina derivano da RCT condotti solo su pazienti a partire dai 10 anni di età, mentre le informazioni di sicurezza ed efficacia in bambini HeFH tra i 6 e i 10 anni risultano essere limitate poiché ottenute da studi in aperto. Uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, seguito da una fase *open-label*, ha valutato la sicurezza e l'efficacia del trattamento con atorvastatina (da 10 a 20 mg/die) rispetto a placebo in 187 ragazzi e ragazze post-menarca di età compresa fra 10 e 17 anni (età media 14,1 anni) con HeFH o ipercolesterolemia grave [14]. Nella prima fase, della durata di 26 settimane, i soggetti sono stati randomizzati ad atorvastatina (n=140) o placebo (n=47), mentre nella seconda fase sono stati trattati tutti con atorvastatina per altre 26 settimane. Il dosaggio di atorvastatina era pari a 10 mg/die per le prime 4 settimane ed è stato poi aumentato a 20 mg qualora i livelli di c-LDL risultassero >130 mg/dL alla settimana 4. Atorvastatina ha ridotto significativamente i livelli plasmatici di CT, c-LDL, TG e apolipoproteina B durante la fase in doppio-cieco. A 26 settimane i valori di c-LDL risultavano diminuiti del 40% vs 0,4% nel gruppo placebo, mentre alla settimana 52 la riduzione di c-LDL in tutti i soggetti trattati con atorvastatina 10 mg/die era del 34,2% (**Figura 2**).

Successivamente, è stato condotto un ulteriore studio *open-label*, a singolo braccio, su una coorte più ampia [15]. Anche in questo caso sono state valutate l'efficacia e la sicurezza del trattamento con atorvastatina, fino a un massimo di 3 anni, in 272 soggetti tra i 6 e 15 anni affetti da HeFH e con c-LDL ≥ 154 mg/dL. La dose iniziale era di 5 mg/die (somministrata nella forma farmaceutica di compressa masticabile) per i bambini di età inferiore ai 10 anni e di 10 mg/die per i bambini dai 10 anni di età in su; se necessario il dosaggio poteva essere incrementato. Dopo un mese di trattamento è stata registrata una riduzione del 35%, che ha raggiunto circa il 45% a 3 mesi dall'inizio del trattamento. A 36 mesi/fine studio, la riduzione media era rimasta sul 43,8% nei soggetti in stadio pre-puberale, mentre era diminuita al 39,9% negli altri. Non sono state rilevate anomalie per quanto riguarda crescita e sviluppo. Dati simili sono stati ottenuti anche da uno studio in aperto di breve durata (8 settimane) con un dosaggio di atorvastatina tra 5 e 20 mg/die su un numero molto più ristretto di soggetti (n=39) [16]. A 8 settimane, la riduzione media di c-LDL rispetto al basale è stata di circa il 40%.

Gli studi suggeriscono che la terapia con statine è un metodo efficace per abbassare il livello di colesterolo LDL nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia. A causa dei potenziali effetti a lungo termine di livelli elevati di colesterolo-LDL sulla salute nei bambini, i pediatri dovrebbero prendere in considerazione l'aggiunta di statine alla dieta e alle indicazioni di esercizio fisico per questa popolazione.

Figura 2 Variazione percentuale media dei parametri lipidici al follow-up (settimana 26) dopo il trattamento con atorvastatina (10 o 20 mg/die) o placebo. Modificata da McCrindle et al., 2013 [14].



Fluvastatina

L'efficacia e la sicurezza di fluvastatina e della forma a rilascio prolungato sono state valutate in bambini e adolescenti solamente in studi non controllati, in aperto. I due studi, riportati da AIFA nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, sono stati svolti su un totale di 114 pazienti (66 ragazzi e 48 ragazze) tra i 9 e 16 anni e hanno avuto durata di 2 anni [17]. In un primo studio, sono stati inclusi 29 soggetti di sesso maschile in età prepubere (9-12 anni), con un livello medio basale di c-LDL di 226 mg/dL che, in seguito a trattamento con fluvastatina a dosaggio iniziale di 20 mg/die incrementato fino a 80 mg/die, si è ridotto del 27% (c-LDL a fine studio=161 mg/dL). In un secondo studio, sono stati arruolati 85 soggetti (di cui 70 in età puberale o post-puberale) di entrambi i sessi, di età compresa tra i 9 e i 16 anni con diagnosi di HeFH che sono stati seguiti per 2 anni [18]. La dose iniziale era di 20 mg/die e poteva essere aumentata fino a 80 mg/die, con aggiustamenti della dose ogni 6 settimane, al fine di raggiungere livelli di c-LDL <130 mg/dL. Il valore medio di c-LDL al basale era di 221 mg/dL, sceso a 151 mg/dL all'ultima visita di studio in cui la maggior parte dei soggetti assumeva il dosaggio massimo di 80 mg/die. Sebbene il disegno dello studio non renda possibile il confronto con un gruppo di controllo né in merito ad efficacia né a sicurezza, nella popolazione analizzata è stata riportata una bassa incidenza di eventi avversi (<5%) e non sono state rilevate alterazioni nelle fluttuazioni ormonali e nello sviluppo sessuale.

Lovastatina

Gli RCT condotti con lovastatina sono limitati e non hanno incluso bambini in età pre-puberale, ragazze in pre-menarca, né soggetti al di sotto dei 10 anni. Un primo studio ne ha valutato efficacia, sicurezza e possibili effetti sulla crescita e sullo sviluppo sessuale in adolescenti HeFH maschi di età compresa tra i 10 e 17 anni [19]. Lo studio, in doppio cieco, controllato con placebo, ha avuto una durata di un anno: nella prima fase (24 settimane) il dosaggio iniziale (10 mg/die) è stato aumentato alla settimana 8 (20 mg/die) e alla settimana 16 (40 mg/die), per poi rimanere costante nella seconda fase prevista (altre 24 settimane). In totale sono stati arruolati 132 soggetti e i livelli di c-LDL sono diminuiti significativamente rispetto al placebo, raggiungendo una riduzione del 25% alla settimana 48, senza che ci fossero differenze in merito alla sicurezza. Un altro studio non controllato, di durata inferiore, è stato condotto su 69 soggetti maschi, con età media 12,9 anni, che sono stati suddivisi in 4 gruppi, ciascuno assegnato ad un dosaggio differente (10, 20, 30 o 40 mg/die), e seguiti per 8 settimane

[20]. Tutti i trattamenti sono risultati ben tollerati, con una variazione nella riduzione dei livelli di c-LDL tra il 21% e il 36%.

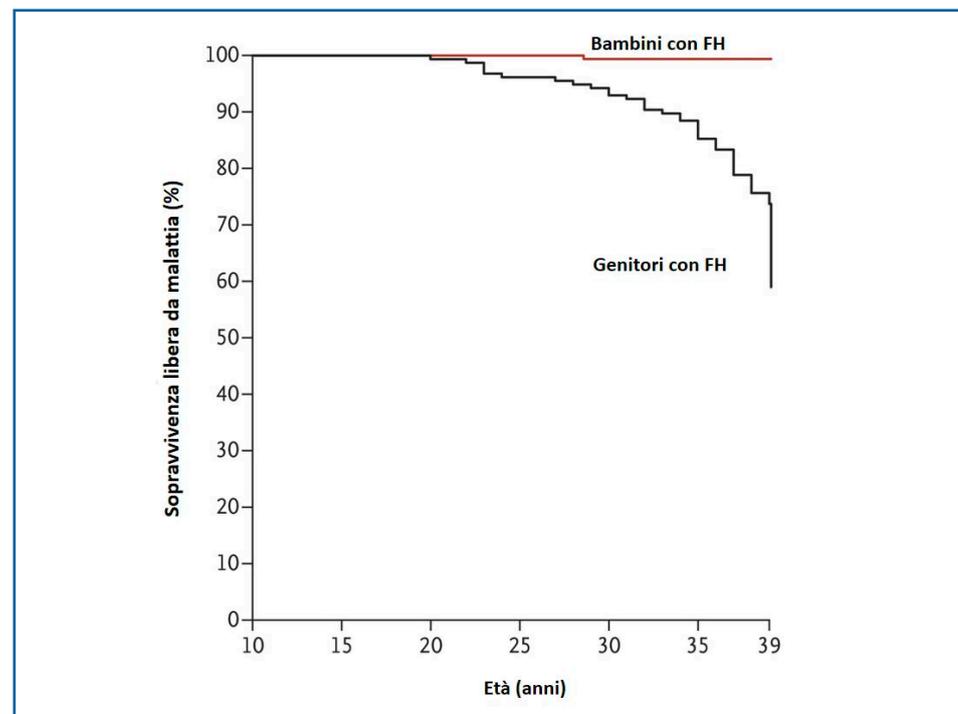
Un ultimo RCT è stato condotto in ragazze adolescenti tra 10-17 anni, che sono state randomizzate a ricevere, in aggiunta alla dieta, lovastatina 20 mg/die per 4 settimane, seguita dal dosaggio 40 mg/die per altre 20 settimane, oppure solo placebo per tutto il periodo di studio [21]. Il trattamento con lovastatina ha determinato una riduzione tra il 23 e il 27% dei livelli di c-LDL e anche in questo caso non si sono verificate alterazioni clinicamente significative di parametri vitali, crescita e livelli ormonali, confermandone efficacia e tollerabilità.

Pravastatina

Uno dei primi RCT, pubblicato nel 1996, sebbene di durata molto limitata, è stato condotto in 72 bambini HeFH tra 8 e 16 anni di età e ha valutato efficacia, sicurezza e tollerabilità di un trattamento di 12 settimane con pravastatina 5, 10 o 20 mg/die rispetto a placebo [22]. La *compliance* al trattamento è stata del 93% e gli eventi avversi sono risultati equamente distribuiti tra i 4 gruppi. In tutti e tre i gruppi che prevedevano il trattamento con pravastatina si è registrata una riduzione significativa dei valori di c-LDL rispetto al gruppo trattato con placebo: -33% nel gruppo trattato con pravastatina 20 mg e -23% circa nei gruppi in trattamento con pravastatina 10 o 5 mg. Tuttavia, solo in pochi bambini i livelli plasmatici di c-LDL sono scesi al di sotto del 95° percentile per età e sesso, che può essere considerata la variazione minima necessaria per rallentare il processo aterosclerotico.

Più recentemente, un ulteriore studio, già descritto in precedenza, ha valutato efficacia e sicurezza di pravastatina verso placebo in 214 soggetti [7]. Il dosaggio del farmaco era differente in funzione dell'età: ai bambini di 8-13 anni è stato somministrato un dosaggio di 20 mg/die, agli adolescenti di 14-18 anni un dosaggio di 40 mg/die. I valori medi basali di c-LDL tra i due gruppi risultavano comparabili: 239 mg/dL nel gruppo in pravastatina e 237 mg/dL nel gruppo placebo. A due anni dall'inizio della terapia, la riduzione media è stata del 24,1% nel gruppo trattato, rispetto allo 0,3% nel gruppo in placebo. Inoltre, rispetto al basale, l'ispessimento intimale carotideo (marker di aterosclerosi subclinica) ha mostrato una tendenza alla regressione con pravastatina (media [DS], -0,010 [0,048] mm; p=0,049), mentre è stata osservata una tendenza alla progressione nel gruppo in placebo (+0,005 [0,044] mm; p=0,28).

Figura 3 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari nei pazienti con FH che hanno iniziato a ricevere la terapia con statine durante l'infanzia e nei loro genitori affetti, per i quali le statine erano diventate disponibili molto più tardi nella vita. *Modificata da Luirink et al., 2019 [8].*

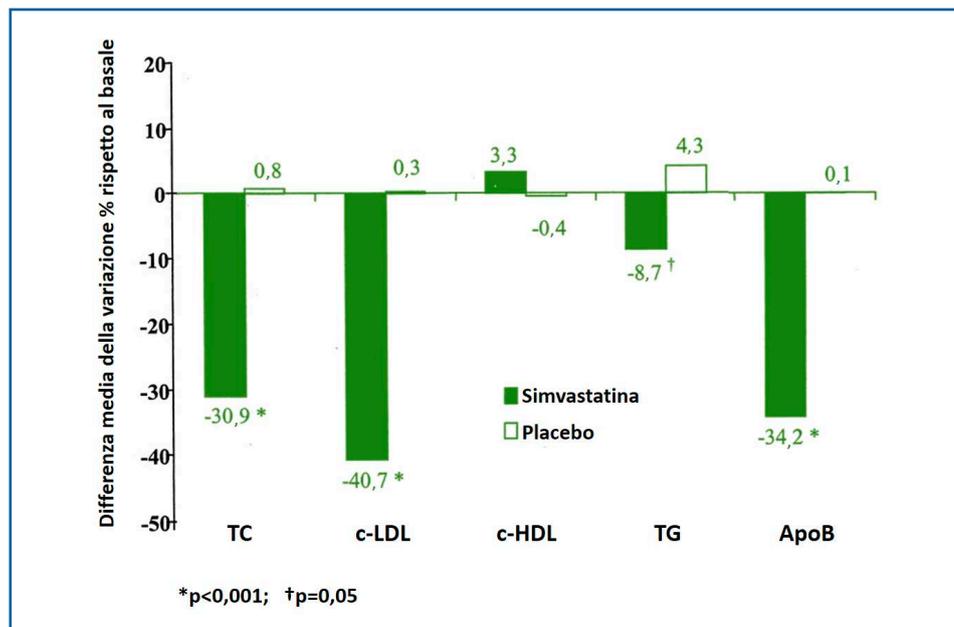


Nei soggetti trattati, infine, non sono state osservate differenze rispetto al placebo in nessuno dei parametri endocrini monitorati durante lo studio né nella crescita e nello sviluppo sessuale. A distanza di 20 anni, i soggetti sono stati ricontattati ed è stata riportata una riduzione di c-LDL rispetto al basale del trial originale pari al 32%: 37 dei soggetti FH avevano raggiunto l'obiettivo di c-LDL <100 mg/dL e tra questi 8 avevano valori di c-LDL <70 mg/dL [8]. Inoltre, l'incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari e morte per cause cardiovascolari all'età di 39 anni è risultata inferiore tra i pazienti FH rispetto ai loro genitori FH, per i quali le statine erano diventate disponibili più tardi nella vita (1% vs 26% e 0% vs 7%, rispettivamente; **Figura 3**).

Simvastatina

Uno dei primi RCT del *Simvastatin in Children Study Group* ha valutato efficacia, tollerabilità e sicurezza di simvastatina rispetto al placebo in 173 pazienti HeFH di età compresa tra 10 e 17 anni; gli adolescenti maschi (n=98, età media 13,2 anni) dovevano essere almeno all'inizio dello stadio puberale e le ragazze (n=75, età media 14,5 anni) dovevano essere in post-menarca da almeno un anno [23]. Il disegno dello studio prevedeva due fasi: nel primo periodo, i soggetti in trattamento partivano da un dosaggio iniziale di 10 mg/die, aumentato poi a 20 e a 40 mg/die ad intervalli di 8 settimane, mentre il gruppo di controllo assumeva placebo; nel secondo periodo di studio i soggetti in trattamento continuavano ad assumere simvastatina a dosaggio di 40 mg/die per le seguenti 24 settimane, mentre i soggetti del gruppo di controllo continuavano ad assumere il placebo. Rispetto a quest'ultimo gruppo, il trattamento con la statina ha determinato una riduzione significativa nei livelli di c-LDL a tutti i *time-point* di studio: alla settimana 24, c-LDL si è ridotto del 38,4% (da 204 mg/dL a 125 mg/dL) rispetto all'1,2% nel gruppo placebo, mentre alla settimana 48 la riduzione è stata del 40,7% rispetto al basale (da 204 mg/dL a 120 mg/dL) rispetto a un aumento dello 0,3% nel gruppo placebo (**Figura 4**). Inoltre, non sono state registrate differenze significative tra gruppo in trattamento e placebo né per quanto riguarda gli eventi avversi né in merito alla crescita o maturazione sessuale.

Figura 4 Effetto di 48 settimane di terapia con simvastatina (40 mg) o placebo su lipidi e lipoproteine di bambini HeFH. Modificata da de Jongh et al., 2002 [23].



Uno studio non controllato aveva mostrato una riduzione di c-LDL di circa il 40% in bambini trattati con simvastatina o lovastatina [24]. Un altro studio non controllato, pubblicato nel 1992, aveva mostrato una riduzione simile dei livelli di c-LDL (-37%) e un'ottima tollerabilità, tuttavia era stato svolto su una piccola coorte composta solo da 32 soggetti e non aveva valutato potenziali effetti su crescita e sviluppo [25].

Rosuvastatina

Anche per quanto riguarda rosuvastatina, i dati disponibili derivano sia da RCT che da studi in aperto. Lo studio PLUTO (*Pediatric Lipid-reDUction Trial of rOsuvastatin*), pubblicato nel 2010, è uno studio multicentrico, in doppio-cieco, randomizzato, controllato con placebo, della durata di 12 settimane, seguito da una fase in aperto di 40 settimane con titolazione della dose di rosuvastatina e ha arruolato 177 bambini/adolescenti HeFH tra i 10 e 17 anni [26]. I soggetti sono stati randomizzati a placebo, rosuvastatina 5, 10 o 20 mg/die. Il trattamento con rosuvastatina ha prodotto una riduzione percentuale media del c-LDL rispetto a placebo, rispettivamente del 38, 45 e 50%. Durante la fase in aperto, invece, la massima dose giornaliera permessa era di 20 mg; il 40% dei soggetti ha raggiunto un valore di c-LDL <110 mg/dL. A conclusione dello studio, il trattamento è risultato ben tollerato e non sono stati evidenziati effetti avversi su crescita e maturazione sessuale.

In uno studio in aperto, ma con durata maggiore del precedente (2 anni), è stato valutato l'utilizzo di rosuvastatina a partire dai 6 anni in 197 soggetti HeFH, al dosaggio iniziale di 5 mg/die, che poteva essere aumentato fino a un massimo di 10 mg, per la fascia di età 6-9 anni, o a un massimo di 20 mg tra i 10 e 17 anni, al fine di raggiungere un valore di c-LDL <110 mg/dL [27]. A 24 mesi dall'inizio del trattamento, il valore medio di c-LDL raggiunto era 133 mg/dL, con una riduzione del 43% rispetto al valore medio basale di c-LDL (236 mg/dL). Stratificando per fasce di età, le riduzioni sono state di 43%, 45% e 35% per le classi 6-9, 10-13 e 14-17 rispettivamente. Anche in questo studio non è stato evidenziato nessun effetto su altezza, peso o maturazione sessuale.

L'efficacia di rosuvastatina 20 mg/die verso placebo è stata anche recentemente indagata in 14 soggetti tra i 6 e 17 anni affetti da HoFH in trattamento con ezetimibe e/o aferesi (studio HYDRA), in cui è stata anche valutata la relazione tra risposta al trattamento e difetto genetico sottostante [11]. La prima fase (12 settimane) dello studio randomizzato, in doppio cieco e con disegno *crossover*, è stata seguita da una seconda fase, anch'essa di 12 settimane, in cui tutti i soggetti sono stati trattati con rosuvastatina. A fine studio, il valore medio di c-LDL è risultato pari a 481 mg/dL con placebo, e 396 mg/dL con rosuvastatina, con una differenza media pari a 85,4 mg/dL. Questa riduzione risulta insufficiente per raggiungere l'obiettivo di c-LDL, tuttavia conferma l'efficacia ipolipemizzante di rosuvastatina nella terapia di combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti.

Altri ipolipemizzanti

Ezetimibe

Ezetimibe è un inibitore dell'assorbimento del colesterolo. Questo farmaco non è stato estensivamente studiato nel bambino, e comunque per lo più in associazione con le statine. Poiché gli effetti collaterali sono limitati a disturbi gastrointestinali e si presenta in forma di compresse piccole e palatabili, rappresenterebbe un importante trattamento di prima linea per i bambini, ma sono necessari ulteriori studi per valutarne l'efficacia a lungo termine.

Per raggiungere gli obiettivi di c-LDL o nel caso di intolleranza alla terapia con statine, può essere necessario un altro farmaco ipolipemizzante. La scelta spesso ricade su ezetimibe, che presenta maggior tollerabilità rispetto alle resine sequestranti gli acidi biliari, ed è approvato sia in Europa che negli USA in pazienti a partire dai 10 anni di età, sebbene siano pochi i trial condotti su questa sottopopolazione.

La co-somministrazione di ezetimibe 10 mg/die con simvastatina rispetto a simvastatina in monoterapia è stata valutata in 248 soggetti HeFH tra i 10 e i 17 anni in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo e strutturato in 3 fasi (le prime due fasi in doppio cieco a 6 e 33 settimane, l'ultima in aperto), per una durata complessiva di 53 settimane [28]. A 6 settimane, i livelli di c-LDL erano scesi da 225,4 mg/dL a 114,1 mg/dL (-49,5%) nel gruppo dei soggetti con ezetimibe+simvastatina e da 219,4 mg/dL a 144,1 mg/dL (-34,3%) nei soggetti in monoterapia con simvastatina, con una differenza nella riduzione percentuale di c-LDL tra i due gruppi del 15,2%, stabile alla 33^a settimana (15,9%). Alla fine della terza fase, che prevedeva la somministrazione della associazione simvastatina+ezetimibe a tutti i soggetti, la riduzione percentuale complessiva di c-LDL era del 49,1% rispetto al basale. Per quanto riguarda la sicurezza, entrambi gli schemi di trattamento sono risultati ben tollerati e non si sono verificati eventi avversi clinicamente significativi in merito a crescita, maturazione sessuale o livelli degli ormoni steroidei.

Pochi studi hanno valutato l'utilizzo di ezetimibe in monoterapia in bambini ipercolesterolemici [29-31]. Tra questi, un trial randomizzato, controllato con placebo, della

durata di 12 settimane, condotto su 138 soggetti tra i 6 e i 10 anni con HeFH o una condizione di ipercolesterolemia clinicamente rilevante (c-LDL ≥ 160 mg/dL) in dieta ipolipidica, ha mostrato una differenza di riduzione del c-LDL tra i due gruppi in studio del 27% [32]. Anche in questo studio non sono state registrate differenze tra i due gruppi in merito ai parametri di sicurezza.

Sequestranti degli acidi biliari

Questi farmaci in passato erano di prima scelta poiché, non essendo assorbiti a livello intestinale, erano considerati più sicuri. In seguito, sono stati sostituiti dalle statine come trattamento d'elezione, ma continuano comunque ad essere utilizzati in terapia di combinazione. La loro associazione infatti non ha mostrato un incremento degli eventi avversi [33].

Alcuni dati relativi all'uso di colestiramina in bambini e adolescenti erano disponibili già dagli anni '80; tuttavia, studi più strutturati sono stati condotti negli anni successivi [34-36]. Un studio del 1996, in doppio cieco, ha valutato efficacia e sicurezza di colestiramina al dosaggio di 8 g/die rispetto a placebo in soggetti di età compresa tra 6 e 11 anni, da un anno sottoposti a dieta ipolipidica [37]. Dopo un anno di trattamento, la variazione di c-LDL risultava essere di -16,9% nel gruppo in colestiramina vs 1,4% nel gruppo placebo; tuttavia, va segnalata una quota rilevante di abbandono della terapia, principalmente a causa della cattiva palatabilità del farmaco/placebo. Un altro studio randomizzato e *crossover* ha invece confrontato due diverse forme farmaceutiche (solida vs in polvere) di colestiramina 8 g/die, in modo da valutarne anche l'accettabilità e la *compliance* da parte dei pazienti, in un trial della durata di 16 settimane [38]. A conclusione dello studio, la maggior parte dei soggetti ha preferito la forma solida, che comportava quindi una migliore *compliance*. Per entrambe le forme farmaceutiche sono state ottenute riduzioni nella concentrazione di c-LDL tra il 10% e il 20%.

Evolocumab

Tra gli anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9 oggi disponibili per il trattamento dei pazienti affetti da ipercolesterolemia non controllata e che necessitano di un'ulteriore riduzione dei livelli di c-LDL, evolocumab è l'unico attualmente approvato per l'uso dai 12 anni di età.

In merito all'utilizzo di anticorpi monoclonali antiPCSK9, l'unico ad essere stato approvato in età pediatrica e per cui sono stati pubblicati i risultati della sperimentazione in questa fascia d'età è evolocumab, ma l'esperienza relativa al suo utilizzo in questa sottopopolazione è ancora limitata. Per quanto riguarda alirocumab, è attualmente in corso un RCT di fase 3 per la valutazione di efficacia e sicurezza in soggetti HeFH a partire dagli 8 anni di età (NCT03510884).

Dati relativi all'uso di evolocumab in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti, in età ≥ 12 anni, sono disponibili per 14 soggetti HoFH (12-17 anni) arruolati negli studi TESLA parte B [39] e TAUSSIG [40], in cui gli eventi avversi tra i gruppi in studio non presentavano differenze significative ed erano paragonabili a quelli riportati negli adulti.

Dati più recenti provengono dallo studio HAUSER-RCT, da poco concluso [41]. Si tratta di un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo (2:1), che ha valutato l'uso di evolocumab in 157 pazienti HeFH di età compresa tra i 10 e i 17 anni, che assumevano un trattamento ipolipemizzante stabile da almeno 4 settimane prima dello *screening* e che presentavano livelli di c-LDL ≥ 130 mg/dL e di trigliceridi ≤ 400 mg/dL. Dopo 24 settimane di trattamento, si è verificata una riduzione percentuale media dei livelli di c-LDL rispetto al basale del 44,5% vs 6,2%, e una riduzione assoluta di c-LDL di 77,5 mg/dL vs 9,0 mg/dL, rispettivamente nel gruppo in trattamento con evolocumab (iniezione sottocutanea mensile con dosaggio di 420 mg) e nel gruppo in placebo. Anche in questo studio, l'incidenza di eventi avversi durante il periodo di trattamento è risultata simile nei due gruppi. Benché ancora non siano disponibili informazioni su sicurezza ed efficacia a lungo termine di evolocumab nella gestione dell'FH nei pazienti pediatrici, questi dati risultano incoraggianti in quanto dimostrano che la somministrazione mensile di questo anticorpo monoclonale ha determinato una riduzione sostanziale di c-LDL a 24 settimane, quando aggiunto alla terapia ipolipemizzante di base.

Altri farmaci per le ipercolesterolemie severe

Lomitapide è un inibitore della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi, disponibile come terapia aggiuntiva a quelle dietetica e farmacologica per ridurre i livelli lipidici nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Non sono stati condotti studi su bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, perciò il ricorso al farmaco in questa popolazione è limitato all'uso compassionevole.

Tra i farmaci che agiscono attraverso una via recettore-indipendente, troviamo invece lomitapide e inclisiran, per cui sono in corso le valutazioni anche sui bambini, benché non ancora approvati per questa sottopopolazione.

Attualmente lomitapide è approvata in Italia per il trattamento di adulti affetti da HoFH, in aggiunta alla terapia ipolipemizzante tradizionale, e gli unici dati al momento disponibili sulla popolazione pediatrica derivano da esperienze *real-world* di pratica clinica. In un recente lavoro, Ben-Omran e collaboratori hanno riportato i dati provenienti da 11 soggetti HoFH con età <18 anni (età media 11,6±1,1 anni) già in trattamento con terapia ipolipemizzante in accordo ai protocolli locali [42]. La somministrazione di una dose iniziale di lomitapide di 2,5 mg/die o 5 mg/die seguita da *dose escalation*, in aggiunta alla terapia standard, ha determinato una riduzione dei livelli medi basali di c-LDL da 419 a 176,7 mg/dL, e in 6 soggetti sono stati raggiunti livelli <135 mg/dL, riducendo in 5 di questi la frequenza delle sedute di LDL-afesi. Tra questi 11 soggetti è presente anche un caso di uso compassionevole del farmaco in una bambina brasiliana con HoFH di 7,6 anni, con c-LDL di 428 mg/dL nonostante il trattamento con atorvastatina 40 mg ed ezetimibe 10 mg. Lomitapide è stata inizialmente somministrata al dosaggio di 5 mg/die, poi incrementato a 20 mg/die, per 49 mesi complessivi di terapia [43]. L'aggiunta di questo farmaco alla terapia con ezetimibe e atorvastatina ha determinato un'ulteriore riduzione del c-LDL del 37%, con livelli scesi al di sotto dei 280 mg/dL, senza variazioni negli enzimi epatici o nello sviluppo di steatosi epatica e con un'adeguata crescita e maturazione sessuale. Nel complesso, questi primi dati sono promettenti e forniscono delle basi da implementare necessariamente con i risultati di studi di fase 3 in questa sottopopolazione, come uno multicentrico, *open-label*, a singolo braccio, già in corso, finalizzato a valutare efficacia e sicurezza del farmaco a lungo termine in pazienti HoFH tra i 5 e i 17 anni di età (NCT04681170).

