

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 3 • Settembre 2021

RASSEGNE

La farmacogenetica delle reazioni avverse ai farmaci

Carico sedativo e anticolinergico nel paziente geriatrico

ARTICOLO ORIGINALE

**Vaccinazione contro la pertosse (DTP) in caso di donne gravide:
revisione della letteratura internazionale**

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA



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

Direttore responsabile
Paolo E. Zoncada

Segreteria di Redazione
Federica Galimberti
Elena Loggia
Via Balzaretti, 9
20133 Milano
E-mail: segreteria@sefap.it
Tel 02 5031 8259

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

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 3 • Settembre 2021

Sommario

► RASSEGNE

La farmacogenetica delle reazioni avverse ai farmaci

Sarah Cargnin, Armando Genazzani

Carico sedativo e anticolinergico nel paziente geriatrico

Valentina Gazzola, Federica Galimberti

5
14

► ARTICOLO ORIGINALE

**Vaccinazione contro la pertosse (dtp) in caso di donne gravide:
revisione della letteratura internazionale**

Paola De Compadri

25

► SELEZIONE DELLA LETTERATURA

► **Rappresentatività dei soggetti anziani nei trial clinici: barriere e soluzioni**

► **Il valore della polipillola in prevenzione cardiovascolare:
consensus panel italiano**

Elena Tragni, Manuela Casula

35

37

► ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

39

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

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

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

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

LA FARMACOGENETICA DELLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI

Pharmacogenetics of adverse drug reactions

Sarah Cargnin, Armando Genazzani

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara, Italia

Keywords

Pharmacogenetics
Pharmacogenomics
Personalized medicine
Adverse drug reaction

Abstract

Adverse drug reactions (ADRs) are a major health concern and represent an important cause of morbidity and mortality worldwide. The factors affecting the risk of ADR are multiple and include individual genetic variability. Pharmacogenetics is the study of the genetic influence on drug response and has the potential to minimize ADR risk through the a priori identification of patients who should require dose adjustments or for which some specific drugs should be avoided. Nowadays, a number of marketed products show pharmacogenetic information in drug labels that may guide drug therapy decisions in order to reduce drug toxicity.

In the present article, we provide an overview of noteworthy examples of genetic predictors of ADRs among pharmacogenes involved in drug metabolism, drug transport, drug target binding and hypersensitivity reactions. Lastly, we briefly elucidate main barriers to implementing pharmacogenetic testing in the clinical setting.

Introduzione

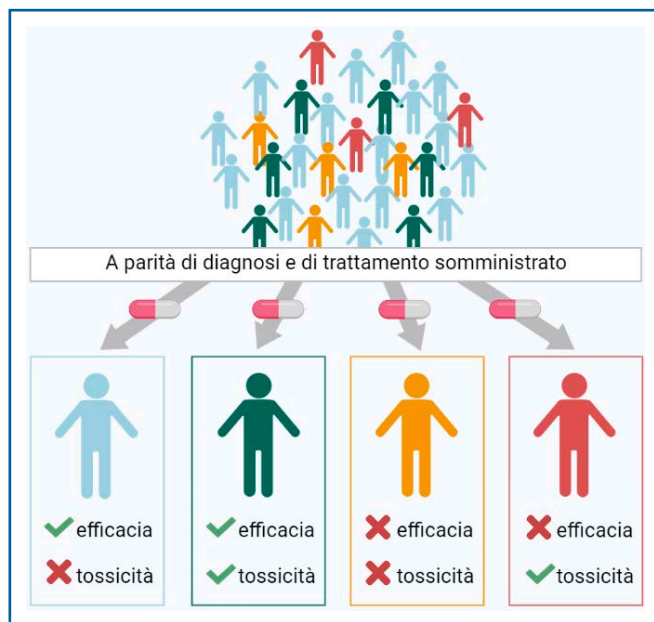
Implementare la farmacogenetica nella pratica clinica significa abbandonare il metodo "trial and error" e ottimizzare la risposta ai trattamenti farmacologici, sia in termini di efficacia terapeutica che di sicurezza.

"È più importante conoscere che tipo di persona ha una malattia, piuttosto che conoscere il tipo di malattia che ha la persona" scrisse Ippocrate, più di 2500 anni fa, nel suo Corpus Hippocraticum [1]. Egli colse per primo come un approccio di cura, per essere efficace, dovesse tenere conto della variabilità interindividuale più che delle conoscenze sulla malattia di per sé, anticipando di fatto quello che è il principio su cui si fonda oggi la cosiddetta "medicina di precisione" o "medicina personalizzata". Con tali termini si identifica, attualmente, un modello medico secondo il quale gli interventi