Per inclisiran, è in corso un RCT pilota di fase 3, disegnato con un primo anno in doppio cieco con questo farmaco ipolipemizzante vs placebo, e un anno successivo in aperto per valutarne sicurezza, tollerabilità ed efficacia in soggetti affetti da HeFH con età compresa tra 12 e 17 anni e già in trattamento stabile con la massima dose di statina tollerata, con o senza altra terapia ipolipemizzante (NCT04652726). In aggiunta, è in corso uno studio simile anche nei soggetti affetti da HoFH (ORION-13; NCT04659863).

Conclusioni

I dati disponibili in letteratura sui risultati di RCT con farmaci ipolipemizzanti, condotti in bambini e adolescenti, risultano essere limitati rispetto a quelli condotti sulla popolazione adulta, per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine. I follow-up maggiori si hanno, in particolare, per quegli studi seguiti da una fase in aperto o da evidenze che provengono dalla pratica clinica. Tuttavia, come si può evincere da quanto riportato, la maggior parte degli studi ha confermato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di un trattamento ipolipemizzante che, soprattutto nelle forme più gravi di dislipidemie, risulta cruciale per prevenire eventi cardiovascolari in età prematura. Per quanto riguarda i farmaci più innovativi, sarà necessario attendere la conferma degli studi in corso, anche se i numerosi utilizzi *off-label* e i *case report* pubblicati forniscono presupposti per un esito positivo. Va ricordato che, ad ogni modo, passaggio fondamentale per ottenere il massimo beneficio dai farmaci ipolipemizzanti disponibili è l'identificazione precoce dei bambini/adolescenti affetti da dislipidemia, in particolare da forme monogeniche, così da attuare il prima possibile gli interventi necessari al controllo dei livelli lipidici.

Bibliografia

- [1] Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal* 2015; 36(36): 2425-2437.
- [2] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal* 2013; 34(45): 3478-3490a.

- [3] Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, et al. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128 (Suppl. 5): S213-256.;
- [4] Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *The Journal of clinical investigation* 1997; 100(11): 2680-2690.
- [5] Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, et al. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 214(1): 129-138.
- [6] Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, et al. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circulation research* 2014; 114(2): 307-310.
- [7] Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 292(3): 331-337.
- [8] Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine* 2019; 381(16): 1547-1556.
- [9] Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, et al. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation* 2017; 136(4): 359-366.
- [10] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal* 2020; 41(1): 111-188.
- [11] Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, et al. Efficacy of Rosuvastatin in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia and Association With Underlying Genetic Mutations. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70(9): 1162-1170.
- [12] Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010; (7): CD006401.
- [13] Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019; 2019(11).
- [14] McCrindle BW, Ose L and Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of pediatrics* 2003; 143(1): 74-80.
- [15] Langslet G, Breazna A and Drogari E. A 3-year study of atorvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology* 2016; 10(5): 1153-1162 e1153.
- [16] Gandelman K, Glue P, Laskey R, et al. An eight-week trial investigating the efficacy and tolerability of atorvastatin for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatric cardiology* 2011; 32(4): 433-441.
- [17] Adams SP, Sekhon SS, Tsang M, et al. Fluvastatin for lowering lipids. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018; 3: CD012282.
- [18] van der Graaf A, Nierman MC, Firth JC, et al. Efficacy and safety of fluvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta paediatrica* 2006; 95(11): 1461-1466.
- [19] Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr., et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama* 1999; 281(2): 137-144.
- [20] Lambert M, Lupien PJ, Gagne C, et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. *Canadian Lovastatin in Children Study Group. Pediatrics* 1996; 97(5): 619-628.
- [21] Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005; 116(3): 682-688.
- [22] Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatric research* 1996; 39(5): 867-871.
- [23] de Jongh S, Ose L, Szamosi T, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106(17): 2231-2237.
- [24] Stein EA. Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1 Suppl.): 1145-151.
- [25] Ducobu J, Brasseur D, Chaudron JM, et al. Simvastatin use in children. *Lancet* 1992; 339(8807): 1488.
- [26] Avis HJ, Hutten BA, Gagne C, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(11): 1121-1126.
- [27] Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy in children and adolescents with familial hypercholesterolemia: Results from the CHARON study. *Journal of clinical lipidology* 2015; 9(6): 741-750.
- [28] van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(17): 1421-1429.
- [29] Yeste D, Chacon P, Clemente M, et al. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 2009; 22(6): 487-492.
- [30] Clauss S, Wai KM, Kavey RE, et al. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *The Journal of pediatrics* 2009; 154(6): 869-872.
- [31] Araujo MB, Botto PM and Mazza CS. [Use of ezetimibe in the treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents]. *Anales de pediatria* 2012; 77(1): 37-42.
- [32] Kusters DM, Caceres M, Coll M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *The Journal of pediatrics* 2015; 166(6): 1377-1384 e1371-1373.
- [33] McCrindle BW, Helden E, Cullen-Dean G, et al. A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatric research* 2002; 51(6): 715-721.
- [34] West RJ, Lloyd JK and Leonard JV. Long-term follow-up of children with familial hypercholesterolaemia treated with cholestyramine. *Lancet* 1980; 2(8200): 873-875.
- [35] Farah JR, Kwiterovich PO, Jr. and Neill CA. Dose-effect relation of cholestyramine in children and young adults with familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1977; 1(8002): 59-63.
- [36] Liacouras CA, Coates PM, Gallagher PR, et al. Use of cholestyramine in the treatment of children with familial combined hyperlipidemia. *The Journal of pediatrics* 1993; 122(3): 477-482.
- [37] Tonstad S, Knudtson J, Sivertsen M, et al. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *The Journal of pediatrics* 1996; 129(1): 42-49.
- [38] McCrindle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, et al. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. *The Journal of pediatrics* 1997; 130(2): 266-273.

-
- [39] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 341-350.
 - [40] Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2017; 5(4): 280-290.
 - [41] Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine* 2020; 383(14): 1317-1327.
 - [42] Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Advances in therapy* 2019, 36(7): 1786-1811.
 - [43] Chacra APM, Ferrari MC, Rocha VZ, et al. Case report: The efficacy and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. *Journal of clinical lipidology* 2019; 13(3): 397-401.

ANTIBIOTICO-RESISTENZA: CAUSE, CONSEGUENZE, STRATEGIE DI RICERCA E POLITICHE SANITARIE PER CONTRASTARLA

Antibiotic resistance: causes, consequences, research strategies, and health policies to counteract it

Caterina Sbaffi, Elena Olmastroni, Elena Tragni

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Keywords

Antibiotic-resistance
AMR
Antibiotics overuse
and misuse
Healthcare-related infections
One Health

Abstract

Antibiotic resistance (AMR) is a global emergency that endangers the effectiveness of antibiotics due to the ability of bacteria to adapt, survive and grow in presence of these drugs, following the acquisition of specific resistance mechanisms. This is mainly caused by the overuse and misuse of antibiotics by the population and healthcare workers, which has led to an increase in selective pressure on bacteria over time, encouraging the emergence and multiplication of resistant strains. AMR is currently considered one of the biggest public health challenges due to its epidemiological and economic impact and exacerbated by the rapid loss of efficacy from an increasing number of antimicrobial agents and the reduced development of new molecules over the last decades; for this reason it needs to be addressed through an approach identified by the model "One Health", based on the involvement of a wide range of sectors and the integration of different disciplines and aimed at the design and implementation of programs, policies, regulations and research in order to achieve better levels of global health.

Introduzione

Con il termine antibiotico-resistenza (AMR, dall'acronimo inglese *AntiMicrobial Resistance*) si intende la capacità di un batterio di resistere all'attività di uno o più antibiotici (problema della multi-resistenza - *multidrug resistance*, MDR) e di sopravvivere e crescere in presenza di una concentrazione dell'agente antibatterico che risulti generalmente sufficiente ad inibire o uccidere microrganismi della stessa specie [1, 2]. Il consumo spesso eccessivo e scorretto di antibiotici nel tempo è sempre stato accompagnato dall'insorgenza di resistenza nei batteri (evoluzione batterica adattiva guidata dagli antibiotici [3]), creando quindi la necessità di produrre nuove molecole in grado di sopperire a questo problema considerato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) una delle tre più importanti minacce per la salute pubblica del ventunesimo secolo, insieme alla crisi climatica e alla tendenza a rifiutare i vaccini [4].

L'emergenza rappresentata dall'AMR per la salute pubblica è data dall'impatto che questa ha a livello epidemiologico ed economico ed è aggravata dalla rapida perdita di efficacia da parte di un numero sempre più elevato di antibiotici e dal ridotto sviluppo di nuove molecole antibiotiche nel corso dell'ultimo decennio [5, 6].

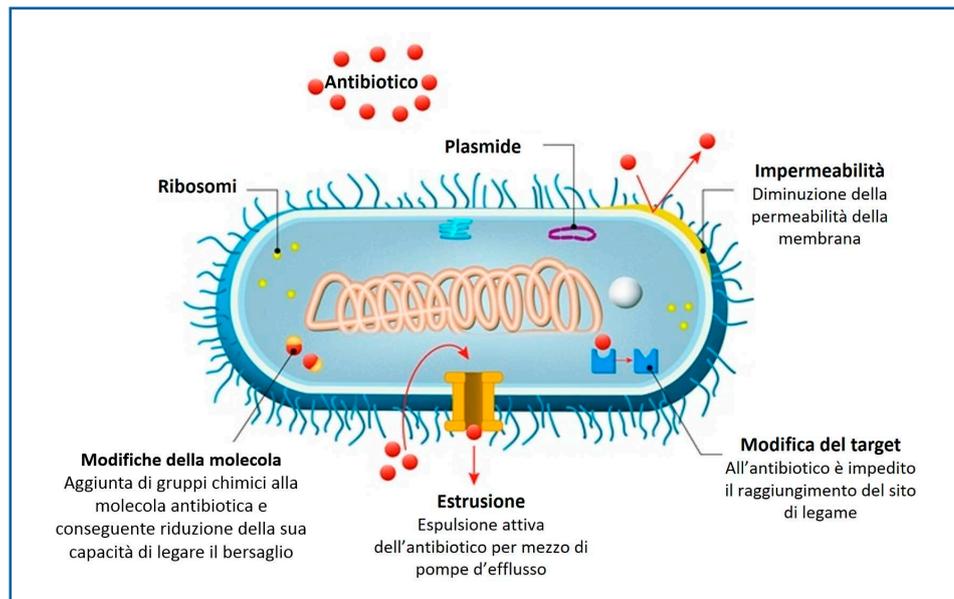
Corrispondenza: Elena Tragni, SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano, Italia. E-mail: elena.tragni@unimi.it

Meccanismi di resistenza

I batteri riescono a sviluppare resistenza principalmente grazie all'acquisizione di materiale genetico da parte di popolazioni batteriche diverse. Le possibilità di adattamento sono praticamente illimitate se si considerano il numero dei geni che i batteri hanno a disposizione per ritrovare la combinazione più opportuna per sopravvivere in diverse circostanze e la possibilità di scambio di materiale genetico tra specie diverse.

Il problema dell'antibiotico-resistenza è rappresentato dalla resistenza acquisita che si instaura nel momento in cui batteri precedentemente sensibili a un particolare antibiotico sviluppano insensibilità nei suoi confronti [2], in seguito a mutazioni cromosomiche (resistenza cromosomica) o ad acquisizione di materiale genetico derivante da popolazioni batteriche correlate o meno a quella ricevente (resistenza trasferibile). La diffusione di mutazioni cromosomiche avviene attraverso trasmissione verticale e indipendentemente dalla presenza dell'antibiotico; generalmente queste mutazioni vengono corrette da meccanismi cellulari e per tale motivo sono rare. Il fenomeno della resistenza trasferibile è invece più significativo e prevede la dislocazione di geni batterici in grado di conferire resistenza; tale trasferimento genico è mediato da plasmidi, integroni e trasposoni e può avvenire tra DNA cromosomiale ed extra-cromosomiale nell'ambito di batteri della stessa specie e non (trasmissione orizzontale), grazie ai processi di trasformazione, coniugazione e trasduzione [7, 8]. Questi permettono ai batteri riceventi di acquisire la capacità di attuare uno o più meccanismi di resistenza al fine di difendersi dall'attività antibiotica. Tali meccanismi possono essere classificati in base alla via biochimica coinvolta e prevedono la capacità di modificare la molecola antibiotica, di precludere il raggiungimento dei siti target, di modificare o proteggere e sostituire o bypassare i siti target (**Figura 1**).

Figura 1 Meccanismi di resistenza agli antibiotici.



Modifiche della molecola antibiotica

L'inattivazione della molecola antibiotica può avvenire attraverso l'apporto di alterazioni chimiche o per mezzo della distruzione vera e propria della molecola. La produzione di enzimi in grado di apportare alterazioni chimiche a livello dell'antibiotico è un meccanismo di resistenza diffuso sia nei batteri Gram-negativi che in quelli Gram-positivi [3]. Gran parte degli antibiotici interessati appartengono alla classe di molecole che esplica il proprio meccanismo d'azione inibendo la sintesi proteica a livello dei ribosomi [9] e le reazioni più frequentemente catalizzate dagli enzimi coinvolti includono acetilazione (es. resistenza ad aminoglicosidi, cloramfenicolo, streptogramine), fosforilazione (es. resistenza ad aminoglicosidi e cloramfenicolo) e adenilazione (es. resistenza ad aminoglicosidi e lincosamidi). Indipendentemente dall'enzima coinvolto, l'effetto risultante si traduce in un ostacolo sterico che impedisce alla molecola il legame con il proprio bersaglio.

La produzione di enzimi in grado di agire sull'antibiotico in modo tale da eliminarlo è invece ampiamente diffusa per quanto riguarda la resistenza ai beta-lattamici; nume-

rosi batteri hanno infatti sviluppato la capacità di produrre enzimi definiti beta-lattamasi, in grado di distruggere il legame ammidico dell'anello beta-lattamico, rendendo quindi inefficace l'antibiotico.

Preclusione del raggiungimento del sito target

Attraverso la diminuzione della permeabilità della membrana o l'espulsione attiva dell'antibiotico per mezzo di pompe d'efflusso, la cellula batterica è in grado di precludere alla molecola antibiotica il raggiungimento del sito target.

La riduzione delle permeabilità di membrana è regolata dalle porine e in particolar modo da variazioni nel loro numero a livello della membrana plasmatica o dalla produzione di porine specifiche, atte ad impedire la penetrazione dell'agente antibatterico (tra queste ricordiamo quelle prodotte da *E.coli* -OmpF, OmpC, PhoE- e da *P. aeruginosa* -proteina D2-) [3].

Il meccanismo di espulsione dell'antibiotico mediante pompe d'efflusso è stato rilevato sia in batteri Gram-positivi che in batteri Gram-negativi e può essere caratterizzato da pompe d'efflusso specifiche per un determinato antibiotico (es. pompe Tet per la tetraciclina) o adatte a vari tipi di antibiotici (generalmente tipiche dei batteri MDR). È possibile identificare cinque famiglie di pompe d'efflusso (MFS -*major facilitator superfamily*-, SMR -*small multidrug resistance*-, RND -*resistance nodulation division*-, ABC -*ATP-binding cassette*- e MATE -*multidrug and toxic-compound extrusion*) che si differenziano per conformazione strutturale, fonte energetica utilizzata, substrati espulsi ed organismi batterici in cui sono distribuiti [10, 11].

Protezione e modifiche del sito target

Proteggendo il sito target, la cellula batterica impedisce all'antibiotico di raggiungere il sito di legame; tra gli antibiotici coinvolti in questo tipo di resistenza troviamo la tetraciclina e i fluorochinoloni. La protezione consiste generalmente nella rimozione dell'antibiotico dal sito di legame o nella produzione di proteine specifiche in grado di competere per lo stesso sito di legame della molecola antibiotica, che ne impediscano quindi l'interazione permettendo al batterio di sopravvivere [3, 12, 13].

L'azione antibiotica può essere inibita anche attraverso l'attuazione di modificazioni a livello del sito target, mediante mutazioni puntiformi nei geni che codificano per il sito target (es. resistenza alla rifampicina, ai fluorochinoloni e agli ossazolidinoni) o tramite la produzione di enzimi (es. resistenza a macrolidi, lincosamidi, streptogramina B in seguito a metilazione del sito di legame dell'antibiotico sul ribosoma batterico) [14, 15].

Sostituzione e bypass del sito target

La sostituzione del sito target consiste nello sviluppare nuove strutture in grado di svolgere funzioni biochimiche simili a quelle del target dell'antibiotico, con il vantaggio di non essere sensibili ad esso (es. resistenza alla meticillina e alla vancomicina). Inoltre, attraverso una sovrapproduzione del bersaglio, la cellula batterica è in grado di sopravvivere in presenza della molecola antibiotica, come avviene nel caso della resistenza a trimetoprim-sulfametossazolo [3, 16].

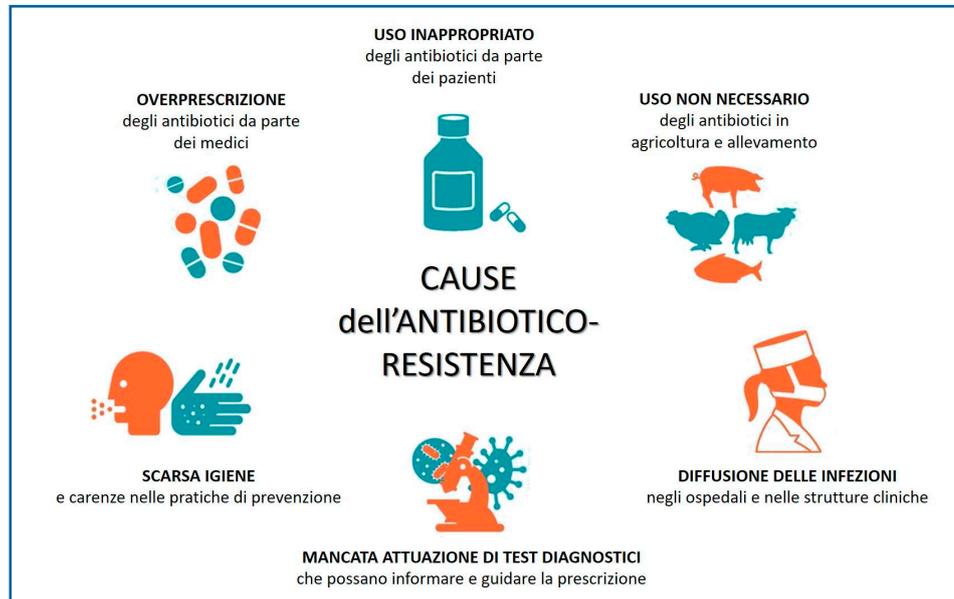
Cause alla base dell'antibiotico-resistenza

Il problema della resistenza agli antibiotici è conseguente a molteplici fattori: l'aumentato uso (spesso non appropriato) di questi farmaci, sia in medicina umana che veterinaria, la diffusione delle infezioni ospedaliere causate da microrganismi antibiotico-resistenti, una maggiore diffusione dei ceppi resistenti dovuto a un aumento dei viaggi internazionali e dei flussi migratori.

Il problema della resistenza agli antibiotici è complesso poiché riconosce diverse cause (Figura 2).

L'uso individuale non appropriato di antibiotici influenza inevitabilmente la salute dell'intera società, portando a fallimenti terapeutici causati da batteri resistenti e superinfezioni date dalla diffusione di tali microrganismi all'interno delle strutture sanitarie e della comunità. L'uso non appropriato ed eccessivo degli antibiotici aumenta infatti la pressione selettiva sui batteri, favorendo l'insorgenza e la moltiplicazione di ceppi resistenti [17]. Una delle cause del consumo eccessivo nella pratica clinica è da ricercare nell'uso empirico di antimicrobici da parte dei medici. Spesso, infatti, infezioni batteriche che possono risultare letali necessitano di un'azione immediata che non può attendere una diagnosi accurata della malattia infettiva, del suo agente patogeno e della suscettibilità di tale microrganismo a una specifica terapia antimicrobica. Una diagnosi di questo tipo presupporrebbe diversi esami di

Figura 2 Fattori che determinano e promuovono la resistenza agli antibiotici.



laboratorio che richiedono giorni o settimane per essere completati. Di conseguenza, in situazioni in cui è bene agire velocemente, la terapia prediletta è spesso quella che prevede la somministrazione di differenti antibiotici contemporaneamente, nella speranza che uno tra questi possa agire contro il patogeno non identificato. Nonostante queste pratiche avvengano all'interno di ambienti ospedalieri limitatamente a casi particolari e siano dunque relativamente controllate, lo sviluppo di una diagnostica accurata e rapida potrebbe risolvere o quanto meno ridurre questo problema [18, 19].

Più diffusa è invece l'eccessiva prescrizione di antibiotici da parte dei medici di medicina generale. Di fronte a un paziente con disturbi dovuti a un agente patogeno infettivo, il medico tende spesso a prescrivere una terapia antibiotica basata sull'esperienza passata e sull'epidemiologia locale, senza preoccuparsi dell'accertamento preventivo, attraverso esami di laboratorio, riguardo il tipo di patogeno e la sua sensibilità agli antimicrobici. Il rischio a cui si va incontro attraverso questa pratica diffusa è quello del fallimento della terapia e la necessità di prescrivere ulteriori antibiotici che si presumono possano essere efficaci per l'agente patogeno non identificato, sottoponendo il microbiota del paziente a una ripetuta ed intensa pressione selettiva, utile nello sviluppo di antibiotico-resistenza [19].

Inoltre, è spesso il paziente stesso che in prima persona compie un uso irrazionale di questi farmaci. Nonostante gran parte della popolazione assuma antibiotici in seguito ad acquisto dietro prescrizione medica, una frazione di essa consuma tali farmaci senza aver prima consultato un medico [20]. La dispensazione di antibiotici senza prescrizione nelle farmacie comunitarie, che nel 2019 ha registrato una prevalenza globale complessiva del 62,2%, avviene generalmente in seguito alla richiesta di uno specifico antibiotico da parte del paziente o su raccomandazione del personale della farmacia stessa [21]. Frequente è poi l'assunzione diretta del farmaco, da parte dell'assistito e senza consulto medico, che può avvenire nel caso in cui il paziente possieda l'antibiotico in casa (avanzato da cicli terapeutici precedenti) o qualora il farmaco venga fornito da un parente o un amico [20]. Il fatto che sia il paziente stesso a decidere la tipologia di antibiotico, la dose e il tempo di assunzione, porta all'uso di un farmaco spesso non appropriato per l'infezione in corso, in dosi non idonee e per tempi che sono generalmente inferiori rispetto a quelli necessari [22].

Infine, un'ulteriore pratica sempre più diffusa, sviluppatasi con il crescente utilizzo di Internet, è la possibilità di acquistare farmaci online, che rende ancora più complessa gestione e controllo del consumo di antibiotici e incoraggia l'automedicazione e la scarsa qualità della cura. Gli antibiotici venduti secondo questa modalità vengono forniti spesso senza la necessità di presentare una prescrizione medica o in seguito

a diagnosi e prescrizioni online basate sulla storia clinica del paziente, promuovendo quindi uno standard di cura inappropriato [23, 24].

È bene specificare che questa attitudine all'acquisto e al consumo non controllato degli antibiotici, varia in base al Paese considerato. In particolar modo, questo risulta essere un fenomeno maggiormente diffuso nei Paesi in via di sviluppo a causa della scarsa regolamentazione riguardante la vendita dei farmaci, delle pratiche di prescrizione inadeguate e della mancanza di farmacisti qualificati disponibili [25].

Diffusione

La diffusione di batteri resistenti nell'essere umano può avvenire attraverso varie modalità: l'ambiente, i vettori animali o per mezzo della trasmissione uomo-uomo.

Trasmissione ambiente-uomo

Particolarmente importante nel processo di trasmissione ambiente-uomo è il ruolo ricoperto dal trattamento delle acque reflue e dei rifiuti; gli antibiotici e i loro metaboliti possono infatti essere immessi nelle acque (es. fiumi, mari) e successivamente nel suolo, attraverso i rifiuti umani e quelli prodotti dalle industrie farmaceutiche. Tali composti, essendo attivi, sono in grado di svolgere la propria azione nei confronti dei batteri che popolano l'ambiente, contribuendo così a renderli resistenti e aumentando il rischio di diffusione di tali microrganismi nell'uomo [26, 27].

Trasmissione animale-uomo

Il potenziale di trasmissione di batteri resistenti dagli animali agli esseri umani è stato riconosciuto negli anni '60 ed è legato principalmente all'uso di tali farmaci in ambito zootecnico. La somministrazione di antibiotici agli animali all'interno degli allevamenti permette ai batteri residenti in essi di produrre resistenza che può quindi essere trasmessa all'essere umano. Tali batteri possono essere presenti all'interno delle feci, sulla pelle e nelle viscere degli animali e possono quindi essere trasmessi all'uomo in seguito a contatto stretto con essi (es. fattori o veterinari) o attraverso l'alimentazione [26].

Trasmissione uomo-uomo

La trasmissione uomo-uomo di ceppi batterici resistenti può avvenire in comunità o all'interno di strutture sanitarie e si verifica generalmente attraverso contatto diretto o indiretto (*droplets* o condivisione di superfici contaminate) tra individui infetti sintomatici o asintomatici, e individui non infetti. Una delle cause principali alla base della rapida diffusione di batteri resistenti all'interno della comunità è da ricercare nell'elevato tasso di spostamenti dato dai flussi migratori e dal turismo che creano, per gli agenti patogeni resistenti, nuove opportunità di condivisione del proprio materiale genetico con altri batteri, generando quindi nuovi ceppi resistenti ad una velocità senza precedenti [26, 28].

Nonostante ciò, l'ambito in cui la trasmissione di batteri resistenti avviene con maggiore facilità e frequenza, rimane quello legato all'assistenza sanitaria all'interno di strutture ospedaliere e di cura. Mentre il numero dei batteri insensibili agli antibiotici continua a crescere, le lacune nei controlli delle infezioni all'interno delle strutture sanitarie ne facilitano la trasmissione tra i pazienti.

La trasmissione da paziente a personale sanitario è la fonte primaria di diffusione di batteri resistenti in ambito ospedaliero e avviene attraverso la contaminazione di mani, guanti e camici [29]. È quindi inevitabile che il personale sanitario disposto alle cure dell'assistito infetto sia esposto ai batteri resistenti e, attraverso visite ad altri pazienti, possa quindi permettere all'agente patogeno una rapida diffusione [30]. In particolar modo, un aspetto estremamente importante legato allo sviluppo e diffusione dell'AMR nelle strutture sanitarie riguarda le infezioni correlate all'assistenza (ICA) che rappresentano il 75% delle infezioni date da batteri resistenti [31]. Le ICA sono infezioni acquisite dal paziente durante il periodo di permanenza in ospedale o in altre strutture sanitarie e sono identificate come la più grave e frequente complicanza legata all'assistenza sanitaria. Le cause alla base di tali infezioni sono varie e comprendono l'introduzione di tecnologie sanitarie innovative che prevedono l'uso prolungato di dispositivi medici invasivi, l'attuazione di interventi chirurgici complessi che possono favorire

l'ingresso di microrganismi in sedi corporee generalmente sterili, la scarsa applicazione di misure di igiene ambientale, l'immunosoppressione o gravi patologie concomitanti. Nello specifico, i fattori di rischio sono generalmente l'età superiore ai 65 anni, i ricoveri d'urgenza e in terapia intensiva, le degenze ospedaliere superiori ai 7 giorni e il posizionamento di cateteri venoso centrale e urinario e del tubo endotracheale. La maggior parte delle ICA legate all'AMR coinvolge il tratto urinario (gran parte delle infezioni ospedaliere è rappresentata da infezioni urinarie), l'apparato respiratorio e le ferite chirurgiche e porta spesso ad infezioni sistemiche [32, 33]. Ad oggi le ICA date da batteri resistenti sono una delle prime cause di morte negli ospedali e una percentuale tra il 5% e il 15% dei pazienti ospedalizzati sviluppa un'infezione durante il ricovero; tra questi, coloro che si trovano in terapia intensiva hanno una probabilità fino a 10 volte maggiore di contrarre una ICA. Le ICA legate all'antibiotico-resistenza sono associate quindi a conseguenze quali l'aumento del tempo di permanenza nella struttura sanitaria, un maggior rischio di contagio, morbilità, mortalità e l'aumento dei costi ospedalieri [34].

Conseguenze

Impatto epidemiologico

La resistenza agli antibiotici è diventata negli ultimi anni un fenomeno in aumento.

Essa è un problema prioritario a livello mondiale per il mantenimento della salute pubblica. Infatti, ha conseguenze cliniche, come l'aumento della letalità, della durata della malattia, un maggior verificarsi di epidemie e di complicanze legate alle patologie causate da batteri resistenti.

La resistenza agli antibiotici ha anche implicazioni economiche, perché si allungano le degenze in ospedale e le malattie, e si verificano situazioni di invalidità e perdita nella produttività.

Il fenomeno dell'AMR produce un maggior tasso di morbosità e di mortalità legato alle infezioni causate da batteri resistenti, rispetto a quelle causate da patogeni sensibili, e ciò è stato documentato per vari tipi di infezioni e per vari patogeni. La difficoltà nel trovare una terapia alternativa adeguata e il mancato o limitato isolamento dei pazienti infetti all'interno delle strutture sanitarie prolunga lo stato di contagiosità del malato e il conseguente rischio di diffusione del microrganismo resistente [5]. La sempre più crescente inefficacia degli antibiotici potrebbe tradursi in futuro in un ritorno all'era pre-antibiotica, in cui procedure mediche comuni, quali trapianti d'organo, chemioterapia antitumorale, terapia intensiva, parto cesareo, cura di neonati prematuri, e operazioni semplici, quali sostituzione dell'anca o del ginocchio o cure odontoiatriche, non sarebbero più svolgibili in sicurezza. La diffusione di batteri resistenti e di patologie ad essi associate avverrebbe senza ostacoli, producendo un incalcolabile numero di morti per infezione [35, 36].

Ad oggi le infezioni date da batteri resistenti agli antibiotici provocano almeno 50.000 morti l'anno solo in Europa e Stati Uniti; se negli anni a venire non verranno attuate procedure per contenere e invertire tale tendenza, entro l'anno 2050 le morti causate da infezioni date da AMR potrebbero raggiungere i 10 milioni/anno [28].

Uno studio dell'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) ha stimato il peso di cinque tipi di infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici nell'Unione Europea e nell'EEA per l'anno 2015. Tali stime si basano sui dati raccolti da EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) nel 2018 e misurano l'onere sanitario tenendo in considerazione numero di casi, decessi attribuibili e DALY (*disability-adjusted life-years*) associati a specifiche patologie date da batteri resistenti [37]. Per l'anno 2015 sono state stimate 671.689 infezioni da batteri resistenti agli antibiotici che hanno causato circa 33.110 morti attribuibili e 874.541 DALY. Queste stime corrispondono a un'incidenza di 131 infezioni, a una mortalità attribuibile di 6,44 decessi e 170 DALY, ogni 100.000 abitanti. Il risultato stimato di 170 DALY per 100.000 abitanti è quasi comparabile al carico combinato di tre malattie infettive particolarmente diffuse ossia influenza, tubercolosi e HIV (183 DALY per 100.000 abitanti), il che fa intuire l'importanza e la gravità di questo fenomeno [38].

Impatto economico

Nonostante non sia possibile stimare con esattezza quali saranno le spese e le perdite legate a questa emergenza, nel 2017 la Banca Mondiale ha predisposto una simulazione fondata su revisioni condotte da altri gruppi di ricerca, riguardo le conseguenze economiche che l'AMR avrà in futuro a livello mondiale. L'impatto economico si presenterà attraverso costi diretti (comprendono le risorse usate per trattare e affrontare le infezioni date da batteri resistenti, inclusi costi di ospedalizzazione e farmaci di seconda linea) e costi indiretti (comprendono quelli derivati da morbilità, invalidità e morte prematura, e di conseguenza dal calo della produttività). La Banca Mondiale ha ipotizzato

due differenti scenari, uno ottimistico definito come “*low-AMR*” (impatto economico ridotto) e uno pessimistico indicato come “*high-AMR*” (impatto economico elevato).

Costi indiretti: nello scenario *low-AMR* il Prodotto Interno Lordo (PIL) globale si prospetta essere dello 0,1% più basso nel 2030 e 1,1% più basso nel 2050 rispetto ai valori base (ossia la previsione della Banca Mondiale di uno scenario dell'economia globale a lungo termine che non comprende le spese legate all'AMR), mentre nello scenario *high-AMR* sarà del 3,2% inferiore nel 2030 e ulteriormente in calo nel 2050, entro il quale l'economia globale perderà il 3,8% del proprio PIL.

È stato possibile ipotizzare quanto la crescita economica globale potrebbe essere intaccata nei casi di *low-* e *high-AMR*, prendendo come mezzo di paragone la crisi finanziaria del 2008, ed è stato ipotizzato che il danno economico dato dall'AMR nei prossimi decenni potrebbe essere paragonabile, se non peggiore. Nello scenario *low-AMR* le perdite potrebbero raggiungere i 1000 miliardi di dollari all'anno entro il 2030 e i 2000 miliardi entro il 2050. Nello scenario *high-AMR*, entro il 2030, si potrebbe calcolare una perdita di circa 3000 miliardi di dollari all'anno, mentre, entro il 2050, questo valore ammonterebbe a 6000 miliardi di dollari all'anno, il triplo della perdita calcolata nello scenario *low-AMR*. La differenza sostanziale tra la crisi finanziaria del 2008 e la crisi economica data dall'AMR sta nella scarsa possibilità di una “ripresa ciclica”. La crisi finanziaria, infatti, si risolse a partire dal 2010, mentre per l'AMR potrebbero essere necessari tempi molto più lunghi; lo sviluppo di nuovi farmaci e di vaccini potrebbe richiedere decenni e, se efficaci, sarebbero introdotti nei Paesi a basso e medio reddito con tempi più lunghi rispetto a quanto avverrebbe in quelli ad alto reddito, ritardando ulteriormente la ripresa economica. Questo processo contribuirebbe a rendere ancora più significativo il *gap* economico tra Paesi a basso reddito e quelli a medio ed alto reddito.

Costi diretti: le spese sanitarie (pubbliche e private) sono direttamente collegate all'aumento dell'onere dato dalle patologie legate all'AMR. Nello scenario *high-AMR*, entro l'anno 2050, si avrebbe globalmente un aumento delle spese sanitarie dell'8% (rispetto al modello di base) pari a 1200 miliardi di dollari all'anno; per i Paesi a basso reddito potrebbero essere fino al 25% più elevate, per i Paesi a medio reddito tale percentuale sarebbe del 15%, e per quelli ad alto reddito del 6%. Nello scenario *low-AMR* la spesa eccederebbero invece di 220 miliardi di dollari all'anno entro il 2030 e di 330 miliardi di dollari all'anno entro il 2050.

Queste ultime cifre rappresentano una somma 13 volte superiore rispetto a quella che sarebbe necessario investire per contenere l'AMR a livello globale. Il contenimento deve essere tradotto in un uso altamente produttivo dei fondi pubblici al fine di fornire un servizio essenziale a beneficio dell'umanità e soprattutto delle nuove generazioni [39].

Politiche sanitarie

Il 30 giugno 2017 la Commissione Europea ha adottato lo “European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance” in cui l’approccio “One Health” guida le azioni e indirizza verso attività con un chiaro valore aggiunto europeo e, ove possibile, su risultati concreti e misurabili. Il documento si basa su 3 pilastri:

- 1. Fare dell’UE una regione in cui si applicano le migliori pratiche;*
- 2. Stimolare la ricerca, lo sviluppo e l’innovazione;*
- 3. Disegnare l’Agenda globale per affrontare l’AMR.*

La sfida posta dall'antibiotico-resistenza interessa l'intera popolazione mondiale ed è necessario che venga affrontata a livello globale, all'interno di ogni territorio e attraverso il coinvolgimento di un'ampia sfera di settori [40]. Tale approccio è generalmente identificato dal modello sanitario “*One Health*”, basato sull'integrazione di diverse discipline e volto alla progettazione e all'attuazione di programmi, politiche, normative e ricerche, finalizzate al raggiungimento di migliori livelli di salute globale [41]. Per poter affrontare tale emergenza, in quanto problema comune, ogni Paese deve quindi impegnarsi ad agire su vari fronti (**Figura 3**) [42]:

- rafforzando i sistemi sanitari e la loro capacità di sorveglianza;
- garantendo l'accessibilità agli antibiotici appropriati;
- promuovendo un corretto utilizzo;
- rispettando la regolamentazione e la legislazione legate a vendita e produzione;
- incoraggiando soluzioni innovative all'uso di tali farmaci.

La **sorveglianza** del fenomeno dell'antibiotico-resistenza è di fondamentale importanza per fornire informazioni riguardo l'entità e le tendenze della resistenza agli antibiotici in un determinato territorio e per un tempo definito, attraverso il controllo del consumo, dell'utilizzo che ne viene fatto da parte dei pazienti e degli operatori sanitari e dell'efficacia degli interventi attuati [40, 42, 6]. L'obiettivo ultimo della sorveglianza

Figura 3 Principali linee di indirizzo per le strategie di controllo e gestione dell'antibiotico-resistenza.



sul consumo di antibiotici e sull'AMR è infatti quello di fornire informazioni, approfondimenti e strumenti necessari ad attuare interventi di contenimento della stessa a livello locale, nazionale e globale [42]. I parametri che devono essere necessariamente analizzati riguardano tre campi: il consumo di antibiotici in ambito umano e zootecnico, i tassi di resistenza per varie combinazioni farmaco-batterio e il loro impatto sulla salute, e la biologia molecolare, fondamentale per definire le basi biologiche della resistenza per mezzo della caratterizzazione delle tipologie di batteri resistenti e delle ragioni genetiche della loro resistenza [43]. Un organo estremamente importante per la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza a livello globale è il *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System* (GLASS) gestito dall'OMS. Lo scopo principale è di sostenere la sorveglianza e la ricerca globali al fine di rafforzare le evidenze sull'AMR e supportare quindi il processo decisionale guidando le azioni nazionali, regionali e globali. Gli obiettivi del GLASS comprendono la promozione di sistemi di sorveglianza nazionali e standard globali armonizzati, la stima della portata e dell'onere della resistenza antimicrobica a livello globale, l'analisi e l'aggiornamento regolare dei dati mondiali, la rilevazione di focolai di resistenza emergenti, l'attuazione di programmi mirati di prevenzione e controllo e infine la valutazione dell'impatto degli interventi [44-46].

Gli **interventi per l'uso appropriato degli antibiotici** devono coinvolgere l'intera popolazione, a partire dal personale sanitario responsabile della prescrizione degli antibiotici e dai responsabili della dispensazione, fino ai pazienti e all'intera comunità [47]. La principale causa che porta ad un uso scorretto degli antibiotici da parte della comunità è la percezione errata in merito a questa classe di farmaci (visti spesso come in grado di guarire qualsiasi sintomo o malattia) che alimenta atteggiamenti non corretti, quali l'automedicazione e la ridotta aderenza ai regimi di dosaggio. L'educazione della comunità riguardo l'uso consapevole degli antibiotici deve essere esplicita ponendo particolare enfasi sull'importanza dei consulti medici necessari per il consumo di antibiotici e sulle alternative all'uso di questi farmaci per la cura di sintomi per cui essi non sono utili [40]. Tali nozioni possono essere trasmesse alla popolazione attraverso l'uso

di media (TV, radio, giornali, manifesti, siti web, ecc.) e attraverso campagne di educazione pubblica che tengano conto delle credenze culturali, dell'influenza dei fattori sociali, della situazione locale di consumo di antibiotici e della diffusione della resistenza [48, 49]. È inoltre di fondamentale importanza poter garantire alla popolazione l'accesso a prodotti di qualità [42], soprattutto nei territori a basso e medio reddito in cui la vendita e il consumo di antibiotici contraffatti o scadenti sono problemi diffusi. Inoltre, l'educazione del personale sanitario, così come la predisposizione di linee guida e la regolamentazione della prescrizione e della dispensazione, devono essere obiettivi prioritari nella lotta contro l'antibiotico-resistenza [40]. È fondamentale che il personale sanitario sia informato ed aggiornato riguardo gli antibiotici presenti sul mercato, le loro caratteristiche e le modalità d'uso. Centri di informazione sui farmaci (DIC, *Drug Information Center*) e bollettini di informazione sui farmaci sono due canali utili per poter ottenere informazioni complete e aggiornate, indirizzate a risolvere o contribuire alla risoluzione di problemi legati al consumo degli antibiotici [48, 50]. Per ottimizzare la terapia antibiotica e ridurre la resistenza, molte istituzioni promuovono programmi di gestione antimicrobica (ASP, *Antimicrobial Stewardship Programs*) che rappresentano un approccio educativo, restrittivo e di supporto necessario per la formazione dei medici prescrittori. Gli elementi principali su cui si basa l'educazione attraverso ASP comprendono nozioni riguardo i fattori genetici dell'ospite, la virulenza microbica, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche degli antibiotici e conoscenze di base di epidemiologia [47]. La raccolta di informazioni circa gli antibiotici e i programmi di formazione dei medici prescrittori in merito alla gestione antimicrobica devono essere necessariamente accompagnate da un costante aggiornamento dell'educazione medica, ovvero un processo in cui gli operatori sanitari migliorano e mantengono le proprie competenze, ne acquisiscono di nuove in seguito al completamento della formazione di base e sono guidati verso una pratica medica sicura, in cui non vengono assecondate le richieste dei pazienti riguardo la prescrizione di antibiotici ma, al contrario, viene illustrato agli stessi il perché delle proprie decisioni prescrittive [51, 52]. Fondamentali sono altresì le linee guida cliniche (linee guida di trattamento standard e politiche di prescrizione) che permettono di ottenere una pratica clinica omogenea, riducendo la variabilità dei comportamenti dei vari professionisti, consentendo di conseguenza un approccio non conflittuale e limitando l'autoreferenzialità dei giudizi [53, 54]. A tale proposito, un ruolo particolarmente importante è ricoperto dalla *Guide to Good Prescribing* (linee guida per la buona prescrizione) dell'OMS, un manuale rivolto agli studenti universitari di medicina, come guida al processo della prescrizione razionale, e a neolaureati e medici, come risorsa ed incentivo a seguire una linea guida affidabile e sicura [55]. Allo stesso modo le *Good Pharmacy Practice Guidelines* (linee guida per la buona pratica in farmacia) hanno il compito di guidare i farmacisti verso una pratica consapevole della professione al fine di poter incentivare l'uso appropriato dei farmaci e di conseguenza anche degli antibiotici [56-58]. Infine, una soluzione estremamente valida, ma purtroppo ancora troppo poco sviluppata, è rappresentata da test diagnostici in grado di fornire al medico prescrittore informazioni circa l'effettiva presenza di un'infezione da trattare e l'origine (virale o batterica) della stessa. In questo modo gli antibiotici verrebbero prescritti solo se strettamente necessari, portando a un'ingente riduzione del consumo. Questo tipo di approccio avrebbe effetti positivi nel breve termine e sarebbe necessario per ridurre se non interrompere i tassi di trasmissione, limitando il tempo di contagiosità dei pazienti. Nonostante l'importanza che potrebbe avere l'uso della diagnostica nell'ambito dell'antibiotico-resistenza, non vi è una reale propensione ad investire in essa; medici e pazienti non sono generalmente disposti ad attendere il tempo necessario per ottenere un esito e molte aziende farmaceutiche non hanno interessi commerciali nello sviluppo della diagnostica rapida [43].

Il controllo e la prevenzione delle infezioni batteriche (IPC, *Infection prevention and control*) sono misure progettate per prevenire la diffusione dei patogeni, inclusi quelli resistenti, all'interno delle strutture sanitarie, tra le strutture sanitarie e la comunità e viceversa [42]. Il team è generalmente composto da un medico specializzato in patologie infettive, un microbiologo, un gruppo di infermieri qualificati nel controllo

di pazienti con patologie infettive, uno o più farmacisti e dai rappresentanti della direzione ospedaliera [40]. Le autorità nazionali hanno importanti ruoli di *leadership* nello sviluppo di politiche, raccomandazioni e linee guida, nel rendere disponibile il personale qualificato necessario, nel facilitare l'attuazione di pratiche di prevenzione e controllo in tutte le strutture sanitarie, nel monitorare i progressi e fornire riscontri (*audit* e *feedback*) [59]. È possibile identificare alcuni elementi fondamentali che caratterizzano un ottimale piano di controllo e prevenzione delle infezioni batteriche [42]:

- l'igiene delle mani e l'utilizzo di guanti e camici puliti;
- l'isolamento dei pazienti infetti;
- la pulizia e la disinfezione regolari degli ambienti;
- la sterilizzazione e la disinfezione delle attrezzature e dei presidi;
- lo *screening* dei pazienti per la ricerca di batteri resistenti;
- l'uso di tecniche e strumentazione asettiche per procedure mediche ed infermieristiche;
- la formazione del personale sanitario riguardo le procedure di controllo delle infezioni.

Infine, vi è l'urgente necessità di agire sul fronte della **ricerca e dello sviluppo**, producendo scelte strategiche che possano coinvolgere diverse tecnologie [40]. In particolar modo, aziende farmaceutiche, enti governativi e istituzioni accademiche devono cooperare al fine di promuovere ed attuare la ricerca e lo sviluppo di nuove molecole per le quali possa essere assicurata un'efficacia duratura, e di vaccini, così da poter agire sul fronte della prevenzione [42]. Nonostante questa sia una necessità di primaria importanza, è spesso complesso riuscire ad ottenere risultati promettenti a causa delle difficoltà legate alla ricerca scientifica di nuove molecole e vaccini e agli scarsi finanziamenti a supporto di essa [6]. Per questo motivo nel 2016 la *Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance* (TATFAR, creata nel 2009 per affrontare l'AMR e composta da esperti tecnici provenienti da Canada, Unione Europea, Norvegia e Stati Uniti che collaborano e condividono le migliori pratiche per rafforzare gli sforzi nazionali e globali [60]) ha pubblicato il primo documento riguardante gli incentivi per lo sviluppo e la ricerca nell'ambito dell'AMR. Tali incentivi devono seguire la strategia *push and pull* che consente di ridurre i costi e i rischi della ricerca e dello sviluppo di farmaci a supporto di nuove scoperte sia di successo che infruttuose (*push*) e di premiare lo sviluppo di successo (*pull*) [61].

Politiche sanitarie nei territori dell'unione europea

Nel territorio dell'Unione Europea vari organi lavorano insieme per fronteggiare l'emergenza rappresentata dall'AMR.

Il **Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie** (ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control*) è un'agenzia indipendente dell'Unione Europea fondata nel 2004 con lo scopo di migliorare e rafforzare le difese dei Paesi membri nei confronti delle malattie infettive, attraverso una rete di sorveglianza. In particolar modo contribuisce a mantenere l'efficacia degli antibiotici, fornendo ai territori europei una panoramica completa e aggiornata annualmente del fenomeno dell'antibiotico-resistenza, promuovendo altresì un uso prudente di questi farmaci. Le attività gestite dall'ECDC comprendono la vigilanza e quindi l'identificazione precoce dei rischi che riguardano la sanità pubblica, la loro validazione e la valutazione e l'indagine al fine di fornire le basi per l'attuazione di sistemi di controllo all'interno dei singoli Stati. [62] L'ECDC si occupa inoltre di aggiornare regolarmente una lista di risorse online per la prevenzione e il controllo dell'AMR e delle ICA al fine di supportare gli Stati nel processo decisionale finalizzato a sviluppare linee guida nazionali. In particolar modo, tali risorse comprendono strategie, piani d'azione, documenti di orientamento, corsi di formazione e progetti di ricerca sulla prevenzione e il controllo, e supportano nello specifico gli operatori sanitari, gli amministratori ospedalieri e gli operatori pubblici [63]. L'ECDC comprende due organi estremamente importanti, ovvero la rete europea di sorveglianza della resistenza antimicrobica (EARS-Net, *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) e la rete europea di sorveglianza del consumo di antimicrobici (ESAC-Net, *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*).

EARS-Net è il più grande sistema finanziato con fondi pubblici per la sorveglianza dell'AMR in Europa. I dati forniti da EARS-Net hanno un ruolo fondamentale per quanto riguarda la sensibilizzazione a livello politico, tra i responsabili della sanità pubblica, all'interno della comunità scientifica e tra la comunità in generale. I dati sono accessibili al pubblico attraverso l'*ECDC surveillance Atlas of Infectious Diseases*, mentre analisi dettagliate sono riportate attraverso relazioni annuali e pubblicazioni scientifiche. Gli scopi finali della rete di sorveglianza EARS-Net sono quelli di raccogliere dati AMR confrontabili, rappresentativi e accurati, analizzare le tendenze temporali e geografiche della resistenza antimicrobica in Europa, fornire dati tempestivi sulla resistenza antimicrobica per poter discutere le decisioni politiche, incoraggiare l'attuazione, il mantenimento e il miglioramento dei programmi nazionali di sorveglianza e supportare i sistemi nazionali nei loro sforzi per migliorare l'accuratezza diagnostica, offrendo valutazioni esterne annuali della qualità [64].

ESAC-Net fornisce invece dati di riferimento europei sul consumo di antimicrobici. Questa rete raccoglie e analizza i dati del consumo dei paesi UE/EEA, sia nella comunità che in ambito ospedaliero. La raccolta degli indicatori del consumo di antibiotici fornisce ai Paesi membri una base su cui fare affidamento per monitorare i propri progressi verso un uso migliore di tali farmaci. Le fonti dei dati raccolti derivano da analisi nazionali sulle vendite e sui rimborsi, comprese le informazioni derivanti dai registri nazionali dei farmaci. Tali dati vengono caricati dalle reti di sorveglianza nazionali su un database centrale (TESSy, *The European Surveillance System*) sotto il controllo dell'ECDC che garantisce la convalida dei dati del settore comunitario e ospedaliero, l'analisi delle tendenze nel consumo di antimicrobici in generale e nei diversi gruppi ATC, nonché confronti tra Paesi e regioni. L'ECDC si occupa inoltre di rendere disponibili e aperte al pubblico le informazioni sul consumo di antimicrobici in Europa, fornendo un database interattivo ESAC-Net al quale è possibile accedere direttamente dal sito ufficiale dell'ECDC nella sezione dedicata ad ESAC-Net [65].

Infine, dal 2008, l'ECDC si occupa della coordinazione della Giornata Europea di sensibilizzazione sugli antibiotici (EAAD, *European Antibiotic Awareness Day*), iniziativa di sanità pubblica che fornisce una piattaforma aggiornata per il supporto delle campagne nazionali sull'uso prudente degli antibiotici, che ogni anno si celebra il 18 novembre (associandosi alla settimana mondiale degli antibiotici istituita nel 2015 dall'OMS) [66]. L'obiettivo ultimo della giornata europea di sensibilizzazione sugli antibiotici è quello di accrescere la consapevolezza della comunità e dei professionisti sanitari circa il fenomeno dell'antibiotico-resistenza e di promuovere l'uso corretto e consapevole di tali farmaci.

Il Comitato Europeo sui Test di Sensibilità Antimicrobica (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) è un comitato permanente costituito nel 1997, organizzato da ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*), ECDC e dai comitati nazionali europei di *breakpoint*. Questo si occupa di definire i *breakpoint* e gli aspetti tecnici dei test di suscettibilità antimicrobica *in vitro*, al fine di uniformare i dati emersi dai metodi standard utilizzati dai singoli Stati membri [42, 67]. In particolar modo, nel 2017 EUCAST ha pubblicato "le linee guida EUCAST per l'identificazione dei meccanismi di resistenza e delle resistenze specifiche di importanza clinica e/o epidemiologica", un documento che risulta essere estremamente importante per i processi di sorveglianza a livello europeo; linee guida comuni per gli Stati europei rendono infatti più facile il processo di comprensione e monitoraggio del fenomeno dell'AMR, permettendo quindi una visione completa e il più possibile realistica della condizione europea, al fine di produrre risposte e risoluzioni adeguate [67].

L'Autorità Europea per la Sicurezza degli Alimenti (EFSA, *European Food Safety Authority*), insieme all'Agenzia Europea dei farmaci (*European Medicines Agency*, EMA) e al ECDC, è impegnata nella lotta contro l'AMR e fornisce un supporto scientifico e di consulenza a coloro che si occupano di gestire le cause e le conseguenze di tale emergenza nella catena alimentare e negli animali. L'EFSA raccoglie e condivide informazioni sulle malattie zoonotiche nei vari Paesi e, sulla base dei dati ottenuti, produce, in collaborazione con l'ECDC, relazioni annuali di sintesi riguardanti focolai di origine alimentare, infezioni e resistenza associata, al fine di fornire un disegno completo del-

la situazione dell'AMR in Europa. I gruppi di esperti scientifici dell'EFSA esaminano le relazioni annuali e formulano raccomandazioni sulle misure di prevenzione e riduzione dell'uso di antibiotici in ambito zootecnico [68].

Politiche sanitarie in Italia

Seguendo le orme delle politiche sanitarie globali definite dall'OMS e le linee guida europee, l'Italia, attraverso il lavoro del Ministero della Salute e delle altre istituzioni nazionali, si impegna nel processo di contrasto e prevenzione dell'AMR. Il 24 ottobre 2017 è stato emanato il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-resistenza (PN-CAR) 2017-2020, che, basandosi sull'approccio multisettoriale "*One Health*", propone di fornire una via coordinata e sostenibile per contrastare il fenomeno dell'AMR a livello nazionale, regionale e locale [5].

Il Ministero della Salute, per mezzo del CCM (Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie), organismo di coordinamento tra Ministero della Salute e regioni per le attività di sorveglianza, prevenzione e risposta tempestiva alle emergenze [69], finanzia progetti di collaborazione riguardanti l'AMR e le ICA tra enti centrali, Regioni e strutture accademiche e di ricerca. Tali progetti sono rappresentati da indagini conoscitive sui sistemi di sorveglianza delle ICA, piani per la realizzazione e l'armonizzazione delle attività di sorveglianza dell'AMR e delle ICA, al fine di produrre dati di qualità comparabili a livello nazionale ed europeo e per promuovere pratiche sicure nell'ambito dell'assistenza ai pazienti. Grazie al lavoro del Ministero è stato possibile raggiungere vari risultati tra cui la formazione di una banca dati nazionale volta alla raccolta di dati provenienti dalle reti di sorveglianza regionali, la pubblicazione di linee guida per la sorveglianza delle ICA e delle infezioni date da batteri resistenti a più antibiotici e lo sviluppo di iniziative di comunicazione destinate agli operatori sanitari e alla popolazione al fine di sensibilizzare riguardo la prescrizione e il consumo degli antibiotici [5].

Il Ministero della Salute supporta la rete di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza AR-ISS, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Questa è costituita da una rete di laboratori ospedalieri di microbiologia clinica selezionati su base volontaria, che hanno l'obiettivo di descrivere la frequenza e l'andamento dell'AMR all'interno di un gruppo di patogeni rilevanti dal punto di vista epidemiologico e clinico, isolati da infezioni invasive sia in ambito comunitario che associate all'assistenza sanitaria. Ogni anno i dati di sensibilità agli antibiotici ottenuti all'interno dei laboratori vengono inviati al Laboratorio nazionale di riferimento presso l'ISS, dove vengono elaborati e successivamente condivisi sulla piattaforma TESSy, includendo l'Italia nel progetto di sorveglianza europea EARS-Net [71, 70]. Con la circolare "Sistema nazionale di sorveglianza sentinella dell'antibiotico-resistenza (AR-ISS) - Protocollo 2019" emessa dal Ministero della Salute il 18 gennaio 2019, sono stati definiti i requisiti che i laboratori partecipanti alla sorveglianza devono possedere, al fine di definire standard di qualità. Tale protocollo viene aggiornato annualmente [71]. Per quanto concerne la sorveglianza del consumo degli antibiotici in ambito umano, l'aggiornamento è invece curato da AIFA che si occupa altresì della pubblicazione dei Rapporti OsMed (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali). I dati, raccolti all'interno di un database, provengono da 40 ASL in 8 regioni, a cui afferisce una popolazione di quasi 30 milioni di assistiti (circa il 50% della popolazione italiana). Anche in questo caso il Rapporto viene aggiornato annualmente e la consultazione è aperta al pubblico sul sito dell'AIFA. Per quanto riguarda il settore della comunicazione e dell'informazione, è possibile trovare numerose informazioni riguardo il fenomeno dell'AMR all'interno delle sezioni dedicate nei portali del Ministero della salute, di AIFA, dell'ISS e di EpiCentro. Iniziative specifiche vengono intraprese ogni anno in occasione della EAAD e della settimana mondiale sull'uso prudente degli antibiotici, indirizzate al personale sanitario e alla comunità.

Infine, l'impegno dell'Italia nei confronti della lotta contro l'AMR si manifesta, dal 2006, attraverso la partecipazione all'iniziativa "*Clean care is safer care*" dell'OMS [5]. Questa mira alla riduzione delle ICA sviluppando una maggiore consapevolezza sull'onere delle stesse e sull'importanza dell'igiene delle mani, producendo linee guida e raccomandazioni tecniche, sostenendo le azioni negli Stati membri e coordinando

la condivisione di informazioni sulle attività tra le campagne esistenti per l'igiene delle mani attraverso la rete *CleanHandsNet* [72]. Inoltre, promuove presso le strutture partecipanti la distribuzione di materiale informativo ed educativo riguardante le procedure di igiene delle mani e, al fine di garantire l'aderenza alle procedure da parte del personale sanitario, incentiva azioni di monitoraggio gestite da operatori appositamente formati [5].

Conclusioni

L'antibiotico-resistenza è un'emergenza di dimensioni mondiali che non può più essere ignorata né sottovalutata. È dunque necessario il coinvolgimento a livello globale di ogni settore e di ogni risorsa, unito alla consapevolezza da parte della popolazione dell'importanza degli antibiotici e della loro attuale precarietà dovuta alla presenza di patogeni resistenti.

L'idea che questa emergenza sia un problema che non riguarda il singolo deve essere mutata nella presa di coscienza che è in realtà una questione che può interessare chiunque, che non conosce confini e che diventerà sempre più imponente ed ingestibile se non affrontata.

Investire oggi per un futuro migliore è l'unica via per riuscire ad evitare questa possibilità ed è di estrema importanza che i Paesi a basso e medio reddito non vengano ignorati, poiché, se questa emergenza non verrà affrontata su un fronte comune, risulterà estremamente difficile riuscire a superarla.

Bibliografia

- [1] Bruno R. Antibiotico-resistenza. Treccani Dizionario di Medicina. 2010.
- [2] Ministero della salute. Antibiotico-resistenza nel settore umano. 2020. <http://www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5282&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto>. Ultimo accesso 9.12.2020
- [3] Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*. 2016; 4(2): 1-24.
- [4] WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?jsessionid=12F8F70A57D7B7C84EBFB257CB3A7FBA?sequence=1. Ultimo accesso 14.12.2020
- [5] PNCAR. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Ministero della salute. 2017.
- [6] WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015a. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1 Ultimo accesso 3.01.2021
- [7] Cambiotti V, Romagnoli P, Sorice A, Sechi P, Cenci-Goga B. I meccanismi con cui i batteri resistono agli antimicrobici. *Argomenti*. 2014; 7: 71-80.
- [8] Carlone N. *Microbiologia Farmaceutica*. EDISES. 2015.
- [9] Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nature Reviews. Microbiology*. 2014; 12(1): 35-48.
- [10] Piddock LJ. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clinical Microbiology Review*. 2006; 19(2): 382-402.
- [11] Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 56(1): 20-51.
- [12] Li W, Atkinson GC, Thakor NS, Allas U, Lu CC, Chan KY, Tenson T, Schulten K, Wilson KS, Hauryliuk V, Frank J. Mechanism of tetracycline resistance by ribosomal protection protein Tet(O). *Nature Communications*. 2013; 4: 1-17.
- [13] Luzzaro F. Fluorochinoloni e Gram-negativi: differenze di attività e nuove evidenze sui meccanismi di resistenza. *Le infezioni in medicina*. 2008; 2(16): 5-11.
- [14] Floss HG, Yu TW. Rifamycin-mode of action, resistance, and biosynthesis. *Chemicals Review*. 2005; 105(2): 621-632.
- [15] Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clinical Infectious Diseases*. 2002; 34(4): 482-492.
- [16] Huovinen P. Resistance to trimethoprim sulfamethoxazole. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32(11): 1608-1614.
- [17] WHO. Anti-Infective Drug Resistance Surveillance and Containment Team. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001. https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf. Ultimo accesso 23.11.2020.
- [18] Kuehn BM. IDSA: Better, Faster Diagnostics for Infectious Diseases Needed to Curb Overtreatment, Antibiotic Resistance. *JAMA*. 2013; 310(22): 2385-2386
- [19] Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*. 2014; 2: 145.
- [20] WHO. Antibiotic resistance: Multi-country public awareness survey. 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/194460/9789241509817_eng.pdf?sequence=1&ua=1. Ultimo accesso 26.11.2020.
- [21] Auta A, Hadi MA, Oga E, Adewuyi EO, Abdu-Aguye SN, Adedoye D, et al. Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2019; 78(1): 8-18.
- [22] Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *The Lancet. Infectious diseases*. 2011; 11(9): 692-701.
- [23] Orizio G, Merla A, Schulz PJ, Gelatti U. Quality of Online Pharmacies and Websites Selling Prescription Drugs: A Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research* 2011; 13(3): e74.
- [24] Mainous AG 3rd, Everett CJ, Post RE, Diaz VA, Hueston WJ. Availability of antibiotics for purchase without a prescription on the internet. *Annals of family medicine*. 2019; 7(5): 431-435.
- [25] Sakeena MHF, Bennett AA, McLachlan AJ. Non-prescription sales of antimicrobial agents at community pharmacies in developing countries: a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018; 52(6): 771-782.

- [26] Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Antimicrobials: access and sustainable effectiveness 2*. *Lancet*. 2016; 387: 176-187.
- [27] Ministero della salute. Antibiotico-resistenza, strategia One health. Antibiotico resistenza. 2019. <http://www.salute.gov.it/portale/antibiotico-resistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5279&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto>. Ultimo accesso 18.12.2020
- [28] O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on antimicrobial resistance. 2014.
- [29] Morgan DJ, Rogawski E, Thom KA, Johnson JK, Perencevich EN, Shardell M, et al. Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. *Critical Care Medicine*. 2012; 40(4): 1045-51
- [30] Blanco N, O'Hara LM, Harris AD. Transmission pathways of multidrug-resistant organisms in the hospital setting: a scoping review. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2019; 40(4): 447-456.
- [31] Ministero della salute. Antibiotico-resistenza nel settore umano. 2019a. <http://www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5282&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto&tab=1>. Ultimo accesso 18.12.2020
- [32] WHO. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. A systematic review of the literature. 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf?sequence=1. Ultimo accesso 18.12.2020
- [33] Ministero della salute. Infezioni correlate all'assistenza: cosa sono e cosa fare. *Malattie infettive*. 2019b. <http://www.salute.gov.it/portale/malattieinfettive/dettaglioContenutiMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=648&area=Malattie%20infettive&menu=ica>. Ultimo accesso 18.12.2020
- [34] Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010; 54(1): 109-15.
- [35] Ministero della salute. Antibiotico Resistenza. 2020A. http://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?lingua=italiano&id=219. Ultimo accesso 27.12.2020.
- [36] ECDC. Factsheet for experts. European Antibiotic Awareness Day. 2008. <https://antibiotic-ecdc-europa-eu.pros.lib.unimi.it/en/get-informedfactsheets/factsheet-experts>. Ultimo accesso 27.12.2020.
- [37] ECDC. 33000 people die every year due to infections with antibiotic-resistant bacteria. 2018a. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/33000-people-die-every-year-due-to-infections-antibiotic-resistant-bacteria>. Ultimo accesso 27.12.2020.
- [38] Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2019; 19(1): 56-66.
- [39] The World Bank. Drug-resistant infections. A Threat to Our Economic Future. 2017. <http://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf>. ultimo accesso 30.12.2020.
- [40] WHO. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001a. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf?sequence=1. Ultimo accesso 02.01.2021.
- [41] WHO. One Health. Q&A Detail. 2017b. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/one-health>. Ultimo accesso 2.01.2021.
- [42] WHO. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. 2012. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/9789241503181_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Ultimo accesso 3.01.2021.
- [43] O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. 2016.
- [44] WHO. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System. Manual for Early Implementation. 2015b. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/188783/9789241549400_eng.pdf?sequence=1. Ultimo accesso 3.01.2021.
- [45] WHO. Country participation. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). 2020b. <https://www.who.int/glass/country-participation/en/>. Ultimo accesso 20.01.2021.
- [46] Schnall J, Rajkhowa A, Ikuta K, Rao P, Moore CE. Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance: limitations and lessons from the GRAM project. *BMC Medicine*. 2019; 17(176): 1-3
- [47] Lee CR, Lee JH, Kang LW, Jeong BC, Lee SH. Educational effectiveness, target, and content for prudent antibiotic use. *Biomed Res Int*. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402196/>. Ultimo accesso 7.01.2021.
- [48] WHO. Promoting rational use of medicines: core components. 2002. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67438/WHO_ED-M_2002.3.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Ultimo accesso 20.01.2021
- [49] Joshi MP, Chintu C, Mpundu M, Kibuule D, Hazemba O, Andualem T, et al. Multidisciplinary and multisectoral coalitions as catalysts for action against antimicrobial resistance: Implementation experiences at national and regional levels. 2018; 13(12):1781-1795.
- [50] Nova Manosalva MA, López Gutiérrez JJ, Cañas M. Drug information centers: An overview to the concept. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*. 2016; 45(2): 243-255.
- [51] Haruna L. Continuing medical education: lesson from Butambala health sub-district. 2004; 2(2): 161-167.
- [52] Pozzi C. Antibiotici: ancora troppe le prescrizioni inutili. *Fondazione Umberto Veronesi*. 2013. <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/altre-news/antibiotici-ancora-troppe-le-prescrizioni-inutili> Ultimo accesso 21.02.2021
- [53] Institute of Medicine (US). Committee on Clinical Practice Guidelines. *Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use*. Field MJ, Lohr KN, editors. Washington (DC): National Academies Press (US). 1992.
- [54] Grilli R, Penna A, Liberati A. *Le linee guida: caratteristiche e requisiti generali in Migliorare la pratica clinica. Come produrre ed implementare linee guida*. Il Pensiero Scientifico Editore. 1995.
- [55] De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. *Guide to Good Prescribing. A practical manual*. World Health Organization Action Programme on Essential Drugs. 1994. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/59001/WHO_DAP_94.11.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Ultimo accesso 12.01.2021
- [56] Nordberg P, Stålsby-Lundborg C, Tomson G. Consumers and providers - Could they make better use of antibiotics?. *International Journal & Safety in Medicine*. 2005; 17: 117-125.
- [57] WHO. Good pharmacy practice (GPP). In community and hospital pharmacy settings. 1996. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=805-good-pharmacy-practice-gpp-in-community-hospital-settings-5&category_slug=vigilancia-sanitaria-959&Itemid=965. Ultimo accesso 18.01.2021
- [58] WHO. Adopt AwaRe: Handle antibiotics with care. 2019. <https://adoptaware.org/>. Ultimo accesso 10.01.2021
- [59] WHO. Core components for infection prevention and control programmes. Report of the Second Meeting Informal Network on Infection Prevention and Control in Health Care. Epidemic and pandemic alert and response. 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69982/WHO_HSE_EPR_2009.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Ultimo accesso 21.01.2021
- [60] CDC. About TATFAR. Antimicrobial Resistance. 2020. <https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/about.html>. Ultimo accesso 15.01.2021

- [61] Larsen J. Drug Development Incentives. CDC. TATFAR. 2017. <https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/news/drugdevelopment.html>. Ultimo accesso 20.01.2021
- [62] ECDC. What is ECDC doing to keep antibiotics working?. Social media in 2020. 2020. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/get-involved/social-media-2020/what-ecdc-doing-keep-antibiotics-working>. Ultimo accesso 22.01.2021
- [63] ECDC. Directory of online resources for the prevention and control of antimicrobial resistance (AMR) and healthcare-associated infections (HAI). 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-online-resources-prevention-and-control-antimicrobial-resistance-amr>. Ultimo accesso 13.01.2021
- [64] ECDC. About the network. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2021a. <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about>. Ultimo accesso 4.02.2021
- [65] ECDC. Data collection and analysis. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). 2021b. <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/esac-net-data>. Ultimo accesso 4.02.2021
- [66] ECDC. Giornata europea degli antibiotici. 2021c. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/it/giornata-europea-degli-antibiotici>. Ultimo accesso 4.02.2021
- [67] EUCAST. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.0. 2017. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf. Ultimo accesso 5.02.2021
- [68] EFSA. Antimicrobial Resistance. 2021. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/antimicrobial-resistance>. Ultimo accesso 21.02.2021
- [69] CCM. Che cos'è il Ccm. 2011. <http://www.ccm-network.it/pagina.jsp?id=node/7>. Ultimo accesso 7.01.2021
- [70] Bellino S, Iacchini S, Monaco M, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, et al. Il sistema di sorveglianza AR-ISS. EpiCentro. ISS. 2020. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss#writers>. Ultimo accesso 18.01.2021
- [71] Ministero della Salute. Antibiotico-resistenza, Protocollo 2019 sulla sorveglianza nazionale. 2019c. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3609. ultimo accesso 9.12.2020
- [72] WHO. Clean Care is Safer Care. Background to Clean Care is Safer Care. 2021. <https://www.who.int/gpsc/background/en/>. Ultimo accesso 11.02.2021

Elena Tragni, Manuela Casula

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

EFFICACIA E SICUREZZA DEI VACCINI ANTI COVID-19: UNA META-ANALISI DI TRIAL CLINICI DI FASE 3

EFFICACY AND SAFETY OF COVID-19 VACCINES IN PHASE III TRIALS: A META-ANALYSIS

Cheng H, Peng Z, Luo W, et al.

Vaccines (basel). 2021; 9: 582

Introduzione

Il coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) è un ceppo virale della specie coronavirus, altamente trasmissibile e patogeno, descritto inizialmente alla fine del 2019 e responsabile della pandemia di malattia respiratoria acuta, denominata "Coronavirus disease 2019 (COVID-19)". Al 28 maggio 2021, erano stati registrati più di 168 milioni di casi di COVID-19 confermati e più di 3,5 milioni di morti in tutto il mondo, che interessavano 192 Paesi e regioni.

I vaccini, che possono proteggere la popolazione dalle infezioni virali in modo efficiente e sostenibile, giocano un ruolo critico nella storia umana contro le malattie infettive. Con la pandemia da COVID-19 in continua crescita, era fondamentale promuovere lo sviluppo di vaccini efficaci per prevenire ulteriori morbilità e mortalità e, si spera, limitare o addirittura fermare la diffusione del COVID-19 a livello mondiale.

La peculiare situazione pandemica da COVID-19 ha determinato un rapido cambiamento del modello di sviluppo del vaccino convenzionale e delle sue tempistiche, da un periodo standard di 10-15 anni a 1-2 anni. Al 25 maggio 2021, si avevano 101 molecole candidate in sviluppo clinico, basate su un'ampia gamma di piattaforme tecnologiche, dagli approcci tradizionali a quelli innovativi. Circa 10 vaccini sono ora in fase 3 della sperimentazione clinica, 3 hanno concluso l'iter pre-autorizzativo con risultati positivi. Almeno 8 vaccini anti COVID-19 hanno ottenuto l'uso in emergenza e/o l'autorizzazione alla piena commercializzazione da parte delle autorità regolatorie: ovvero CoronaVac, HB02 (BBIBP-CorV, Sinovac), Vaxzevria (AZD1222/ChAdOx1-S, Oxford-AstraZeneca), Sputnik V (Gam-COVID-Vac, Gamaleya NRCEM), COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COVS.2, Johnson & Johnson), Covaxin (BBV152, Bharat Biotech), Comirnaty (BNT162b2, Pfizer-BioNTech) e COVID-19 Vaccine Moderna (mRNA-1273, Moderna).

Questo studio è il primo a riassumere i dati dei trial clinici sui vaccini anti COVID-19 attualmente utilizzati su larga scala, per confrontare il loro profilo di sicurezza ed efficacia e fornire un utile riferimento per la selezione e la promozione della vaccinazione.

Metodi

Il 14 aprile 2021 è stata effettuata una ricerca in PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang e medRxiv per identificare tutti gli studi pubblicati e in pubblicazione. È stato utilizzato l'approccio PICOS per definire i criteri di eleggibilità: P) Popolazione: soggetti che hanno partecipato ai trial clinici sui vaccini anti COVID-19; I) Intervento: vaccinazione anti COVID-19; C) Controllo/i: soggetti che non hanno ricevuto un vaccino anti COVID-19 o hanno ricevuto il placebo; O) Outcome: efficacia del vaccino nella prevenzione del COVID-19 (end point primario), valutata sulla base dell'incidenza risultante dai trial randomizzati e controllati (RCT); l'outcome secondario era la sicurezza del vaccino (eventi avversi totali, eventi avversi locali sollecitati ed eventi avversi sistemici sollecitati, dove per 'sollecitati' si intendono eventi/sintomi che i partecipanti sono specificamente invitati a riportare); S) Disegno dello studio: RCT eleggibili in base ai criteri di inclusione.

Le differenze nell'incidenza del COVID-19 e degli eventi avversi da vaccino vs placebo sono state aggregate e successivamente stratificate tra studi o in base al tipo di vaccino; tutte le misurazioni dell'outcome sono state determinate utilizzando modelli a effetti random pesati per l'inverso della varianza. Gli effetti aggregati sull'efficacia del vaccino e sugli eventi avversi sono presentati sotto forma di *risk ratio* (RR) con il corrispondente intervallo di confidenza al 95% (IC 95%).

Risultati

Dopo lo screening di 3665 titoli e abstract e di 37 articoli *full-text*, solo 8 studi che fornivano dati su 7 vaccini anti COVID-19 in 158.204 soggetti soddisfacevano i criteri di inclusione. I trial erano tutti randomizzati e controllati con placebo e avevano valutato: 2 vaccini a mRNA (mRNA-1273 e BNT162b2), 2 vaccini a vettore virale (ChAdOx1-S e Gam-COVID-Vac) e 3 vaccini inattivati (CoronaVac, HB02 and WIV04).

In generale, tutti i vaccini hanno avuto un buon effetto preventivo sul COVID-19 tra coloro che hanno seguito la procedura vaccinale e ricevuto due somministrazioni (RR 0,17; IC 95% 0,09–0,32). Inoltre, il risultato ha indicato che il vaccino a mRNA (RR 0,05; 0,03–0,09) era il più efficace contro il COVID-19, mentre il vaccino inattivato (RR 0,32; 0,19–0,54) era quello meno efficace tra le tre diverse tipologie.

Considerando la situazione pandemica attuale, la meta-analisi ha incluso anche i soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino. In modo simile ai risultati precedenti, i vaccini riducevano del 78% il rischio di COVID-19 nel gruppo dei vaccinati rispetto al gruppo placebo. L'efficacia specifica correlata al tipo di vaccino ha mostrato che un'iniezione di vaccino a mRNA (RR 0,12; 0,05–0,30) era meno efficace contro il COVID-19 rispetto a due somministrazioni di vaccino a mRNA (RR

0,05; 0,03–0,09), mentre l'efficacia del vaccino a vettore virale e del vaccino inattivato non era correlata in modo significativo al numero di somministrazioni.

Nel complesso, gli eventi avversi totali (RR 1,46; 1,03–2,05), gli eventi avversi locali sollecitati (RR 2,64; 1,02–6,83) e gli eventi avversi sistemici sollecitati (RR 1,33; 1,21–1,46) hanno dimostrato un rischio aumentato e statisticamente significativo nel gruppo vaccinato rispetto al gruppo placebo dopo la prima somministrazione. In particolare, rispetto al placebo, gli RR per gli eventi avversi locali causati dal vaccino a mRNA (mRNA-1273) e dal vaccino a vettore virale (ChAdOx1-S) erano 4,26 (4,12–4,40) e 1,62 (1,27–2,05), rispettivamente. Questo indica che il rischio di eventi avversi locali causati dal vaccino a mRNA era maggiore rispetto al vaccino a vettore virale. Non è stato invece osservato un rischio significativamente superiore per gli eventi avversi sistemici tra il gruppo vaccino e il gruppo placebo. Nell'analisi specifica degli eventi avversi sollecitati, solo il rischio di dolore al sito di iniezione era aumentato in modo significativo nel gruppo trattato (RR 3,67; 1,60–8,43). Inoltre, tra tutti i tipi di vaccini, i rischi per tutti gli eventi avversi indotti dal vaccino a mRNA erano relativamente più alti rispetto a placebo.

Allo stesso modo, dopo la seconda somministrazione, il totale degli eventi avversi era significativamente maggiore nel gruppo vaccino rispetto al gruppo placebo (RR 1,52; 1,04–2,20). Tuttavia, il rischio di eventi avversi locali (RR 2,25; 0,52–9,75) o sistemici (RR 1,59; 0,84–3,01) non era significativamente diverso tra il gruppo vaccino e il gruppo placebo. Il motivo principale di questo cambiamento dopo la seconda dose era che, rispetto alla prima somministrazione, il rischio di eventi avversi tra i soggetti che avevano ricevuto il vaccino a vettore virale era diventato più basso. I rischi di eventi avversi specifici erano invece simili a quelli della prima somministrazione.

Oltre agli eventi avversi sollecitati, il rischio di eventi avversi gravi era un altro punto focale dell'analisi del profilo di sicurezza dei vaccini. Rispetto al placebo, i vaccini anti COVID-19 non mostravano un aumento del rischio di eventi avversi gravi (RR 0,94; 0,71–1,25). In particolare, il rischio di eventi avversi gravi risultava ridotto con i vaccini a vettore virale (RR 0,79; 0,63–0,99).

Discussione

In questa metanalisi di RCT è stato osservato che i 7 vaccini anti COVID-19 investigati avevano un ottimo profilo di efficacia e sicurezza. Tra questi, i vaccini a mRNA erano i più efficaci contro il COVID-19, ma presentavano anche un più alto rischio di eventi avversi associati. L'efficacia dei vaccini inattivati non era così buona come quella dei vaccini a mRNA, mentre il loro profilo di sicurezza era il migliore tra tutti i tipi di vaccini valutati. Quindi ogni tipologia di vaccino può essere utilizzata a seconda della situazione specifica nazionale e delle caratteristiche peculiari dei diversi vaccini.

Subito dopo l'espansione pandemica di SARS-CoV, è stata identificata la proteina *spike* (S) come l'antigene immuno-dominante del virus. I diversi tipi di vaccino utilizzano differenti modalità per indurre la produzione anticorpale, determinando, quindi, delle differenze nel-

l'efficacia. Ad esempio, i vaccini inattivati derivano da virus coltivati in terreni di coltura e poi inattivati chimicamente, fornendo epitopi antigenici conformazionalmente nativi ed espressi in modo stabile per indurre gli anticorpi. I virus inattivati forniscono un'espressione stabile di anticorpi e possono essere facilmente prodotti in grandi quantità. Per questo, i vaccini inattivati sono usati ampiamente nella prevenzione delle malattie infettive, anche se è importante sottolineare che dopo l'iniezione del virus inattivato c'è una certa probabilità che non venga indotta la memoria immunitaria.

Come tipologia emergente, i vaccini a mRNA sono stati sviluppati rapidamente negli anni recenti grazie alla loro potenza, alla capacità di sviluppo rapido e di produzione efficiente in termini di costi. Dopo la somministrazione del vaccino a mRNA, l'ospite usa l'mRNA codificante per la proteina S nella sua forma stabilizzata pre-fusione per produrre la proteina bersaglio, la quale induce la risposta immunitaria. Nonostante lo studio abbia mostrato che i vaccini a mRNA hanno il profilo più alto di rischio di eventi avversi rispetto agli altri tipi di vaccino, essi possono essere prodotti rapidamente e avere una potente efficacia, rendendoli i vaccini ideali per una risposta rapida ai nuovi patogeni emergenti. Di conseguenza, per i Paesi con elevati tassi di trasmissione, per fermare la diffusione di COVID-19 in poco tempo e in modo efficace, i vaccini a mRNA costituiscono un candidato assolutamente degno di considerazione.

In conclusione, i risultati di questo studio mostrano come la vaccinazione abbia inevitabilmente causato eventi avversi, mentre il rischio di eventi avversi gravi non era aumentato. Inoltre, il rischio di eventi avversi locali e sistemici alla seconda somministrazione era minore rispetto a quello della prima iniezione, e questo potrebbe essere dovuto alla tolleranza dell'ospite. Anche studi precedenti avevano supportato l'ipotesi che questi eventi avversi gravi, come reazioni avverse immuno-mediate, erano comunque rari per la maggior parte dei vaccini. Alcuni studi hanno discusso le ragioni relative all'aumentato rischio di eventi avversi causati dai vaccini a mRNA; tuttavia, di queste nuove tipologie vaccinali, solamente il recente vaccino anti COVID-19 è stato approvato per la commercializzazione; sono quindi necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza di questo tipo di vaccino. I risultati degli studi sperimentali potrebbero differire dal mondo reale. È necessario considerare più fattori di popolazione, tra cui la vaccinazione ad anziani e bambini, a soggetti con condizioni critiche come la gravidanza e ad individui con diversità etniche e geografiche. Poiché alcuni vaccini non sono stati inclusi nel presente studio, a causa della mancanza di dati pubblicati, potrebbero essere presenti *bias* di pubblicazione. Inoltre, ci sono molte differenze nella scelta e nella rilevanza degli eventi avversi raccolti negli studi clinici sui vaccini anti COVID-19, e il rischio di eventi avversi di alcuni vaccini potrebbe essere sottostimato. Da ultimo, in considerazione della gravità della pandemia, va ricordato che il tempo di follow-up di tutti i trial clinici è stato inferiore a 6 mesi, lasciando molte domande in sospeso riguardo l'efficacia a lungo termine dei diversi vaccini.

LA GESTIONE DEL DOLORE CRONICO

CHRONIC PAIN: AN UPDATE ON BURDEN, BEST PRACTICES, AND NEW ADVANCES

Steven P Cohen, Lene Vase, William M Hooten
Lancet 2021; 397:2082-97

Introduzione

Il dolore cronico costituisce un enorme onere personale ed economico, e affligge più del 30% delle persone nel mondo. Diversamente dal dolore acuto, il dolore cronico può essere considerato una vera e propria patologia, con implicazioni terapeutiche (ad esempio legate alla necessità di portare avanti le attività quotidiane nonostante il dolore) e psicologiche (ad esempio legate all'accettazione del dolore). Il dolore può essere classificato come nocicettivo (da lesioni nei tessuti), neuropatico (da lesioni nervose) o nociplastico (da una sensibilizzazione del sistema nervoso), e le diverse classificazioni influenzano la diagnosi e il trattamento; tuttavia, nella pratica clinica vi è una notevole sovrapposizione tra i diversi meccanismi del dolore, entro e tra i pazienti.

Sebbene sia ampiamente noto che il dolore possa causare stress psicologico e disturbi del sonno, molti medici non comprendono che queste associazioni possono essere bidirezionali. Mentre i fattori predisponenti e le conseguenze del dolore cronico sono ben noti, il rovescio della medaglia è che i fattori che favoriscono la resilienza, come i sistemi di supporto emotivo e un buono stato di salute, possono promuovere la guarigione e ridurre la cronicizzazione del dolore. Gli indicatori della qualità della vita e i cambiamenti neuroplastici potrebbero anche essere reversibili con un'adeguata gestione del dolore.

Gli studi clinici e le linee guida generalmente raccomandano un approccio terapeutico personalizzato multimodale e interdisciplinare, che potrebbe includere farmacoterapia, psicoterapia, trattamenti integrativi e procedure invasive.

Gestione del dolore: l'approccio migliore

Le linee guida pubblicate per il dolore cronico variano a seconda che si riferiscano al trattamento dei sintomi (come il dolore neuropatico o il mal di schiena) o di una condizione specifica (ad esempio, osteoartrite al ginocchio), alla prospettiva adottata degli autori e ai metodi di sviluppo. Sebbene il trattamento del dolore basato sul meccanismo sia l'approccio ottimale, l'identificazione del meccanismo alla base del dolore può essere impegnativa o addirittura impossibile nella pratica clinica, quindi il trattamento è tipicamente basato sui sintomi o sulla malattia.

Un approccio multimodale dovrebbe includere la cura di sé, che potrebbe consistere nella perdita di peso, se necessario, uno stile di vita salutare, caratterizzato da attività fisica, una sana alimentazione e un'appropriata igiene del sonno, la cessazione del fumo e modifiche ergonomiche quando indicato. Altri trattamenti possono includere terapie farmacologiche con oppioidi o non oppioidi, terapie psicologiche, trattamenti integrativi e interventi.

Attività fisica e psicoterapia

L'esercizio fisico è forse la strategia di auto-gestione più raccomandata e potrebbe migliorare il sonno (dato che un sonno di bassa qualità aumenta la sensibilità al dolore), facilitare la perdita di peso e stimolare la secrezione di endorfine. Una revisione Cochrane di 381 studi e 37.143 partecipanti ha concluso che l'esercizio fisico è più vantaggioso per la funzionalità (forte evidenza per un piccolo effetto) rispetto al sollievo dal dolore (evidenze contrastanti per un piccolo effetto), e più benefico per i fenotipi di dolore diffuso e muscoloscheletrico che per quello neuropatico, sebbene sia stato utilizzato con successo in tutto lo spettro del dolore. Non vi è alcuna evidenza che un regime di allenamento sia più vantaggioso di altri, per questo un programma completo dovrebbe essere adattato alle esigenze individuali.

Il più comune intervento psicologico per il dolore cronico è la terapia cognitivo-comportamentale (*cognitive behavioural therapy*, CBT), che comporta la ristrutturazione di convinzioni, attitudini e comportamenti disadattativi che contribuiscono al fardello della malattia. I medici dovrebbero riconoscere che, nonostante la CBT sia generalmente gestita da psicologi, dovrebbe idealmente coinvolgere un team multidisciplinare; inoltre, tutti i medici potrebbero usare i principi della CBT per gestire le interazioni con i pazienti e favorire i cambiamenti comportamentali benefici. Una forte relazione terapeutica è fondamentale per massimizzare l'effetto della CBT, per la quale i migliori candidati dovrebbero essere individui motivati, educati con obiettivi chiari e caratterizzati da disturbi dell'umore o dell'ansia, o entrambi, che amplificano il dolore.

Gestione con farmaci non-oppioidi

Gli antidepressivi analgesici e i farmaci antiepilettici sono farmaci di prima linea per il trattamento neuropatico, come confermano diversi studi controllati con placebo, con qualità metodologica elevata o moderata. Tra le diverse classi di farmaci antidepressivi, i triciclici (es. noritriptilina e amitriptilina cloridrato; con un numero di soggetti da trattare [*number needed-to-treat*, NNT] di 3,6 soggetti per osservare un sollievo del 50%) e gli inibitori del reuptake della serotonina-norepinefrina (es. duloxetina e venlafaxina cloridrato; NNT 6,4) sono indicati per il dolore neuropatico. I farmaci antiepilettici, in particolare gabapentin e pregabalin, hanno dimostrato la loro efficacia nel trattamento di diverse condizioni di dolore neuropatico, tra cui nevralgia post-erpetica, neuropatia periferica diabetica e lesioni del midollo spinale (range NNT 2,9-7,7). La lidocaina topica (NNT 4,4) e la capsaicina ad alte concentrazioni (NNT 10,6) possono ridurre il dolore evocato (allodinia) e spontaneo che spesso accompagna le condizioni neuropatiche. Per il dolore non neuropatico, i FANS topici e orali sono considerati farmaci di prima linea nel trattamento dell'osteoartrite e di altre condizioni infiammatorie croniche (es. tendiniti), e cicli più brevi di FANS con somministrazione orale sono ampiamente usati per il trattamento del mal di schiena.

Oppioidi

Gli oppioidi sono lo standard di riferimento per il dolore acuto, anche se nuove evidenze suggeriscono che circa il 6% degli individui che utilizzano oppioidi in seguito ad interventi chirurgici rimangono poi in terapia cronica con essi. Attualmente, gli oppioidi non sono più considerati un trattamento di prima scelta per qualsiasi forma di dolore cronico, e diverse linee guida non li raccomandano in alcune popolazioni (ad esempio soggetti giovani con dolore non oncologico). Nonostante i rischi, va sottolineato che gli oppioidi sono tra i farmaci più efficaci per il dolore cronico associato a lesioni nervose o non nervose del tessuto nel breve e medio termine. I critici sostengono che ci siano poche evidenze a sostegno del beneficio degli oppioidi nel lungo termine, ma questo vale anche per gli analgesici non-oppioidi, poiché l'assenza di studi controllati con placebo di lunga durata, che si estendano oltre le 12-16 settimane, deriva da requisiti regolatori e ragioni etiche. Anche se diversi soggetti sviluppano effetti avversi e tolleranza, limitando così il beneficio a lungo termine degli oppioidi, le revisioni sistematiche forniscono alcune evidenze di miglioramenti funzionali. L'uso improprio, l'abuso e la dipendenza sono le principali preoccupazioni per gli oppioidi; i tassi di dipendenza variano da meno dell'1% fin oltre il 25%, a seconda della definizione di dipendenza, della popolazione in studio e del rigore con cui i pazienti sono selezionati per la terapia. Oltre ad abuso e dipendenza, i rischi meno conosciuti della terapia cronica con oppioidi comprendono immunosoppressione, apnea del sonno, osteoporosi, cambiamenti ormonali da cui possono derivare riduzione della fertilità e disfunzione sessuale, e un aumentato rischio di infarto del miocardio.

Trattamenti non chirurgici

Le procedure di intervento non chirurgiche sono aumentate sostanzialmente negli ultimi vent'anni. Procedure chirurgiche minimamente invasive possono essere usate per il dolore neuropatico (iniezioni epidurali di steroidi [ESI]), per il dolore nocicettivo (ablazione a radiofrequenza [RFA]), per i disturbi del dolore misto (ad esempio, stimolazioni del midollo spinale per la sindrome post-laminectomia, neurolisi del plesso celiaco per il tumore al pancreas) e anche per alcune condizioni di dolore nociplastico (come le iniezioni di steroidi per disturbi temporomandibolari), sebbene queste siano meno efficaci negli individui la cui patologia primaria è la sensibilizzazione centrale.

Interventi chirurgici

La presenza di intensi dolori articolari e di dolori legati alla colonna vertebrale sono indicazioni comuni per la chirurgia. Le osteoartriti al ginocchio e all'anca sono indicazioni frequenti per la sostituzione articolare, ma fino al 38% degli individui sperimenta un dolore persistente in seguito ad artroplastica. I predittori del dolore persistente dopo artroplastica totale del ginocchio o dell'anca includono ansia e depressione, elevati livelli di dolore

pre-operatorio, terapia basale con oppioidi e dolore cronico che comprende diverse regioni anatomiche.

Un'ampia gamma di tecniche operatorie sono utilizzate per trattare il dolore lombare e cervicale della colonna vertebrale, tra cui la decompressione della colonna vertebrale, la discectomia, la fusione e l'artroplastica del disco.

Trattamenti integrativi

La medicina integrativa combina trattamenti complementari e alternativi con interventi psicologici e fisiologici in un approccio olistico alla salute, in cui il dolore è l'indicazione più comune. Gli studi hanno dimostrato che il tasso di trattamenti alternativi, come l'agopuntura, continua ad aumentare e che esiste una componente legata a sesso e cultura riguardo all'uso di tali trattamenti. Nonostante diversi approcci sembrino promettenti, con lievi effetti osservati per il dolore e la qualità di vita, la qualità metodologica degli studi risulta generalmente scarsa.

Strade future per la ricerca

Ci sono promettenti aree di ricerca future che vanno da progressi nelle metodologie di ricerca all'identificazione di meccanismi neurobiologici e alle terapie emergenti.

Le terapie rigenerative (ad esempio cellule staminali) e biologiche (es. inibitori del fattore di crescita dei nervi) hanno generato un forte interesse, in particolare per lesioni traumatiche e condizioni degenerative.

Un'importante area di ricerca è quella che mira a identificare i fattori che causano la transizione da dolore acuto a cronico e a prevenirne lo sviluppo. Questa linea di ricerca prevede di chiarire come i fattori di rischio per il dolore cronico influenzino a livello neurofisiologico la percezione del dolore, l'elaborazione nel midollo spinale e l'interpretazione e la modulazione del dolore a livello centrale. I progressi nelle neuroscienze comportamentali, nelle tecniche di neuro-imaging funzionale e negli studi di associazione a livello genomico stanno migliorando l'individualizzazione dei fenotipi clinici che potrebbero guidare lo sviluppo di strategie mirate di mitigazione. Il campo dell'epigenetica sta espandendo le conoscenze riguardo a come l'esperienza individuale e l'ambiente possano portare a cambiamenti nell'espressione genica che, a loro volta, possono comportare alterazioni funzionali nelle regioni del sistema nervoso centrale implicate nella cronicizzazione del dolore.

Un'altra priorità di ricerca riguarda l'identificazione di biomarcatori in grado di quantificare oggettivamente il dolore, identificare i pazienti a rischio di dolore cronico in seguito a lesioni e prevedere gli esiti. I biomarcatori sono stati classificati come diagnostici, prognostici o predittivi, quantificando la suscettibilità o il rischio e fungendo da end point surrogate.

Infine, i modelli predittivi basati su ampi database e studi clinici multicentrici potrebbero essere usati per identificare i candidati al trattamento, stratificare gli outcome e stabilire algoritmi personalizzati di trattamento.



VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA CARDIACA DI AZITROMICINA, LOPINAVIR-RITONAVIR E REMDESIVIR UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DI COVID-19: UNO STUDIO EUROPEO DI FARMACOVIGILANZA

Cardiac safety evaluation of azithromycin, lopinavir-ritonavir, and remdesivir used for the treatment of COVID-19: a European pharmacovigilance study

Giuliana Petrelli, Annamaria Mascolo

Progetto di stage svolto presso il Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Regione Campania. Dipartimento di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia “L. Donatelli” - Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

Keywords

Cardiotoxicity
COVID-19
Azithromycin
Lopinavir/ritonavir
Remdesivir

Abstract

Background The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak represents the greatest medical challenge the world has faced in decades. COVID-19 is known to affect multiple organs, including the cardiovascular (CV) system. Arrhythmia, cardiac injury fulminant myocarditis, heart failure, pulmonary embolism and disseminated intravascular coagulation (DIC) are the most common cardiovascular complications associated with COVID-19. The lack of drugs specifically approved for the treatment of COVID-19 has led to the use of repurposed existing drugs, such as azithromycin, lopinavir/ritonavir and remdesivir. While azithromycin and lopinavir/ritonavir are known to be associated with cardiac risks, little is known about remdesivir cardiotoxicity. Furthermore, pre-existing morbidities, in particularly CV diseases, increase the severity of COVID-19.

Objective The purpose of this study was to collect and provide preliminary assessment of safety data on cardiotoxicity of azithromycin, lopinavir/ritonavir and remdesivir in COVID-19 patients.

Methods In order to collect data of interest, we investigated the European pharmacovigilance database (Eudravigilance, EV) and downloaded all Individual Case Safety Reports (ICSRs) containing at least one suspected drug among azithromycin, lopinavir/ritonavir or remdesivir. All the ICSR were received between January 1st and November 11th, 2020. Among these, we selected only the ICSR which included at least one cardiac adverse event and in which the therapeutic indication of our suspected drugs was “COVID-19” or a similar term.

Results 276 ICSR were retrieved from EV. Of these, 145 ICSR were related to remdesivir, 65 to azithromycin, 38 to lopinavir/ritonavir, 25 to the association azithromycin and lopinavir/ritonavir, and 3 to the association azithromycin and remdesivir. The median age of patients was 65 for all ICSR. Most ICSR were observed in male patients and were reported by Healthcare Professionals rather than by Non Healthcare Professionals. 269 out of 276 ICSR were classified as serious. Azithromycin most reported cardiac adverse event was “Electrocardiogram QT prolonged”, while lopinavir/ritonavir and remdesivir most reported cardiac adverse events were

Corrispondenza: Giuliana Petrelli. E-mail: giuliana.petrelli9@gmail.com

“Sinus bradycardia” and “Cardiac arrest” respectively. In most of the ICSRs the reported outcome was “fatal”.

Conclusions Given the potential seriousness of induced cardiac adverse drug reactions and considering the intrinsic methodological limitations of our study as well as the recent use of these medicines for the treatment of COVID-19, we believe that further clinical studies should be conducted on this topic to better estimate the impact of these therapies on cardiac safety in COVID-19 patients.

Introduzione

Nell'anno 2020, la malattia da coronavirus del 2019 (COVID-19), causata dal nuovo coronavirus (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, SARS-CoV-2), appartenente alla stessa famiglia dei coronavirus responsabili della sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e della sindrome respiratoria medio-orientale (MERS), si è diffusa in tutto il mondo, portando l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a dichiarare l'11 marzo 2020 lo stato di pandemia. Infatti, dal 31 dicembre 2019 a febbraio 2021, sono stati registrati nel mondo un totale di 94.582.873 casi di COVID-19 e un totale di 2.036.713 di decessi. Di questi, 29.927.859 casi e 662.326 decessi hanno riguardato la *European Economic Area* (EEA) [1].

La malattia causata da SARS-CoV-2, COVID-19, è associata allo sviluppo di sintomi simil-influenzali quali febbre, tosse, affaticamento, dispnea, mal di gola, mal di testa e sintomi gastrointestinali [2]. Fattori di rischio identificati per le forme gravi della malattia e per la mortalità sono l'età avanzata, il sesso maschile e la presenza di comorbidità, tra cui malattie cardiovascolari, diabete, malattie polmonari croniche e tumori [3]. Molti pazienti con COVID-19 possono anche sviluppare complicanze cliniche più gravi, caratterizzate dall'innescarsi di una risposta immunitaria innata associata a un aumentato livello di CXCL10 e di altre citochine, che vanno a determinare lo sviluppo della cosiddetta “tempesta citochinica” (*cytokine storm*). Tali pazienti manifestano sintomi quali dispnea grave, ipossia, infiltrazioni polmonari, fino a manifestare la sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute respiratory distress syndrome*, ARDS) e danni a vari organi, tra cui cuore, rene e fegato, che spesso portano all'ospedalizzazione del paziente [4]. Alcuni di questi pazienti possono inoltre raggiungere lo stadio più critico e letale della malattia, caratterizzato da danno endoteliale, trombosi e disfunzioni multiorgano [5].

Data l'urgente necessità di contenere la pandemia di COVID-19 e l'assenza di terapie *ad hoc*, è stata presa in considerazione la possibilità di utilizzare farmaci già in commercio e approvati per il trattamento di altre malattie. In particolare, l'impiego di diversi farmaci off-label o sperimentali ha riscosso ampio interesse grazie agli iniziali dati preclinici positivi, che ne hanno supportato l'uso per la prima volta nel trattamento della COVID-19. Tra questi, l'azitromicina e l'associazione di farmaci antivirali lopinavir e ritonavir hanno mostrato risultati promettenti e sono stati ampiamente utilizzati soprattutto nelle prime fasi della pandemia.

L'azitromicina è un antibiotico batteriostatico appartenente alla classe dei macrolidi che lega la subunità 50S del ribosoma batterico, inibendo così la traduzione dell'mRNA. Oltre al suo effetto antimicrobico mostra attività antinfiammatoria e immunomodulante. Queste ultime sono presenti sia durante la fase acuta dell'infezione, dove riducono la produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-8, IL-6, TNF-alfa e MMP, che nella risoluzione dell'infiammazione cronica, dove aumentano l'apoptosi dei neutrofili [6]. Tuttavia, è già noto da tempo che l'azitromicina è associata a un aumentato rischio di sviluppare aritmie potenzialmente fatali correlate al prolungamento dell'intervallo QT, inclusa la torsione di punta (TdP). Il meccanismo che spiega l'insorgenza di tale effetto cardiaco è il blocco da parte dell'azitromicina della corrente di potassio rettificante tardiva (IKr) [7]. Diversi studi hanno dimostrato l'associazione tra azitromicina e prolungamento dell'intervallo QT [8-10], portando le agenzie regolatorie a pubblicare note di sicurezza. Infatti, nel marzo 2013, la *Food and Drug Administration* statunitense ha inserito nel foglietto illustrativo del medicinale una comunicazione sulla sicurezza, avvertendo pazienti e operatori sanitari sulla possibile insorgenza di eventi avversi cardiaci [11].

Lopinavir/Ritonavir è un'associazione composta da lopinavir, un inibitore della proteasi altamente specifico per HIV-1 e HIV-2, e ritonavir, un inibitore del citocromo P450, che consente l'aumento della concentrazione plasmatica di lopinavir [12]. Il farmaco è già stato testato in pazienti affetti dalla SARS mostrando esiti favorevoli, ed è attualmente in corso di valutazione in combinazione con l'IFN- β in pazienti con infezione da MERS-CoV [12,13]. Sulla base dei dati clinici disponibili, l'impiego del lopinavir/ritonavir nel trattamento della COVID-19 è ad oggi principalmente raccomandato come terapia di associazione. Tuttavia, ulteriori dati provenienti dalla sperimentazione clinica rimangono necessari per confermarne l'efficacia. Anche tale associazione è stata correlata al rischio di sviluppare disturbi cardiaci per le proprietà accessorie di tali farmaci di bloccare differenti canali ionici, in particolare quelli di sodio e calcio, causando lo sviluppo di alterazioni del ritmo e della conduzione cardiaca. Inoltre, tali farmaci sono stati associati a blocco dei canali del potassio hERG, che determina alterazioni dei periodi refrattari cardiaci e l'insorgenza di aritmie ventricolari. Questa inibizione si riflette in un'aumentata durata dell'intervallo QT che può a sua volta sfociare in aritmie ventricolari, come TdP, e morte improvvisa [14].

Il **remdesivir** è stato il primo medicinale a ricevere l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA, *European Medicines Agency*) per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con età superiore ai 12 anni e un peso superiore ai 40 kg affetti da polmonite COVID-19 e che richiedono la supplementazione di ossigeno. Questo farmaco è un antivirale efficace contro un ampio spettro di virus a RNA (inclusi MERS-CoV e SARS-CoV) [12]. In uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, condotto in pazienti affetti da COVID-19 trattati con remdesivir, è stato dimostrato un beneficio in termini di riduzione del tempo di guarigione e capacità del farmaco di prevenire la progressione della malattia respiratoria verso lo stadio più grave [15]. Tuttavia, anche i dati su questo medicinale rimangono contrastanti, tanto da spingere l'OMS ad emettere in data 20 novembre 2020 una raccomandazione condizionale contro l'uso di remdesivir in pazienti ospedalizzati con COVID-19, indipendentemente dalla gravità della malattia. Questa raccomandazione si basa sui risultati provvisori del *trial* in aperto Solidarity supervisionato dall'OMS, e su quelli di altri tre studi randomizzati controllati e prende complessivamente in considerazione i dati di oltre 7.000 pazienti [16]. L'impiego di questo farmaco nel trattamento della COVID-19 è, quindi, attualmente in corso di valutazione da parte del Comitato per i Medicinali per Uso umano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) dell'EMA.

In letteratura, è già noto che questi tre farmaci (l'azitromicina, il lopinavir/ritonavir e il remdesivir) sono potenzialmente in grado di causare eventi avversi a livello cardiaco [17]. Valutare gli effetti cardiaci di questi farmaci è particolarmente rilevante se si considera che circa un terzo dei pazienti affetti da COVID-19 presentano condizioni cardiache preesistenti, che possono ulteriormente aumentare il rischio di cardiomiopatia, aritmie e malattie cardiovascolari, che espongono tali pazienti ad un maggiore rischio di mortalità [17, 18]. In questo studio l'attenzione è stata pertanto posta sulla cardiotossicità di questi tre medicinali nei pazienti affetti da COVID-19 analizzando le segnalazioni di farmacovigilanza provenienti dal database europeo di farmacovigilanza EudraVigilance (EV).

Metodi

Fonti dei dati

I dati delle reazioni avverse da farmaco (*adverse drug reaction*, ADR), riportate in schede di segnalazione (*individual case safety report*, ICSR) in cui azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir erano indicati come farmaci sospetti, sono stati estratti dal sito web del database europeo di farmacovigilanza. EV è gestito dall'EMA ed è un sistema utilizzato per la gestione e l'analisi degli ICSR relativi a medicinali o vaccini, autorizzati o in sperimentazione clinica all'interno dell'EEA. EV contiene tutti gli ICSR segnalati da operatori sanitari e non ad un'autorità nazionale competente dell'Unione Europea o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco/vaccino. Questi dati sono accessibili pubblicamente per trasparenza attraverso il sito web dell'EMA (www.adrreports.eu).

Selezione di ICSR attraverso la *line listing*

Utilizzando la funzione “*line listing*” di EV, sono state raccolte tutte le segnalazioni di sospette ADR inserite nel database nell’intervallo di tempo compreso tra il 1° gennaio e l’11 novembre 2020 che riportavano azitromicina, lopinavir/ritonavir o remdesivir come farmaci sospetti e almeno un evento avverso cardiaco tra le ADR segnalate. Per identificare gli ICSR in cui erano segnalate ADR cardiache, la ricerca è stata effettuata utilizzando il *system organ class* (SOC) “Disordini cardiaci” del Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). Il MedDRA contiene una ricca terminologia medica standardizzata e altamente specifica, che facilita la condivisione a livello internazionale delle informazioni normative per i medicinali ad uso umano. Il MedDRA è strutturato in 5 livelli gerarchici elencati di seguito, dal più specifico al più generale: termini di livello più basso (*Low Level Term*, LLT), termini preferiti (*Preferred Term*, PT), termini di livello alto (*High Level Term*, HLT), termini di gruppo di livello alto (*High Level Group Term*, HLGT) e SOC. In questa gerarchia, ad esempio, gli HLGT sono raggruppati in SOC per eziologia (ad esempio infezioni e infestazioni), distretto di manifestazione (ad esempio disturbi cardiaci) o scopo (ad esempio procedure chirurgiche e mediche). Attraverso una selezione *case-by-case*, sono stati poi inclusi nella presente valutazione solo gli ICSR in cui l’indicazione terapeutica dei farmaci sospetti era “COVID-19” o simile.

Analisi dei dati

Per tutti gli ICSR sono state riportate informazioni sulle caratteristiche del paziente (età e sesso), l’evento avverso (esito e gravità), l’indicazione terapeutica, la qualifica della fonte primaria, il paese di provenienza degli ICSR, il numero di farmaci sospetti diversi dai tre farmaci in esame e il numero di farmaci concomitanti. Questi dati sono stati riportati singolarmente per gli ICSR in cui l’azitromicina, il lopinavir/ritonavir o il remdesivir figuravano nel ruolo di farmaci sospetti. Le stesse informazioni sono state riportate separatamente anche per gli ICSR con più di un farmaco sospetto dei tre farmaci in analisi, definiti in questo studio come ICSR relativi a trattamento combinato. Ove disponibile, la durata della terapia calcolata in giorni è stata recuperata da ciascun ICSR.

In conformità con le linee guida E2D della Conferenza Internazionale per l’Armonizzazione dei Requisiti Tecnici per la Registrazione dei Farmaci ad Uso Umano (ICH, *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*), un caso è stato definito “Grave” se: classificato come pericolo di vita o causa di morte, ha richiesto o prolungato un ricovero ospedaliero, ha provocato una disabilità/incapacità persistente o significativa, un’anomalia/un difetto congenito o ha provocato altre condizioni clinicamente rilevanti.

L’esito delle ADR cardiache è stato classificato come “Guarito/Risolto”, “In via di guarigione/risoluzione”, “Guarito/Risolto con postumi”, “Non guarito/Non risolto”, “Fatale” e “Sconosciuto”. L’*outcome* con il livello di risoluzione più basso è stato scelto come criterio quando un ICSR riportava due o più eventi avversi cardiaci con esiti diversi. Gli ICSR sono stati classificati come fatali in caso di decesso del paziente.

Gli eventi avversi cardiaci sono stati descritti per ogni singolo farmaco e combinazione di farmaci. Il tempo all’evento misurato in giorni trascorsi a partire dalla data di somministrazione del farmaco alla data di insorgenza dell’evento avverso è stato calcolato solo per gli ICSR che riportavano la durata della terapia e l’interruzione del farmaco come azione intrapresa dopo il verificarsi dell’ADR (*dechallenge*).

Sono stati, infine, riportati tutti gli altri farmaci sospetti diversi da azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir e le venti classi di farmaci concomitanti più segnalate contenute negli ICSR.

Tutti i *boxplot* presenti in questo lavoro sono stati generati utilizzando la *ggplot2* library (versione 3.3.3) di R.

Rispetto degli standard etici

Gli ICSR, derivanti dal sistema di segnalazione spontanea, sono anonimi e i dati sono stati elaborati nel rispetto degli standard etici. Non è stata, pertanto, necessaria alcuna ulteriore misura di protezione dei dati.

Risultati

Caratteristiche degli ICSR

Durante il periodo di studio sono stati raccolti dal sito web dell'EMA 276 ICSR con almeno uno tra i tre farmaci in analisi nel ruolo di farmaco sospetto. Di questi, 28 (10,1%) sono risultati correlati a trattamenti combinati. In particolare, 145 (52,5%) ICSR riportavano remdesivir, 65 (23,5%) azitromicina, 38 (13,8%) lopinavir/ritonavir, 25 (9,1%) la combinazione di azitromicina e lopinavir/ritonavir e 3 (1,1%) la combinazione di azitromicina e remdesivir.

Le caratteristiche dei casi per tutti i gruppi di ICSR sono riportate nella **Tabella 1**. L'età mediana dei pazienti riscontrata è stata di 65 anni (range interquartile, IQR 57-76) per tutti gli ICSR, rimanendo simile anche per gli ICSR contenenti farmaci in associazione, ad eccezione di quelli riportanti la combinazione azitromicina/remdesivir in cui l'età mediana è stata di 23,3 anni (IQR 0-35) (**Figura 1**). La maggior parte degli ICSR hanno riguardato pazienti di sesso maschile e sono stati segnalati da operatori sanitari. Il 97,8% degli ICSR sono stati classificati come gravi. L'esito delle ADR cardiache è stato indicato come "Guarito/Risolto" nel 27,2% (N = 75) degli ICSR, "Sconosciuto/Non disponibile" nel 25,0% (N = 69), "In via di guarigione/Risoluzione" nel 4,3% (N = 12), "Non risolto" nel 4,3% (N = 12) e, infine, "Risolto con postumi" nell'1,1% (N = 3). L'esito è stato classificato come "Fatale" nel 38,0% dei casi (N = 105).

Nella maggior parte degli ICSR il remdesivir è stato l'unico farmaco segnalato come sospetto (N = 145; 52,5%) e in 131 ICSR (47,46%) non è stato segnalato nessun farmaco nel ruolo di concomitante.

Tabella 1 Caratteristiche degli ICSR riportanti almeno un evento avverso cardiaco e aventi uno dei tre farmaci indicati nel ruolo sospetto, inseriti nel database Eudravigilance dall'1 gennaio 2020 all'11 novembre 2020.

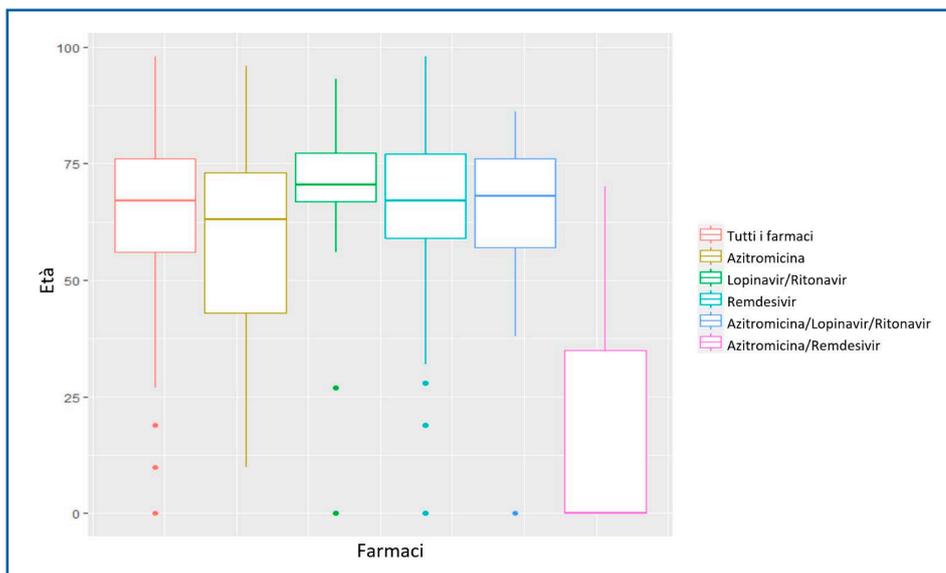
Variabile	Livello	Tutti gli ICSR (N=276)	ICSR azitromicina (N=65)	ICSR lopinavir/ritonavir (N=38)	ICSR remdesivir (N=145)	ICSR azitromicina + remdesivir (N=3)	ICSR azitromicina + lopinavir/ritonavir (N=25)
Età	Mediana (IQR)	65 (57-76)	59 (43-73)	68 (67-77)	66 (59-77)	23 (0-35)	67 (59-77)
	F, N (%)	95 (34,4)	16 (24,6)	12 (31,6)	56 (38,6)	1 (33,3)	8 (32,0)
Genere	M, N (%)	162 (58,7)	41 (63,1)	16 (42,1)	89 (61,4)	2 (66,7)	15 (60,0)
	Non specificata, N (%)	19 (6,9)	7 (10,8)	10 (26,3)	0	0	2 (8,0)
Gravità ICSR	Grave, N (%)	269 (97,5)	65 (100,0)	32 (84,2)	144 (99,3)	3 (100,0)	25 (100,0)
	Non grave, N (%)	7 (2,5)	0	6 (15,8)	1 (0,7)	0	0
Esito degli eventi cardiaci	Guarito/ risolto, N (%)	75 (27,2)	35 (53,8)	13 (34,2)	16 (11,0)	0	11 (44,0)
	In via guarigione/ risoluzione, N (%)	12 (4,3)	3 (4,6)	2 (5,3)	3 (2,1)	0	4 (16,0)
	Risolto con postumi, N (%)	3 (1,1)	0	0	3 (2,1)	0	0
	Non guarito/non risolto, N (%)	12 (4,3)	1 (1,5)	0	11 (7,6)	0	0
	Fatale, N (%)	105 (38,0)	6 (9,2)	4 (10,5)	91 (62,8)	1 (33,3)	3 (12,0)
Fonte primaria	Non noto, N (%)	69 (25,0)	20 (30,8)	19 (50,0)	21 (14,5)	2 (66,7)	7 (28,0)
	Operatori sanitari, N (%)	271 (98,2)	62 (95,4)	37 (97,4)	144 (99,3)	3 (100,0)	25 (100,0)
Paese di provenienza della fonte primaria	Non-operatori sanitari, N (%)	5 (1,8)	3 (4,6)	1 (2,6)	1 (0,7)	0	0
	Area Economica Europea, N (%)	111 (40,2)	41 (63,1)	30 (78,9)	19 (13,1)	0	21 (84,0)
Altri farmaci sospetti	Non-Area Economica Europea, N (%)	165 (59,8)	24 (36,9)	8 (21,1)	126 (86,9)	3 (100,0)	4 (16,0)
	0	159	2	25	131	0	1
Altri farmaci sospetti	1	68	39	11	9	0	9
	2	26	14	1	2	0	9
	3	7	3	0	2	0	2
	4	5	2	1	0	2	1
	≥ 5	11	5	0	1	1	3

Continue >>>

>>> Continue

Variabile	Livello	Tutti gli ICSR (N=276)	ICSR azitromicina (N=65)	ICSR lopinavir/ritonavir (N=38)	ICSR remdesivir (N=145)	ICSR azitromicina + remdesivir (N=3)	ICSR azitromicina + lopinavir/ritonavir (N=25)
Farmaci concomitanti	0	88	38	16	18	3	13
	1	27	7	11	5	0	4
	2	17	7	3	7	0	0
	3	10	2	2	5	0	0
	4	9	1	0	7	0	1
	≥ 5	125	10	6	103	0	7

Figura 1 Età mediana dei pazienti riportati negli ICSR per azitromicina, lopinavir/ritonavir, remdesivir, tutti e tre i farmaci e le combinazioni azitromicina con lopinavir/ritonavir e azitromicina con remdesivir.



Le principali indicazioni terapeutiche per i farmaci usati come trattamento singolo sono state: “COVID-19” (N = 157), “Infezione da Coronavirus” (N = 43), “Polmonite COVID-19” (N = 24) e “Infezione da SARS-CoV-2” (N = 9) (**Tabella 2**). Per i trattamenti combinati, la principale indicazione terapeutica indicata è stata “Polmonite da COVID-19” (N = 15; 53,6%) seguita da “COVID-19” (N = 5; 17,9%) e “Infezione da Coronavirus” (N = 4; 14,3%). L’indicazione terapeutica era indicativa ma non specifica per COVID-19 in 58 ICSR (21,7%).

Tabella 2 Indicazione terapeutica principale dei farmaci sospetti (azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir) riportata negli ICSR.

Indicazione Terapeutica	ICSR con un farmaco sospetto					
	Azitromicina		Lopinavir/Ritonavir		Remdesivir	
	N	%	N	%	N	%
Sindrome da distress respiratorio acuto	1	1,5	–	–	–	–
Terapia antibiotica	1	1,5	–	–	–	–
Infezione da coronavirus	31	47,7	11	28,9	–	–
Polmonite da coronavirus	–	–	1	2,6	–	–
COVID-19	15	23,1	13	34,2	129	89,0
Polmonite bilaterale COVID-19	1	1,5	–	–	–	–
Polmonite COVID-19	6	9,2	8	21,1	10	6,9
Treatmento COVID-19	–	–	1	2,6	–	–
Treatmento basati sull'evidenza	–	–	1	2,6	1	0,7

Continue >>>

>>> *Continue*

ICSR con un farmaco sospetto						
Indicazione Terapeutica	Azitromicina		Lopinavir/Ritonavir		Remdesivir	
	N	%	N	%	N	%
Trattamento empirico	1	1,5	–	–	–	–
Non disponibile	2	3,1	–	–	–	–
Malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2	1	1,5	1	2,6	–	–
Infezione da SARS-CoV-2	4	6,2	1	2,6	4	2,8
Sindrome respiratoria acuta grave	1	1,5	–	–	–	–
Sospetta COVID-19	–	–	1	2,6	–	–
Non nota	1	1,5	–	–	1	0,7

ICSR con più di un farmaco sospetto				
Indicazione Terapeutica	Azitromicina + Lopinavir/Ritonavir		Azitromicina + Remdesivir	
	N	%	N	%
Polmonite COVID-19	15	60,0	–	–
Infezione da coronavirus	4	16,0	–	–
COVID-19	3	12,0	2	66,7
Trattamento della COVID-19	1	4,0	–	–
Infezione da coronavirus - Infezione urinaria	1	4,0	–	–
Infezione da SARS-CoV-2	1	4,0	1	33,3

La durata mediana della terapia è stata di circa 5 giorni per azitromicina (IQR 3 - 48), lopinavir/ritonavir (IQR 3 - 10) e remdesivir (IQR 2 - 11). A causa dei pochi dati disponibili, non è stata calcolata la durata mediana della terapia per gli ICSR nei quali figuravano in qualità di sospetti due o più dei farmaci in analisi. In **Figura 2** è illustrata la durata della terapia.

Il tempo mediano all'insorgenza dell'evento avverso è stato di 5 giorni per l'azitromicina (IQR 3 - 17) e lopinavir/ritonavir (IQR 3 - 10), mentre di 3 giorni (IQR 1 - 9) per il remdesivir, suggerendo una comparsa precoce di cardiotoxicità (**Figura 3**).

Gli eventi avversi cardiaci segnalati nei 276 ICSR sono stati 396. Di questi, i più riportati sono stati la bradicardia, l'arresto cardiaco, il prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, la fibrillazione atriale e la sindrome del QT lungo. Nella **Tabella 3** sono illustrati i venti eventi cardiaci più segnalati per ciascun farmaco e com-

Figura 2 Durata della terapia degli ICSR riportanti azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir.

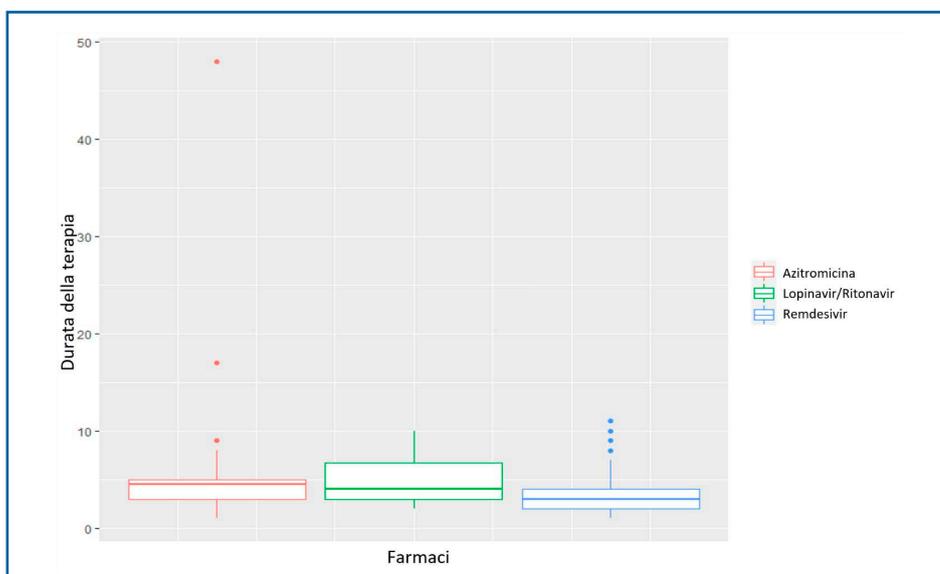
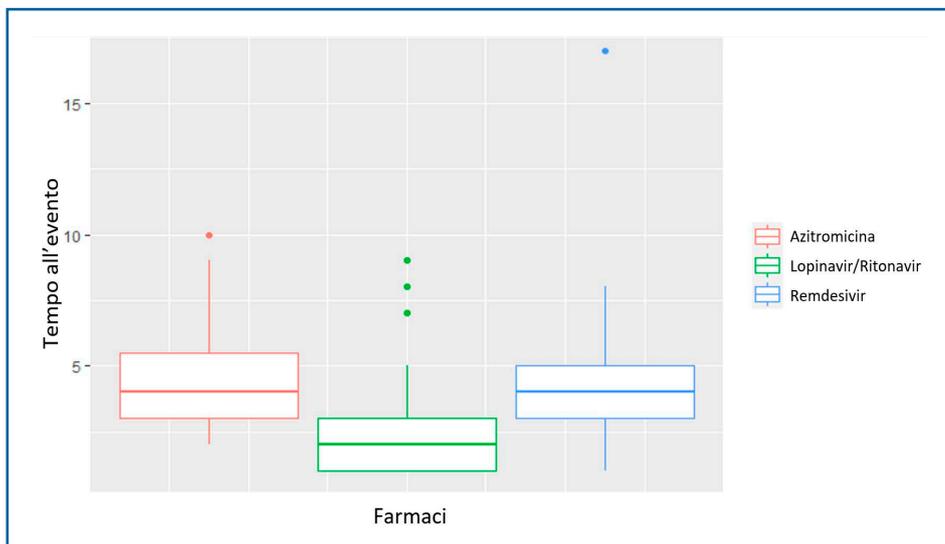


Figura 3 Tempo all'insorgenza dell'evento avverso degli ICSR con azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir.



binazione di farmaci. Tutti gli altri eventi cardiaci sono riportati nella **Tabella 4**. Negli ICSR presi in esame, escludendo i tre farmaci di interesse nel ruolo di sospetti, sono stati identificati altri 294 farmaci sospetti, dei quali l'idrossiclorochina e la clorochina (N = 92) sono stati i più segnalati. Tutti gli altri farmaci segnalati come sospetti sono mostrati nella **Tabella 5**. Nella **Tabella 6** sono, infine, raffigurate le venti classi di farmaci più segnalate nel ruolo di concomitanti.

Tabella 3 Eventi avversi cardiaci più riportati per ciascun farmaco e combinazione di farmaci.

	Azitromicina		Remdesivir		Lopinavir/Ritonavir		Azitromicina + Remdesivir		Azitromicina + Lopinavir/Ritonavir		Totale N
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Bradycardia	7	6,5	37	18,9	9	18,0	0	0,0	4	10,5	57
Arresto cardiaco	1	0,9	48	24,5	1	2,0	0	0,0	3	7,9	53
Tratto QT dell'ECG prolungato	18	16,8	1	0,5	3	6,0	0	0,0	4	10,5	26
Fibrillazione atriale	4	3,7	15	7,7	1	2,0	0	0,0	5	13,2	25
Sindrome del QT lungo	5	4,7	0	0,0	5	10,0	1	20,0	12	31,6	23
Bradycardia sinusale	5	4,7	4	2,0	12	24,0	0	0,0	0	0,0	21
Attività elettrica priva di polso	0	0,0	16	8,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	16
Arresto cardiorespiratorio	3	2,8	9	4,6	1	2,0	0	0,0	1	2,6	14
Tachicardia	6	5,6	6	3,1	0	0,0	1	20,0	0	0,0	13
Tachicardia ventricolare	6	5,6	6	3,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	12
Extrasistole ventricolare	8	7,5	2	1,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	11
Infarto del miocardio acuto	0	0,0	10	5,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10
Aritmia ventricolare	8	7,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8
Tachicardia sopraventricolare	3	2,8	4	2,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7
Fibrillazione ventricolare	4	3,7	3	1,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7
Flutter atriale	3	2,8	2	1,0	0	0,0	0	0,0	1	2,6	6
Insufficienza cardiaca	1	0,9	3	1,5	1	2,0	0	0,0	1	2,6	6
Blocco atrioventricolare	1	0,9	0	0,0	3	6,0	0	0,0	1	2,6	5
Aritmia	2	1,9	2	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4
Complesso QRS dell'ettrocardiogramma prolungato	2	1,9	2	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4

Tabella 4 Altri eventi avversi cardiaci riportati per azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir e le loro combinazioni.

	Azitromicina		Remdesivir		Lopinavir/ Ritonavir		Azitromicina + Remdesivir		Azitromicina + Lopinavir/Ritonavir		Totale N
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Aritmia sopraventricolare	1	0,9	2	1,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	4
Blocco di branca destra	1	0,9	1	0,5	1	2,0	0	0,0	0	0,0	3
Torsione di punta	3	2,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3
Blocco atrioventricolare completo	0	0,0	0	0,0	2	4,0	0	0,0	0	0,0	2
Blocco atrioventricolare di primo grado	2	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Disfunzione cardiaca	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	1	2,6	2
Insufficienza cardiaca acuta	2	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Insufficienza cardiaca cronica	1	0,9	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	2
Shock cardiogeno	1	0,9	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Insufficienza cardiopolmonare	0	0,0	2	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Cardiotossicità	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,6	2
Disordini c cardiovascolari	0	0,0	2	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Extrasistole	2	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Ischemia del miocardio	1	0,9	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Miocardite	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	1	2,6	2
Insufficienza ventricolare sinistra acuta	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Trombosi atriale	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Disturbo di variabilità della frequenza cardiaca fetale di base	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0	1
Bradiparitmia	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Blocco di branca sinistro	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Amiloidosi cardiaca	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Disordini cardiaci	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Cardiomegalia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,6	1
Cardiomiopatia	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Insufficienza cardiovascolare	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Cardiomiopatia congestizia	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Cuore polmonare	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Aneurisma dell'arteria coronaria	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Frazione di eiezione	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Frazione di eiezione ridotta	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,6	1
Tratto QT dell'ECG prolungato	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Segmento ST dell'ECG elevato	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Onda U dell'ECG prominente	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Extrasistole ventricolare	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Danno cardiaco	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,6	1
Frequenza cardiaca diminuita	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Frequenza cardiaca aumentata	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Frequenza cardiaca irregolare	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Emorragia intraventricolare	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0	1
Infarto del miocardio	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Ritmo nodale	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Ritmo idioventricolare	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Arresto sinusale	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1
Disfunzione del nodo sinusale	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Tachicardia sinusale	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Cardiomiopatia da stress	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1

Continue >>>

>>> Continue

	Azitromicina		Remdesivir		Lopinavir/ Ritonavir		Azitromicina + Remdesivir		Azitromicina + Lopinavir/Ritonavir		Totale
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Extrasistole sopraventricolare	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Tachiaritmia	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1
Tachicardia fetale	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0	1

Tabella 5 Altri farmaci riportati come sospetti.

Altri farmaci sospetti	Numero	Percentuale
Farmaci antimalarici	92	31,29
Idrossiclorochina	89	30,27
Clorochina	3	1,02
Antibiotici	36	12,24
Cefalosporine	17	5,78
Cefepima	1	0,34
Ceftriaxone	16	5,44
Fluorochinoloni	4	1,36
Ciprofloxacina	1	0,34
Levofloxacina	3	1,02
Antibiotici glicopeptidici	3	1,02
Vancomicina	3	1,02
Antibiotici carbapenemi	8	2,72
Meropenem	6	2,04
Ertapenem	2	0,68
Antibiotici Beta-Lattamici	3	1,02
Amoxicillina	1	0,34
Amoxicillina, acido clavulanico	1	0,34
Piperacillina, Tazobactam	1	0,34
Tetracicline di II generazione	1	0,34
Doxiciclina	1	0,34
FANS	12	4,08
Ketoprofene	1	0,34
Ibuprofene	2	0,68
Meloxicam	2	0,68
Metamizolo	3	1,02
Paracetamolo	4	1,36
Glucocorticoidi	13	4,42
Metilprednisolone	8	2,72
Betametasona	2	0,68
Idrocortisone	1	0,34
Desametasona	2	0,68
Anticoagulanti	11	3,74
Anticoagulanti orali diretti	1	0,34
Rivaroxaban	1	0,34
Anticoagulanti iniettabili	10	3,40
Enoxaparina	6	2,04
Eparina	2	0,68
Nadroparina	2	0,68
Bivalirudina	1	0,34
Anestetici	10	3,40
Propofol	10	3,40
Immunosoppressori	10	3,40

Continue >>>

>>> *Continue*

Altri farmaci sospetti	Numero	Percentuale
Tocilizumab	9	3,06
Anakinra	1	0,34
Oppioidi	9	3,06
Buprenorfina	1	0,34
Fentanil	6	2,04
Destrometorfano	1	0,34
Ossicodone	1	0,34
Diuretici	8	2,72
Diuretici dell'ansa	7	2,38
Furosemide	7	2,38
Peptidi natriuretici	1	0,34
Carperitide	1	0,34
Agonisti del recettore alfa-2	7	2,38
Clonidina	2	0,68
Dexmedetomidina	5	1,70
Farmaci anti-ulcera	7	2,38
Antagonisti dei recettori istaminergici H2	2	0,68
Famotidina	2	0,68
Inibitori della pompa protonica (PPI)	5	1,70
Esomeprazolo	2	0,68
Pantoprazolo	1	0,34
Omeprazolo	2	0,68
Benzodiazepine	7	2,38
Lorazepam	1	0,34
Midazolam	6	2,04
Antiarritmici di classe III	7	2,38
Amiodarone	7	2,38
Miorilassanti	7	2,38
Atracurio besilato	2	0,68
Pridinolo mesilato	1	0,34
Cisatracurio	4	1,36
Beta-bloccanti	6	2,04
Bisoprololo	1	0,34
Metoprololo	3	1,02
Carvedilolo	1	0,34
Propranololo	1	0,34
Farmaci anti-emetici	5	1,70
Metoclopramide	4	1,36
Ondansetron	1	0,34
Farmaci antivirali	5	1,70
Oseltamivir	4	1,36
Favipiravir	1	0,34
Antidepressivi	4	1,36
Doxepina	2	0,68
Agomelatina	1	0,34
Venlafaxina	1	0,34
Duloxetina	1	0,34
Agonisti adrenergici	3	1,02
Norepinefrina	3	1,02
Farmaci anti-epilettici	3	1,02
Lacosamide	1	0,34

Continue >>>

>>> *Continue*

Altri farmaci sospetti	Numero	Percentuale
Gabapentin	1	0,34
Levetiracetam	1	0,34
Integratori	3	1,02
Calcio gluconato	2	0,68
Acido ascorbico	1	0,34
Vasodilatatori	3	1,02
Isosorbide dinitrato	1	0,34
Ossido nitrico	2	0,68
Farmaci antifungini	2	0,68
Fluconazolo	2	0,68
Antiaggreganti piastrinici	2	0,68
Acido acetilsalicilico	1	0,34
Ticagrelor	1	0,34
Inibitori delle fosfodiesterasi	2	0,68
Apremilast	2	0,68
Psicostimolanti	2	0,68
Citicolina	2	0,68
Opioidi agonisti	2	0,68
Naloxone, Buprenorfina	1	0,34
Naloxone	1	0,34
Mucolitici	2	0,68
Bromexina	2	0,68
Inibitori della 5α-riduttasi	1	0,34
Dutasteride	1	0,34
Antagonisti dei recettori α-adrenergici	1	0,34
Tamsulosina	1	0,34
Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II	1	0,34
Irbesartan	1	0,34
Microrganismi antidiarroici	1	0,34
Saccharomyces boulardii	1	0,34
Ormoni antidiuretici	1	0,34
Vasopressina	1	0,34
Agonisti dei recettori β2-adrenergici	1	0,34
Salbutamolo	1	0,34
Antibiotici ad ampio spettro	1	0,34
Clorexidina	1	0,34
Lassativi	1	0,34
Lattulosio	1	0,34
Farmaci per la stipsi	1	0,34
Docusato sodico	1	0,34
Antagonisti recettori muscarinici	1	0,34
Ipratropio bromuro	1	0,34
Agonisti nicotinici	1	0,34
Nicotina	1	0,34
Statine	1	0,34
Rosuvastatina	1	0,34
Ormoni tiroidei	1	0,34
Levotiroxina	1	0,34
Trombolitici	1	0,34
Tenecteplase	1	0,34
TOTALE	294	100,00

Tabella 6 Classi di farmaci più riportate nel ruolo di concomitanti.

Classi	Numero
Antibiotici	234
Glucocorticoidi	128
Anticoagulanti iniettabili	121
Farmaci anti-ulcera	99
Insuline	78
Anestetici	71
Simpaticomimetici	68
Oppioidi e loro associazioni	65
FANS	54
Integratori	52
Farmaci antiasmatici	40
Farmaci antiepilettici	39
Immunosoppressori	39
Beta-bloccanti	38
Antiaggreganti	34
Diuretici dell'ansa	32
Statine/ inibitori dell'assorbimento del colesterolo	28
Bloccanti dei canali del calcio	25
Miorilassanti	24

Discussione

Risultati generali

Il presente studio si è proposto di indagare il profilo di sicurezza cardiaca di azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir utilizzando i dati raccolti dal database EV. Sono stati riportati i risultati di 276 ICSR che contenevano almeno uno di questi tre farmaci come sospetto e segnalavano almeno un evento avverso cardiaco.

Diverse ipotesi sono state formulate riguardo all'associazione tra questi medicinali e la cardiotossicità. Nel nostro studio gli eventi avversi cardiaci più segnalati sono stati la bradicardia, l'arresto cardiaco, il prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, la fibrillazione atriale e la sindrome del QT lungo. In particolare, l'evento cardiaco più segnalato con l'azitromicina è stato il prolungamento dell'intervallo QT. In letteratura, lo studio preclinico di Milberg et al. (2002) ha descritto l'associazione tra antibiotici macrolidi e un aumento dell'intervallo QT, della durata del potenziale d'azione monofasico e un effetto in termini di inizio della post-depolarizzazione precoce (EAD) e della TdP [19]. Un caso clinico presentato da Kezerashvili et al. ha illustrato, inoltre, l'insorgenza di intervallo QT prolungato e di TdP dopo trattamento con azitromicina in una donna di 55 anni che non presentava fattori di rischio predisponenti [20]. Infine, la cardiotossicità dell'azitromicina è stata descritta anche in un recente studio di coorte che ha riguardato 90 pazienti COVID-19 ospedalizzati. Lo studio in questione ha evidenziato un aumento del rischio del prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti che avevano assunto idrossiclorochina e azitromicina rispetto a quelli che avevano assunto la sola clorochina [21].

L'uso empirico di lopinavir/ritonavir è stato associato a molteplici reazioni avverse cardiache. In questo lavoro gli eventi cardiaci più segnalati per questa associazione di antivirali sono stati la bradicardia e il prolungamento dell'intervallo QT. A tal proposito, Kicuchi et al. hanno descritto 2 casi di bradiaritmia potenzialmente fatale verificatisi poco dopo l'inizio della terapia con lopinavir/ritonavir in pazienti con AIDS [22]. Fresse et al. hanno, inoltre, riportato 28 reazioni avverse cardiache insorte durante l'uso di lopinavir/ritonavir in una coorte ospedaliera composta da 22 pazienti affetti da COVID-19. In particolare, sono stati riportati 5 casi di aritmie ventricolari (17,9%) e 6

di disturbi della conduzione (21,4%), inclusi 5 casi di bradicardia e uno di blocco di branca [23]. Osborne et al. hanno, infine, fornito una valutazione sistematica e dinamica del rapporto rischio-beneficio di lopinavir/ritonavir riportando come uno dei rischi più gravi associati alla terapia il prolungamento dell'intervallo QT e il conseguente aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa. Si dovrebbe, inoltre, considerare che questa associazione farmacologica possiede un'attività inibitoria sul citocromo P450 3A4 e non dovrebbe pertanto essere utilizzata in concomitanza con altri medicinali substrato di questo enzima come la cloroquina, che a sua volta può aumentare il rischio d'insorgenza di prolungamento del tratto QT [24]. Infatti, nel nostro studio è emerso che proprio l'idrossicloroquina e la cloroquina erano tra gli altri farmaci sospetti più segnalati.

Per il remdesivir, gli eventi cardiaci più segnalati sono stati bradicardia e arresto cardiaco. La cardiotoxicità del remdesivir è, tuttavia, poco descritta in letteratura e sono stati individuati pochi casi di eventi avversi cardiaci correlati a tale farmaco. In uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, Wang et al. hanno osservato come eventi avversi più comuni nel gruppo di pazienti trattati con il remdesivir costipazione, ipoalbuminemia, ipopotassiemia, anemia, trombocitopenia e aumento della bilirubina totale. Solo un caso di arresto cardiaco è stato segnalato in questo studio [25]. Barkas et al. hanno descritto il caso clinico di un uomo di 36 anni ricoverato in ospedale a causa di COVID-19 grave che ha sviluppato bradicardia sinusale dopo trattamento con remdesivir al terzo giorno di ospedalizzazione, evento che ha richiesto l'interruzione immediata della terapia con conseguente risoluzione della reazione [26]. La stessa scheda informativa relativa all'autorizzazione all'uso emergenziale del remdesivir stilata dalla *Food & Drug Administration* non riporta alcun caso di bradicardia sinusale [27]. Nello studio di Grein et al. è stata osservata fibrillazione atriale solo in due pazienti con COVID-19 (6%) trattati con remdesivir. Gli eventi avversi più comuni sono stati, invece, aumento degli enzimi epatici, diarrea, eruzione cutanea, insufficienza renale e ipotensione [28]. Da uno studio randomizzato e controllato sulla malattia da virus Ebola è, infine, emerso che un paziente trattato con remdesivir ha sviluppato ipotensione che ha causato arresto cardiaco [29]. Nel nostro studio, più del 52% dei casi (N = 145) erano correlati a remdesivir. I restanti casi riportavano come sospetti uno solo degli altri due farmaci (azitromicina, lopinavir/ritonavir) o le loro combinazioni. Il nostro risultato è in linea con il profilo di tollerabilità riportato nell'autorizzazione all'immissione in commercio concessa dall'EMA il 25 giugno 2020 per l'uso di remdesivir in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da polmonite da SARS-CoV-2 che richiedono ossigenoterapia [30].

Nella presente analisi, la maggior parte degli ICSR sono stati associati ad ADR in pazienti di sesso maschile con un'età media di 65 anni. Nel caso dell'azitromicina e del lopinavir/ritonavir, la percentuale più alta di reazioni avverse nei pazienti maschi era stata precedentemente riscontrata in uno studio di farmacovigilanza condotto dalla rete nazionale francese di farmacovigilanza. Questo studio si è basato sul contenuto delle segnalazioni presenti nel sistema di segnalazione spontanea francese inserite tra il 27 marzo e il 27 aprile 2020 ed ha mostrato un'età media dei pazienti pari a $64,3 \pm 13,4$ (mediana 65 anni). Di questi, oltre i due terzi erano maschi (76,7%; 92 su 120 pazienti) [31]. Come già rilevato nello studio condotto da Li et al., è noto che la malattia COVID-19 abbia una prevalenza maggiore nei pazienti adulti di sesso maschile (60%) [32].

Le principali indicazioni terapeutiche riportate per i tre farmaci oggetto del presente studio sono state: "Infezione da Coronavirus", "Polmonite COVID-19" e "COVID-19". Questi dati non risultano sorprendenti considerando che sono stati esclusi tutti gli ICSR in cui l'indicazione terapeutica non era "COVID-19" o simile. È, tuttavia, importante notare che in 58 ICSR l'indicazione terapeutica riportava termini simili a "COVID-19". Con l'occasione, sottolineiamo quanto sia essenziale una corretta codifica in farmacovigilanza per ottenere dati di qualità, come è stato più volte evidenziato anche dagli enti regolatori. A tal proposito, il 30 ottobre 2020 l'EMA ha fornito linee guida specifiche circa la codifica dell'indicazione terapeutica da riportare nelle schede relative a casi clinici COVID-19 utilizzando i LLT del MedDRA [33].

Nella presente analisi è stato riscontrato che la maggior parte dei casi era classificato

come grave e che circa il 38% degli ICSR conteneva un esito fatale. In letteratura, uno studio di coorte ha rilevato che al trattamento con l'azitromicina è associato un rischio più elevato di morte cardiovascolare, morte non cardiovascolare e morte da tutte le cause rispetto allo stesso rischio associato al trattamento con amoxicillina entro 5 giorni dall'inizio della terapia [34].

È stato, inoltre, osservato che la maggior parte degli ICSR sono stati segnalati da operatori sanitari (HCP, *healthcare professionals*). Questo è in linea con i risultati di altri studi [35, 36] e potrebbe rappresentare una conseguenza della nuova legislazione di farmacovigilanza che ha ulteriormente aumentato il coinvolgimento degli stessi nelle attività di farmacovigilanza [37-39]. Potrebbe però dipendere anche dall'elevata percentuale di ospedalizzazione all'interno della popolazione di pazienti COVID-19, i quali sono stati maggiormente coinvolti nella somministrazione delle terapie nonché nel monitoraggio di eventuali ADR. Una valida spiegazione di tale dato potrebbe risiedere anche nella necessità di gestire il trattamento dei pazienti COVID-19 in un ambiente specializzato come l'ospedale, dove medici e infermieri non solo si occupano della gestione delle terapie, ma anche degli eventuali eventi avversi.

Sebbene siano noti i potenziali effetti avversi cardiaci di azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir, si dovrebbe anche considerare il danno cardiovascolare causato dall'infezione da SARS-CoV-2 che, legando i recettori ACE2 cardiaci e penetrando nelle cellule cardiache, provoca infiammazione, fibrosi, ossidazione e vasocostrizione [40].

Negli ICSR analizzati, la durata mediana della terapia oscillava dai 3 ai 12 giorni. Diverse ragioni potrebbero spiegare questo dato. Tra queste, la sospensione del farmaco come azione intrapresa dopo il verificarsi di ADR cardiache, la gravità della malattia (il numero più alto di decessi si è verificato entro i primi 12 giorni di degenza ospedaliera [41, 42]) e infine l'impossibilità di effettuare il follow-up.

Punti di forza e limitazioni

È stata effettuata un'analisi descrittiva dei dati derivanti dal sistema di segnalazione spontanea europeo. Il database EV consente la gestione e l'analisi delle informazioni su sospette ADR per medicinali autorizzati nell'EEA. Il sistema di segnalazione spontanea rappresenta uno strumento utile ed economico per la raccolta e l'analisi dei dati di sicurezza dei farmaci. Costituisce, inoltre, una risorsa fondamentale per ottenere una migliore caratterizzazione dei profili di sicurezza dei farmaci, soprattutto per quelli di più recente autorizzazione. È chiaro che utilizzando i dati del sistema di segnalazione spontanea specifiche ADR non rilevabili durante la fase di *pre-marketing*, comprese quelle rare e gravi, possono essere più facilmente identificate. Inoltre, il sistema di segnalazione spontanea include anche ICSR relativi alla cosiddetta "popolazione fragile", che di solito è esclusa dagli studi clinici pre-commercializzazione.

D'altra parte, il sistema di segnalazione spontanea porta con sé alcuni limiti intrinseci, rappresentati principalmente dall'*under-reporting* e dalla spesso scarsa qualità delle informazioni presenti nei singoli ICSR. Poiché tali limiti non possono essere eliminati, si è consapevoli che il reale profilo di sicurezza cardiaca di questi tre farmaci necessita di essere confermato da risultati ottenuti da studi *ad hoc*. Infatti, qualsiasi risultato che emerge da studi di farmacovigilanza non va mai considerato come conclusivo, ma va sempre approfondito e validato attraverso la conduzione di disegni di studio specifici. Inoltre, come riportato nei risultati, oltre il 31% degli ICSR oggetto di interesse conteneva farmaci concomitanti le cui indicazioni terapeutiche erano per lo più malattie cardiovascolari. Il ruolo di condizioni preesistenti cardiovascolari nella comparsa di reazioni avverse cardiache dovrebbe pertanto essere preso in considerazione nella valutazione complessiva dei risultati di questo studio.

Conclusioni

È stata condotta un'analisi descrittiva dei dati provenienti dagli ICSR (riportanti un totale di 396 ADR cardiache) relativi ad azitromicina, lopinavir/ritonavir e remdesivir riportati come farmaci sospetti all'interno delle schede stesse e ADR cardiache. La maggior parte di questi ICSR hanno indicato il remdesivir come farmaco sospetto. L'età mediana dei pazienti che hanno manifestato ADR cardiache è stata di 65 anni

e la maggior parte delle ICSR ha riguardato pazienti maschi. Le ADR cardiache sono state gravi in oltre il 97,5% dei casi e il loro esito è stato fatale nel 38% dei casi. Gli eventi avversi cardiaci più segnalati sono stati bradicardia, arresto cardiaco, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, fibrillazione atriale e sindrome del QT lungo. Nonostante il rischio di ADR cardiache, l'uso di remdesivir è ancora raccomandato per il trattamento della COVID-19, specialmente per le forme gravi della malattia. L'uso dell'azitromicina è stato, invece, limitato ai soli pazienti con concomitante infezione batterica al fine di evitare l'insorgere di resistenza agli antibiotici. In conclusione, dati i limiti metodologici intrinseci di questo studio e considerata la potenziale gravità delle ADR cardiache indotte dai farmaci presi in esame, nonché il recente utilizzo di questi medicinali per il trattamento della COVID-19, si ritiene che la conduzione di ulteriori studi clinici su questo argomento possa rivelarsi utile non solo per stimare meglio l'impatto di queste terapie sulla sicurezza cardiaca, ma anche per offrire una valutazione del profilo rischio-beneficio quando le stesse sono utilizzate nei pazienti affetti da COVID-19.

References

- [1] European Centre for Disease Prevention and Control. An agency of the European Union <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>. Last access: 17 February, 2021
- [2] Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020 Aug; 288(2): 192-206. doi: 10.1111/joim.13091. Epub 2020 May 13. PMID: 32348588; PMCID: PMC7267177.
- [3] Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020 Aug 1; 116(10): 1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106. PMID: 32352535; PMCID: PMC7197627.
- [4] Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13; 7(1): 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0. PMID: 32169119; PMCID: PMC7068984.
- [5] Nadkarni, G.N., Lala, A., Bagiella, E., Chang, H.L., et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76: 1815–1826.
- [6] Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F, et al. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Aug; 56(2): 1 06053. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106053. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32534189; PMCID: PMC7286256.
- [7] Diana G, Strollo R, Diana D, Strollo M, et al. Cardiac safety and potential efficacy: two reasons for considering minocycline in place of azithromycin in COVID-19 management. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020 May 7: pvaa049. Epub ahead of print.
- [8] Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, et al. Cardiovascular risks with Azithromycin and other antibacterial drugs. *The New England Journal of Medicine.* 2013; 368(18): 1665–1668.
- [9] Yu T, Niu T. Giant inverted T waves and substantial QT interval prolongation induced by azithromycin in an elderly woman with renal insufficiency. *Can Fam Physician.* 2014; 60(11): 1012-1015.
- [10] Ohara H, Nakamura Y, Watanabe Y, Cao X, et al. Azithromycin Can Prolong QT Interval and Suppress Ventricular Contraction, but Will Not Induce Torsade de Pointes. *Cardiovasc Toxicol.* 2015 Jul; 15(3): 232-40. doi: 10.1007/s12012-014-9289-4. PMID: 25367413.
- [11] Dunker A, Kolanczyk DM, Maendel CM, Patel AR, et al. Impact of the FDA Warning for Azithromycin and Risk for QT Prolongation on Utilization at an Academic Medical Center. *Hosp Pharm.* 2016 Nov; 51(10): 830-833. doi: 10.1310/hpj5110-830. PMID: 27928188; PMCID: PMC5135431.
- [12] Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br J Pharmacol.* 2020 Nov; 177(21): 4813-4824. doi: 10.1111/bph.15072. Epub 2020 May 15. PMID: 32329520; PMCID: PMC7264618.
- [13] Arabi et al., 2018; Arabi et al. 2020; Dayer, Taleb-Gassabi, & Dayer, 2017.
- [14] Fresse A, Viard D, Romani S, Gérard A, et al. French Network of Pharmacovigilance Centers. Spontaneous reported cardiotoxicity induced by lopinavir/ritonavir in COVID-19. An alleged past-resolved problem. *Int J Cardiol.* 2021 Feb 1; 324: 255-260. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.028. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075384; PMCID: PMC7566676.
- [15] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, et al. Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5; 383(19): 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
- [16] World Health Organization WHO recommends against the use of Remdesivir in COVID-19 patients. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-Remdesivir-in-covid-19-patients>
- [17] Aggarwal G, Henry BM, Aggarwal S, Bangalore S. Cardiovascular Safety of Potential Drugs for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Am J Cardiol.* 2020 Aug 1; 128: 147-150. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.04.054. Epub 2020 May 16. PMID: 32425199; PMCID: PMC7228893.
- [18] Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020 Apr; 9(3): 215-221. doi: 10.1177/2048872620922784. Epub 2020 May 6. PMID: 32372695; PMCID: PMC7235441.
- [19] Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, Biertz J, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Oct; 303(1): 218-25. doi: 10.1124/jpet.102.037911. PMID: 12235254.
- [20] Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, Nazari R, et al. Azithromycin as a cause of QT interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol.* 2007 Apr; 18(3): 243-246. doi: 10.1007/s10840-007-9124-y. Epub 2007 Jun 2. PMID: 17546486.
- [21] Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Sep 1; 5(9): 1036-1041. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020 Sep 1; 5(9): 1071. PMID: 32936252; PMCID: PMC7195692.
- [22] Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, et al. Serious bradyarrhythmia that was possibly induced by lopinavir-ritonavir in 2 patients with

- acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002 Aug 15; 35(4): 488-90. doi: 10.1086/341975. Epub 2002 Jul 17. PMID: 12145735.
- [23] Fresse A, Viard D, Romani S, Gérard A, et al. Spontaneous reported cardiotoxicity induced by lopinavir/ritonavir in COVID-19. An alleged past-resolved problem. *Int J Cardiol*. 2021 Feb 1; 324: 255-260. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.028. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075384; PMCID: PMC7566676.
- [24] Osborne, V., Davies, M., Lane, S. et al. Lopinavir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk Assessment. *Drug Saf* 2020; 43, 809–821. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00966-9>
- [25] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16; 395(10236): 1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Epub 2020 Apr 29. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 32423584; PMCID: PMC7190303.
- [26] Barkas F, Styla C-P, Bechlioulis A, Millionis H, et al. Sinus Bradycardia Associated with Remdesivir Treatment in COVID-19: A Case Report and Literature Review *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2021; 8(2):18. <https://doi.org/10.3390/jcdd8020018>
- [27] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Factsheet for healthcare providers. Emergency use authorization of veclury in COVID-19. Available online: <https://www.fda.gov/media/137566> (accessed on 8 January 2021).
- [28] Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure F, Nicastrì E, Oda R, Yo K, Quiros-Roldan E, Studemeister A, Redinski J, Ahmed S, Bernett J, Chelliah D, Chen D, Flanigan T. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020; 382(24): 2327–2336. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- [29] Sabue Mulangu MD, Lori E. Dodd, et al for the PALM Consortium Study Team*. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381: 2293-2303 December 12, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1910993
- [30] First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. 26/05/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>.
- [31] Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, et al. French Network of Pharmacovigilance Centers. “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, Lopinavir/Ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie*. 2020 Jul-Aug; 75(4): 371-379. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.002. Epub 2020 May 7. PMID: 32418730; PMCID: PMC7204701.
- [32] Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun; 92(6): 577-583. doi: 10.1002/jmv.25757. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32162702; PMCID: PMC7228329.
- [33] EMA Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19. Validity and coding of ICSRs. 30 October 2020 EMA/174312/2020. Data Analytics and Methods Taskforce
- [34] Zaroff, Jonathan G, et al. “Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality.” *JAMA network open* vol. 3,6 e208199. 1 Jun. 2020, doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8199
- [35] Güner MD, Ekmekci PE. Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates. *J Drug Assess*. 2019 Jan 5; 8(1): 13-20. doi: 10.1080/21556660.2019.1566137. PMID: 30729064; PMCID: PMC6352929.
- [36] Kassa Alemu B, Biru TT. Health Care Professionals' Knowledge, Attitude, and Practice towards Adverse Drug Reaction Reporting and Associated Factors at Selected Public Hospitals in Northeast Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2019 Nov 30; 2019: 8690546. doi: 10.1155/2019/8690546. PMID: 31886262; PMCID: PMC6914996.
- [37] Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, et al. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf*. 2017 Oct; 40(10): 855-869. doi: 10.1007/s40264-017-0572-8. PMID: 28735357; PMCID: PMC5606958.
- [38] Mazzitello C, Esposito S, De Francesco AE, Capuano A, et al. Pharmacovigilance in Italy: An overview. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013 Dec; 4 (Suppl. 1): S20-8. doi: 10.4103/0976-500X.120942. PMID: 24347976; PMCID: PMC3853663.
- [39] European Medicine Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions_en.pdf [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions_en.pdf
- [40] Wu L, O’Kane AM, Peng H, Bi Y, et al. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol*. 2020 Aug; 178: 114114. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114114. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32579957; PMCID: PMC7306106.
- [41] Bellan M, Patti G, Hayden E, et al. Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep* 10, 20731 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77698-4>
- [42] Epicentro (ISS) COVID-19 Surveillance Group: Palmieri L, Agazio E, Andrianou X. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy ((the median time between the date of hospitalization and the date of death was 6 days).



SICUREZZA POST-MARKETING DI UN DISPOSITIVO MEDICO CON ACIDO IALURONICO AD ALTO E BASSO PESO MOLECOLARE: ANALISI DEI DATI DI UN QUINQUENNIO

Post-marketing safety of a medical device containing high- and low-molecular weight hyaluronans: insights from a 5-year experience

Alberto De Ponti, Gilberto Bellia

Progetto svolto presso la Medical Affairs Division, IBSA Farmaceutici Italia, Lodi

Keywords

Medical device
Safety
Aesthetic medicine
Hyaluronic acid

Abstract

Background The use of dermal fillers has significantly increased since the development of minimally invasive procedures and has revolutionized the approach to cosmetic surgery. Hyaluronic acid (HA) dermal fillers are widely used because of their hygroscopic properties, biocompatibility and reversibility. Preparations of HA containing both high and low molecular weight HA are known as hybrid cooperative complexes, which seem to have better performance in both cosmetic and regenerative medicine. Profhilo® is a class III medical device based on stable cooperative hybrid complexes developed thanks to NAHYCO® hybrid technology and is indicated for facial treatments. **Aim** Post-marketing safety data are important to complete the product information of Profhilo®. Thus, our aim was to review post-marketing safety data of Profhilo® obtained after the first 5 years of marketing, updating the initial review carried out after 3 years of marketing.

Methods Safety data were collected annually through worldwide spontaneous reports covering a five-year period (February 2015-February 2020). Safety data were evaluated in relation with worldwide sales data. Patient exposure was estimated assuming that the highest number of syringes that can be used by a patient for a 1-year cycle is 7. Hence, the number of the exposed patient approximately corresponds to the number of sold syringes divided by 7.

Results The number of patients exposed to Profhilo® almost doubled every year and until February 2020 the estimated number of exposed patients was 200,508, whereas the previous 3-year report included only 42,394 subjects. Globally, a total number of 37 adverse events were reported worldwide. Only one was considered medically significant and reported as incident. The most frequently observed reactions were early-onset reactions at injection site such as swelling, oedema, redness, ecchymosis, and erythema. Less frequent late-onset local reactions (e.g., swelling, nodules) were also observed. Causality assessment both by the reporting physician and IBSA concluded that they were local reactions due to hypersensitivity and/or due to inappropriate injection techniques. All events resolved without any significant complication according to treatment guidelines.

Conclusions Although underreporting of minor events cannot be ruled out, the overall number of reports is very low, all the more so if we consider the total exposure. This supports the overall safety of the product.

Corrispondenza: Alberto De Ponti. E-mail: alb.deponti@gmail.com

Introduzione

Negli ultimi anni, con lo sviluppo di procedure mininvasive, l'uso dei filler dermici è notevolmente aumentato, rivoluzionando l'approccio alla chirurgia estetica, che ora include non solo la gestione delle rughe ma anche la correzione della perdita di volume nell'invecchiamento e il trattamento delle cicatrici dopo un trauma [1-3].

Con l'età, la cute subisce diversi cambiamenti fisiologici che portano al cosiddetto cronoinvecchiamento, caratterizzato da processi metabolici ridotti [4]. Tra questi fenomeni di invecchiamento cutaneo, la lassità cutanea (perdita di elasticità) può iniziare già a 35 anni di età, per diventare visibile solo più tardi. Infatti, un fattore importante nell'invecchiamento della cute è l'acido ialuronico (HA) notevolmente ridotto, che contribuisce all'assottigliamento del derma e alle rughe [5-7]. La ridotta produzione di collagene ed elastina con associate alterazioni della matrice extracellulare, ovvero la diminuzione della concentrazione di HA, è responsabile della lassità cutanea [8].

L'HA è un polisaccaride presente in natura, il cui ruolo principale è mantenere l'idratazione dei tessuti grazie alle sue proprietà di ritenzione idrica [9]. Il suo sale sodico è costituito da più unità disaccaridiche di N-acetilglucosamina e glucuronato di sodio e rappresenta un fattore chiave della matrice extracellulare nella maggior parte dei tessuti, compresa la cute [10].

I filler dermici contenenti HA sono ampiamente utilizzati per le loro proprietà igroscopiche e per la loro biocompatibilità e reversibilità: sono state sviluppate varie formulazioni con diversi gradi di reticolazione, viscosità del gel, durezza, consistenza, forza di estrusione, concentrazione totale e degradazione dalle ialuronidasi nella cute [1, 3]. La viscoelasticità e la capacità di ritenzione idrica di alte concentrazioni di HA cutaneo sono fondamentali per controllare l'idratazione dei tessuti e per mantenere un volume tissutale appropriato proteggendo le cellule della cute dai danni meccanici. Per queste caratteristiche, l'HA è un utile agente di riempimento dermico [11]: si è dimostrato che stimola la proliferazione dei fibroblasti aumentando la produzione di collagene, ovvero i componenti principali della matrice dermica [12, 13]. Di conseguenza, le iniezioni intradermiche di HA ripristinano il tono, la pienezza e l'elasticità della cute. L'HA nativo ha caratteristiche cinetiche inadeguate: rimane stabile nel derma solo per pochi giorni a causa della sua rapida degradazione da parte delle ialuronidasi [14]. Pertanto, è stata ottenuta una stabilità cutanea prolungata con preparazioni di HA reticolato chimicamente stabilizzate [5]. Attualmente, in medicina estetica sono disponibili diversi dispositivi medici a base di HA per via iniettiva cutanea, la maggior parte dei quali si basa sulla reticolazione chimica, che modifica sostanzialmente la struttura molecolare naturale e ne migliora la stabilità, la rigidità e l'elasticità. Sono stati riportati effetti variabili nel tentativo di ripristinare il microambiente fisiologico e idratato, tipico della cute giovane, con prodotti HA topici o iniettivi [15, 16]. Le principali differenze tra i filler dermici di HA si riferiscono alle loro proprietà fisico-chimiche e alla profondità alla quale possono essere iniettati in sicurezza. I preparati termicamente stabilizzati di HA, contenenti HA sia ad alto che a basso peso molecolare, sono noti come complessi ibridi cooperativi, che sembrano avere prestazioni migliori sia nella medicina estetica che in quella rigenerativa. In particolare, Profhilo® si basa su complessi ibridi cooperativi stabili sviluppati dalla tecnologia ibrida NAHYCO®, è stato lanciato nel 2015 e commercializzato da IBSA Farmaceutici come dispositivo medico di classe III [17]. È indicato per trattamenti del viso, in particolare per le zone zigomatiche. I cicli di iniezione consistono in 2 sessioni iniziali a intervalli di 30 giorni, seguite da iniezioni di mantenimento ogni 2 mesi, se necessario. Sia gli studi *in vitro* che quelli clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di questo dispositivo medico. I dati di sicurezza post-marketing sono importanti per completare le informazioni sul prodotto, dal momento che dati preliminari suggeriscono che l'esposizione dei pazienti negli ultimi 2 anni è aumentata in modo significativo. Lo scopo di questo lavoro era quello di analizzare i dati di sicurezza post-marketing di Profhilo® ottenuti dopo i primi 5 anni di commercializzazione, aggiornando così la revisione iniziale dopo i primi 3 anni sul mercato [17].

Metodi

Segnalazioni spontanee

Poiché Profhilo® è commercializzato come dispositivo medico di classe III, esso segue la normativa pertinente la vigilanza dei dispositivi medici [18]. Gli incidenti vengono monitorati e segnalati all'Autorità Nazionale Competente quando soddisfano i relativi criteri.

I dati sulla sicurezza sono stati raccolti annualmente da IBSA. Abbiamo analizzato 5 report annuali, che comprendevano le segnalazioni spontanee mondiali raccolte per ogni periodo di 1 anno da febbraio 2015 a febbraio 2020 (febbraio 2015 - febbraio 2016; febbraio 2016 - febbraio 2017; febbraio 2017 - febbraio 2018; febbraio 2018 - febbraio 2019; febbraio 2019 - febbraio 2020).

Tutte le segnalazioni sono state valutate in base al tempo di insorgenza dall'iniezione (esordio precoce, ovvero entro 72 ore; insorgenza tardiva dopo 72 ore) e tenendo conto che, secondo le informazioni del prodotto, il dosaggio abituale per questo dispositivo medico è "un ciclo iniziale di 2 sedute di trattamento, con un intervallo di 30 giorni l'una dall'altra, seguito eventualmente da sedute di mantenimento ogni 2 mesi; tuttavia si suggerisce di valutare lo specifico protocollo di utilizzo di Profhilo® in funzione del grado di invecchiamento del paziente". Ciascun evento è stato valutato anche per la significatività clinica e la causalità, secondo la relativa linea guida [18]. Inoltre, sono stati raccolti i reclami sulla qualità: sono stati analizzati per verificare se fossero associati o meno ad eventi avversi (EA).

Dati di esposizione

I dati sulla sicurezza sono stati valutati in relazione ai dati sulle vendite mondiali. L'esposizione è stata stimata ipotizzando che il numero più alto di siringhe utilizzabili da un paziente per un ciclo di 1 anno sia 7. Pertanto, il numero di pazienti esposti corrisponde approssimativamente al numero di siringhe vendute diviso 7.

Risultati

Nella **Tabella 1** è riportato il numero di pazienti esposti in tutto il mondo all'uso di Profhilo® durante il periodo di 5 anni in esame.

Tabella 1 Dati di vendita di Profhilo® ed esposizione di pazienti stimata

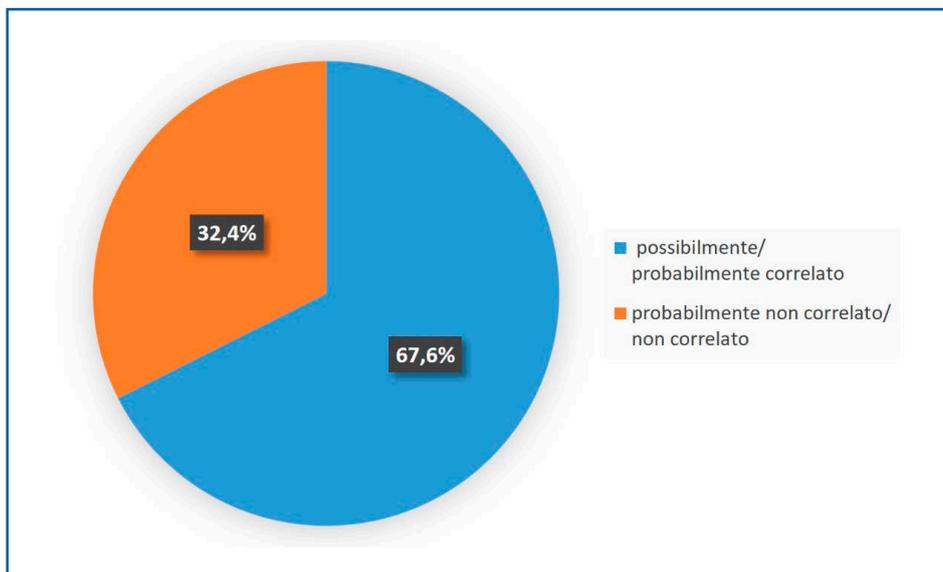
Periodo	N. siringhe vendute	N. pazienti esposti
2015 - 2016	46.943	6.706
2016 - 2017	91.613	13.088
2017 - 2018	158.201	22.600
2018 - 2019	340.828	48.690
2019 - 2020	765.966	109.424
Totale 5 anni	1.403.551	200.508

Durante lo stesso periodo di 5 anni, il numero totale di reclami sulla qualità segnalati a IBSA è stato di 33: nessuno di questi è stato associato ad un evento avverso.

Il numero totale di eventi avversi riportati era 37. Tutti i pazienti erano donne tranne un uomo. L'età variava dai 35 ai 70 anni. I casi globali sono descritti in dettaglio nella **Tabella 2**: 12 di questi eventi avversi sono stati considerati non correlati o probabilmente non correlati al dispositivo medico e 25 sono stati considerati possibilmente o probabilmente correlati al dispositivo medico (**Figura 1**). In questi ultimi casi, probabilmente vi era una predisposizione concomitante del paziente e/o un errore nella procedura di somministrazione.

Nel periodo 2015-2020 è stato segnalato un solo evento avverso clinicamente significativo: è stato valutato come incidente e, secondo le disposizioni in materia di dispositivi medici, è stato notificato all'Autorità Nazionale Competente e all'Organismo Notificato. Descriveva una reazione nel sito (sfogo acneico cutaneo) con insorgenza ritardata (circa 2 settimane) dopo la prima iniezione di Profhilo®, ancora presente dopo 5 mesi nonostante l'uso di antibiotici. Il segnalatore ha considerato l'evento correlato sia alla procedura di iniezione che al dispositivo medico. Il caso è stato valutato corre-

Figura 1 Valutazione del nesso di causalità delle 37 segnalazioni nell'arco di 5 anni.



lato alla procedura e attribuibile ad una reazione di ipersensibilità in questo soggetto senza anamnesi di reazioni allergiche. Ad oggi, non sono stati raccolti altri casi simili. Inoltre, nel periodo 2015-2020 è stato raccolto un caso non grave di mancanza di efficacia. La paziente ha riferito che, poco più di 2 settimane dalla 3^a seduta, ha utilizzato CACI (una macchina stimolante muscolare per tonificare il muscolo facciale, 6 sedute) perché voleva avere un bell'aspetto per un'occasione speciale. La paziente aveva inizialmente percepito che Profhilo® aveva ammorbidito alcune delle sue rughe, anche se certamente non le aveva completamente eliminate. Tuttavia, dopo l'utilizzo dello stimolante, riteneva che le rughe fossero totalmente tornate. La mancanza di efficacia è stata ritenuta probabilmente non correlata a Profhilo®. Da notare, ad oggi non ci sono dati disponibili che possano garantire la sicurezza e l'efficacia di Profhilo® usato in combinazione con CACI.

Discussione

I principali risultati di questo lavoro possono essere riassunti come segue. In primo luogo, il numero di pazienti esposti a Profhilo® è quasi raddoppiato ogni anno e fino a febbraio 2020 il numero stimato di pazienti esposti era di 200.508, mentre il precedente rapporto triennale includeva solo 42.394 soggetti [17]. Ciò riflette il crescente interesse per la medicina estetica e richiede un attento monitoraggio degli eventi avversi segnalati. In secondo luogo, in questo periodo di 5 anni, è stato segnalato un solo incidente clinicamente significativo, a conferma dell'ottimo profilo di sicurezza di questo dispositivo medico. I principali fattori alla base degli eventi avversi dopo l'iniezione cutanea di filler contenenti HA sono riassunti nella **Tabella 3** [19-26]. Alcuni degli eventi avversi riportati nella **Tabella 3** per tutti i prodotti contenenti HA possono essere gravi, come reazioni di ipersensibilità o perdita della vista a causa di embolizzazione involontaria dell'arteria oftalmica [31]. In primo luogo, va sottolineato che la formulazione specifica di HA può essere responsabile degli eventi avversi associati specificamente ad alcuni prodotti [28]. Profhilo® ha caratteristiche che dovrebbero minimizzare gli eventi avversi legati a questo dispositivo medico: si basa su complessi ibridi cooperativi stabili, il cui processo di produzione inizia con una semplice miscela di 32 mg di HA ad alto peso molecolare (1100-1400 kDa) e 32 mg di HA a basso peso molecolare (80-100 kDa) ottenuti per bio-fermentazione. La miscela viene quindi stabilizzata mediante un processo termico, che non utilizza agenti reticolanti e consiste dapprima in una fase ad alta temperatura seguita da una fase a bassa temperatura. Il prodotto finale ha caratteristiche uniche come alta concentrazione di HA (64 mg/2 mL), bassa viscosità, diffusione tissutale ottimale, non contiene BDDE (1,4-butandiolo diglicidil etere) o altri agenti chimici ed è iniettabile con un ago da

29G [32-34]. Profhilo® può così integrarsi bene nei tessuti come indicato dal suo alto coefficiente di coesione e diffondersi uniformemente, consentendo così di espandersi in modo omogeneo nei compartimenti adiposi anche in diversi tessuti e strati: il suo comportamento sulla cute riflette il suo profilo biofisico unico, soprattutto in termini di predominanza della fluidità sull'elasticità, che è carente nei gel reticolati [33].

Tabella 2 Dettagli sugli EA associati con l'iniezione di Profhilo®

Anno	N.	Sesso – Età (anni)	Paese	Altri prodotti sospetti	Descrizione EA e medical evaluation	Valutazione della causalità	Esito
2015-2016	1	F - 63	Italia	–	Edema nel sito di iniezione (arco zigomatico + area suborbitale) - da un massaggio troppo energico dopo l'iniezione piuttosto che da dispositivo	Possibilmente correlato	Trattamento topico con un corticosteroide - in risoluzione
	2	F	Italia	–	Gonfiore localizzato a livello degli zigomi + area submalare 20 gg dopo la 2ª iniezione, seguito da ispessimento del tessuto [cause alternative: profondità di iniezione, quantità somministrata, posizione dell'iniezione, processo e grado di degradazione del filler, predisposizione del soggetto (cioè anatomia, intervento chirurgico precedente e/o trattamento riempitivo nell'area)]	Possibilmente correlato	Trattamento steroideo orale e topico + radiofrequenza + azitromicina 500 mg per 2 sett - persa al follow-up
	3	F	Italia	–	Edema del viso + zona perioculare dopo la 2ª iniezione → sensibilizzazione dopo la 1ª iniezione, diagnosticata come reazione allergica dalla stessa paziente (un' infermiera); il medico segnalatore ha supposto la sensibilizzazione al prodotto durante la 1ª iniezione e la paziente ha suggerito il verificarsi di una reazione allergica durante la 2ª iniezione	Possibilmente correlato	4 mg Bentelan IM - risolto
	4	F	Germania	–	Crisi ipertensiva + vertigini + nausea simil mal di mare 5-6 ore dopo l'iniezione [intolleranza all'istamina: la paziente ha mangiato pesce prima del trattamento. Una reazione si è riverificata dopo un altro pasto a base di pesce]	Non correlato	In risoluzione
2016-2017	5	F - 57	Italia	–	Ecchimosi nel sito di iniezione con aree di teleangectasia (senza dolore, gonfiore o lesioni cutanee) dopo la 2a iniezione	Possibilmente correlato	Crema kelarion - risolto. Solo pochi capillari rimasti più visibili in quella zona senza comparsa di aree depresse, indurite o infiammate
	6	M - 54	Spagna	–	Eritema maculopapulare + prurito al sito di iniezione successivamente diagnosticato come reazione allergica - 15 gg dopo l'iniezione [il pretrattamento con cloroexidina può aver causato precipitazione con HA e ipersensibilità]	Possibilmente correlato	Trattamento topico con mometasone - risolto
	7	F	Germania	Neurotossina botulinica A sottocutanea	Gonfiore nel sito di iniezione (laterale agli occhi + fronte) 6 gg dopo l'iniezione di entrambi i prodotti [BotToxA ha presumibilmente bloccato alcuni vasi linfatici]	Non correlato	3 trattamenti con ultrasuoni - risolto

Continue >>>

>>> Continue

Anno	N.	Sesso – Età (anni)	Paese	Altri prodotti sospetti	Descrizione EA e medical evaluation	Valutazione della causalità	Esito
2017-2018	8	F	Italia	–	Ematoma lieve e transitorio nel sito di iniezione	Possibilmente correlato	Trattamento con crema all'arnica – in risoluzione
	9	F - 59	Italia	–	Edema, cute intensamente arrossata, marcato indurimento, principalmente a livello del mento e del malare sul lato destro e nodulare/granulare a livello delle guance	Possibilmente correlato	Azitromicina + dexametazone - risolto
	10	F - 40	Italia	–	Gonfiore bilaterale più evidente sul lato destro del viso	Possibilmente correlato	Ghiaccio + massaggio - risolto
	11	F - 54	Italia	–	Reazione al sito di iniezione con arrossamento	Non correlato	Trattamento topico con FANS + laser - risolto
	12	F - 47	Spagna	Auriderm crema	Eruzione cutanea con arrossamento, eritema e gonfiore al sito di iniezione 2 volte dopo l'iniezione di Profhilo®	Possibilmente correlato	Dopo un AE alla 2ª iniezione: zamene 2 cp (corticosteroide) - risolto
2018-2019	13	F - 48	Regno Unito	–	Gonfiore e arrossamento sulla guancia destra. La paziente non aveva allergie note e ha dichiarato di essere suscettibile al gonfiore nella regione oculare	Possibilmente correlato	Sconosciuto
	14	F - 41	Italia	–	Edema su tutto il viso e peggioramento delle rughe. [L'AE sembra una reazione allergica (fattore imprevedibile del paziente) che potrebbe essere stata favorita da un difetto di qualità e/o dalla tecnica di iniezione non ottimale]	Possibilmente correlato	Subito eseguita una sessione di radiofrequenza per sciogliere il prodotto. Dexametazone per 3 gg successivi - non risolto
	15	F	Polonia	–	Contaminazione da materiale estraneo: durante l'iniezione è stato notato qualcosa che galleggiava all'interno della siringa. Prima che il frammento fosse notato, erano stati iniettati 0,2-0,4 ml di prodotto. La paziente non ha manifestato alcuna reazione avversa, ma se il medico avesse iniettato il frammento, avrebbe potuto causare una reazione allergica o un'infezione acuta/cronica della cute. Molto probabilmente correlato ad errata procedura di assemblaggio	Evento avverso mancato (correlato a procedura di assemblaggio errata)	Sconosciuto
	16	F - 52	Giordania	–	2 sett dopo ha notato gonfiore del collo diffuso e lassità della cute	Possibilmente correlato	Sconosciuto
	17	35	UE	–	Gonfiore in faccia, ma non nel collo, per 2-3 sett; in passato avuta reazione simile a un prodotto simile. Possibile utilizzo errato del prodotto	Possibilmente correlato	Iniezioni di ialuronidasi e cortisone orale - non recuperato da tutti gli eventi
	18	F	Italia	–	Brucciore all'iniezione, formazione di piccoli lividi	Possibilmente correlato	Risolto
	19	F	Regno Unito	–	Mentre veniva iniettata la 2ª metà del viso della paziente, lo stantuffo si è completamente allentato cadendo dalla siringa, la siringa è caduta dal viso della paziente lasciandola sanguinante. Difetto di qualità del prodotto associato a eventi avversi locali auto-limitanti	Possibilmente correlato	Risolto
	20	F	Italia	–	Pomfo nel sito di iniezione: l'esposizione immediatamente precedente non è stata ben tollerata	Possibilmente correlato	Sconosciuto

Continue >>>

>>> Continue

Anno	N.	Sesso – Età (anni)	Paese	Altri prodotti sospetti	Descrizione EA e medical evaluation	Valutazione della causalità	Esito
2018-2019	21	F - 47	Italia	Clorexidina	Eritema e dolore al sito di iniezione, possibilmente correlati alla clorexidina (segnalate reazioni di ipersensibilità). Come riportato nel foglio illustrativo del prodotto, la clorexidina dovrebbe essere evitata con Profhilo® a causa della possibilità di formare un precipitato	Non correlato	Steroidi topici - Risolto
2019-2020	22	F - 48	Olanda	–	Dolore e gonfiore nella parte superiore sinistra insieme a mal di denti	Probabilmente non correlato	Diclofenac per il dolore - non risolto
	23	F - 55	Svezia	–	Debolezza, febbre e vertigini; relazione temporale è l'unico collegamento e una spiegazione alternativa è più probabile (es. paziente ansiosa)	Probabilmente non correlato	Risolto
	24	F - 47	Italia	–	Importante gonfiore bilaterale nella zona mandibolare	Possibilmente correlato	Deltacortene - risolto
	25	F	Regno Unito	–	Noduli a insorgenza tardiva (2 sett) nel profondo sottocute in tutti i siti di iniezione	Possibilmente correlato	Prednisolone - sconosciuto
	26	F - 47	Norvegia	–	Intorpidimento, formicolio sul lato sinistro degli zigomi nella cute	Probabilmente non correlato	Risolto
	27	F - 45	Svezia	–	Edema malare, gonfiore sotto gli occhi	Probabilmente non correlato	Cortisone - Risolto
	28	F - 70	Svezia	–	Gonfiore delle guance	Probabilmente non correlato	Risolto
	29	F	Svezia	–	Dolore, gonfiore, calore ed eritema al sito di iniezione e sensazione di freddo	Possibilmente correlato	Risolto
	30	F	Bulgaria	–	Sentiva dolore e aveva gonfiore nel sito di iniezione dopo 3 sett	Possibilmente correlato	In risoluzione
	31	F	Svezia	–	Edema malare su entrambi i lati	Possibilmente correlato	In risoluzione
	32	F	Svezia	–	Gonfiore nell'area della sacca malare, possibilmente correlato alla procedura di iniezione	Non correlato	Cortisone and ialuronidasi - sconosciuto
	33	F	Giordania	–	Gonfiore sotto gli occhi 1 giorno dopo entrambe le iniezioni	Possibilmente correlato	Risolto
	34	F	Svezia	–	Gonfiore al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione (cute secca ed eczema atopico ma nessuna ferita)	Probabilmente correlato	Hyalase e antibiotici - non risolto
	35	F - 69	Hong Kong	CACI	Mancata efficacia	Probabilmente non correlato	Sconosciuto
	36	F - 50	Norvegia	–	Sfogo acneico cutaneo; ancora presente dopo 5 mesi; le lesioni hanno prodotto pus verde. Segnalato come incidente all'Autorità Nazionale Competente	Possibilmente correlato	Antibiotico - Risolto
	37	F - 40	Singapore	–	Orticaria sugli arti, gonfiore delle labbra, gonfiore sul dorso delle mani; più probabilmente correlato ai frutti di mare perché ha mangiato granchi pelosi per cena quella stessa sera	Probabilmente non correlato	Sconosciuto

Tabella 3 Classificazione dei potenziali eventi avversi associati con l'uso di filler contenenti HA

Fattori contribuenti all'evento avverso	Esempi	Risk management	Ref.
Correlati al paziente			
Storia del paziente, caratteristiche anatomiche	Predisposizione a reazioni allergiche; conformazione anatomica del sito di iniezione (alcune aree anatomiche, come la glabella, la base alare, il naso e la tempia sono note per essere associate a maggiori rischi di complicanze vascolari)	Accurata raccolta dell'anamnesi e esame del paziente	[25]
Correlati al prodotto			
Violazione dell'integrità della superficie cutanea	Infezioni che vanno da herpes simplex, ascesso e cellulite Fibrosi tissutale derivante da biofilm di lunga durata prodotti dai batteri	Terapia antibiotica dopo la coltura	[27]
Impurità, proprietà reologiche, processo di purificazione, contaminanti proteici, capacità di legare l'acqua	Reazioni di ipersensibilità Reazioni precoci nel sito locale, inclusi edema, dolore e gonfiore Reazioni ritardate nel sito locale, formazione di granulomi	Impacchi freddi, nessun esercizio per 24 ore laluronidasi; terapia antibiotica (claritromicina + moxifloxacina; ciprofloxacina; minociclina) e steroidi (in caso di infezione); incisione e drenaggio	[28]
Correlati alla tecnica iniettiva			
Tecnica sbagliata o mancanza di esperienza del medico Profondità, volume, velocità e precisione dell'iniezione	Sanguinamento ed ecchimosi Comparsa precoce di noduli, asimmetrie e deformità Scolorimento bluastro della cute (il cosiddetto effetto Tyndall, quando l'iniezione è troppo superficiale)	Impacchi freddi, nessun esercizio per 24 ore laluronidasi e massaggio laluronidasi e massaggio Condivisione di protocolli e tecniche di iniezione tra specialisti	[27, 29]
Iniezione intravascolare o embolizzazione involontaria, specialmente dopo l'iniezione in alcune aree anatomiche, come la glabella, la base alare, il naso e la tempia	Occlusione vascolare che porta ad esempio a necrosi cutanea o perdita della vista	Condivisione di protocolli e tecniche di iniezione tra specialisti	[25, 27, 30, 31]

In secondo luogo, una tecnica di iniezione appropriata è importante per ridurre al minimo il rischio di eventi avversi. Profhilo® deve essere iniettato nel tessuto sottocutaneo superficiale e la tecnica più utilizzata e consigliata è la tecnica *Bio Aesthetic Points* (BAP), sviluppata specificatamente da IBSA per questo prodotto [29, 33, 35-37]. La tecnica BAP, appositamente studiata per le aree malare e sub-malare, implica l'identificazione di 5 punti di iniezione su ciascun lato: questi punti rappresentano 5 aree facciali anatomicamente ricettive prive di grandi vasi e rami nervosi, il che minimizza i rischi e massimizza la diffusione del prodotto. Inoltre, l'iniezione di soli 0,2 mL di bolo in ogni punto a livello del tessuto sottocutaneo superficiale si traduce in minori punti di iniezione, minore possibilità di effetti collaterali (contusioni) e minori sedute distanziate nel tempo, e ciò consente maggiori comfort e compliance del paziente.

I principali limiti di questa analisi sono i seguenti: in primo luogo, si è basata su segnalazioni spontanee da parte dei medici ed è probabile che non tutti gli eventi avversi siano stati segnalati. In secondo luogo, è anche probabile che alcuni pazienti che manifestavano solo sintomi lievi non abbiano consultato il medico. Infine, non tutti i report hanno dettagliato la storia medica del paziente o monitorato i soggetti a lungo termine; inoltre, ci sono alcuni dati mancanti, come delineato nella **Tabella 2**. Tuttavia, a nostro avviso, queste limitazioni non hanno un impatto significativo sulle nostre conclusioni riguardanti la sicurezza di Profhilo®.

Sebbene non si possa escludere una sottostima di eventi minori, durante i primi 5 anni di commercializzazione di Profhilo® il numero complessivo di segnalazioni è stato molto basso, tanto più se si considera l'esposizione totale: 37 eventi (di cui 12 non correlati o probabilmente non correlati al prodotto) sono stati riportati nel database globale con un numero stimato di pazienti esposti di 200.508. Ciò supporta la molto buona sicurezza complessiva del prodotto.

Bibliografia

- [1] Bacos JT, Dayan SH. Superficial Dermal Fillers with Hyaluronic Acid. *Facial Plast Surg* 2019; 35:219-223.
- [2] Gutowski KA. Hyaluronic Acid Fillers: Science and Clinical Uses. *Clin Plast Surg* 2016; 43:489-496.
- [3] Pereira H, Sousa DA, Cunha A, Andrade R, Espregueira-Mendes J, Oliveira JM, Reis RL. Hyaluronic Acid. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1059:137-153.
- [4] Terranova F. *Fisiopatologia dell'idratazione cutanea, Tecniche Nuove* 2006.
- [5] Alessandrini A, Di Bartolo C, Pavesio A, Pressato D. ACP gel: a new hyaluronic acid-based injectable for facial rejuvenation. Preclinical data in a rabbit model. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118:341-346.
- [6] Longas MO, Russell CS, He XY. Evidence for structural changes in dermatan sulfate and hyaluronic acid with aging. *Carbohydr Res* 1987; 159:127-136.
- [7] Meyer LJ, Stern R. Age-dependent changes of hyaluronan in human skin. *J Invest Dermatol* 1994; 102:385-389.
- [8] Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J Drugs Dermatol* 2008; 7:s12-16.
- [9] Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Wcisto-Dziadecka DL. Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J Cosmet Dermatol* 2016; 15:520-526.
- [10] Huynh A, Priefer R. Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology. *Carbohydr Res* 2020; 489:107950.
- [11] Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol* 2008; 26:106-122.
- [12] Moreno A, Martínez A, Olmedillas S, Bello S, de Miguel F. Hyaluronic acid effect on adipose-derived stem cells. *Biological in vitro evaluation. Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2015; 59:215-221.
- [13] Tedeschi A, Lacarrubba F, Micali G. Mesotherapy with an Intradermal Hyaluronic Acid Formulation for Skin Rejuvenation: An Inpatient, Placebo-Controlled, Long-Term Trial Using High-Frequency Ultrasound. *Aesthetic Plast Surg* 2015; 39:129-133.
- [14] Tammi R, Agren UM, Tuhkanen AL, Tammi M. Hyaluronan metabolism in skin. *Prog Histochem Cytochem* 1994; 29:1-81.
- [15] Andre P. New trends in face rejuvenation by hyaluronic acid injections. *J Cosmet Dermatol* 2008; 7:251-258.
- [16] Williams S, Tamburic S, Stensvik H, Weber M. Changes in skin physiology and clinical appearance after microdroplet placement of hyaluronic acid in aging hands. *J Cosmet Dermatol* 2009; 8:216-225.
- [17] Cassuto D, Delledonne M, Zaccaria G, Illiano I, Giori AM, Bellia G. Safety Assessment of High- and Low-Molecular-Weight Hyaluronans (Profhilo®) as Derived from Worldwide Postmarketing Data. *Biomed Res Int* 2020; 2020:8159047.
- [18] (SANCO) EC. 2013. GUIDELINES ON A MEDICAL DEVICES VIGILANCE SYSTEM. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_90_listaFile_itemName_2_file.pdf, ultimo accesso: February 21, 2021.
- [19] Cassuto D, Marangoni O, De Santis G, Christensen L. Advanced laser techniques for filler-induced complications. *Dermatol Surg* 2009; 35 Suppl 2:1689-1695.
- [20] DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthet Surg J* 2013; 33:561-575.
- [21] DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet Surg J* 2014; 34:584-600.
- [22] Lafaille P, Benedetto A. Fillers: contraindications, side effects and precautions. *J Cutan Aesthet Surg* 2010; 3:16-19.
- [23] Lee JM, Kim YJ. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment. *Arch Plast Surg* 2015; 42:232-239.
- [24] Sclafani AP, Fagien S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. *Dermatol Surg* 2009; 35 Suppl 2:1672-1680.
- [25] Signorini M, Liew S, Sundaram H, De Bouille KL, Goodman GJ, Monheit G, Wu Y, Trindade de Almeida AR, Swift A, Vieira Braz A. Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers-Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137:961e-971e.
- [26] Van Dyke S, Hays GP, Caglia AE, Caglia M. Severe Acute Local Reactions to a Hyaluronic Acid-derived Dermal Filler. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3:32-35.
- [27] Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Moreno A, Ortíz-Martí F, Del Rio-Reyes R, Romero-Álvarez N, Del Cueto SR, Segurado MA, Rebenaque CV. Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. *Aesthetic Plast Surg* 2018; 42:498-510.
- [28] Humphrey S, Jones DH, Carruthers JD, Carruthers A, Belezny K, Wesley N, Black JM, Vanderveen S, Minokadeh A. Retrospective review of delayed adverse events secondary to treatment with a smooth, cohesive 20-mg/mL hyaluronic acid filler in 4500 patients. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:86-95.
- [29] Agolli E, Diffidenti B, Di Zitti N, Massidda E, Patella F, Santerini C, Beatini A, Bianchini M, Bizzarri S, Camilleri V, Gallodro A, Granata N, Laspina S, Liberti A, Lizio G, Malgioglio A, Muratov A, Ottaviani D, Otti M, Peramezza C, Parise M, Ugolini M, Varesi C, Toffanic MC, Bellia G. Hybrid cooperative complexes of high and low molecular weight hyaluronans (Profhilo®): review of the literature and presentation of the VisionHA project. *Esperienze Dermatologiche* 2018; 20:5-14.
- [30] Chauhan A, Singh S. Management of Delayed Skin Necrosis Following Hyaluronic Acid Filler Injection Using Pulsed Hyaluronidase. *J Cutan Aesthet Surg* 2019; 12:183-186.
- [31] Kapoor KM, Kapoor P, Heydenrych I, Bertossi D. Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesthetic Plast Surg* 2020; 44:929-944.
- [32] D'Agostino A, Stellavato A, Busico T, Papa A, Tirino V, Papaccio G, La Gatta A, De Rosa M, Schiraldi C. In vitro analysis of the effects on wound healing of high- and low-molecular weight chains of hyaluronan and their hybrid H-HA/L-HA complexes. *BMC Cell Biol* 2015; 16:19.
- [33] Sparavigna A, Tenconi B. Efficacy and tolerance of an injectable medical device containing stable hybrid cooperative complexes of high- and low-molecular-weight hyaluronic acid: a monocentric 16 weeks open-label evaluation. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016; 9:297-305.
- [34] Stellavato A, Corsuto L, D'Agostino A, La Gatta A, Diana P, Bernini P, De Rosa M, Schiraldi C. Hyaluronan Hybrid Cooperative Complexes as a Novel Frontier for Cellular Bioprocesses Re-Activation. *PLoS One* 2016; 11:e0163510.
- [35] Beatini A, Schiraldi C, Sparavigna A. Hyaluronic acid hybrid cooperative complexes and the BAP (Bio Aesthetic Points) technique: the new edge in biorejuvenation. *Aesthetic Medicine* 2016; 2:45-51.
- [36] Laurino C, Palmieri B, Coacci A. Efficacy, Safety, and Tolerance of a New Injection Technique for High- and Low-Molecular-Weight Hyaluronic Acid Hybrid Complexes. *Eplasty* 2015; 15:e46.
- [37] Rodríguez Abascal M, Saldaña Fernández M. Bio-remodelación facial mediante inyección intradérmica de un complejo híbrido estabilizado de ácido hialurónico de alto y bajo peso molecular: estudio prospectivo en 30 pacientes. *Eur Aesth Plast Surg J* 2015; 5:124-131.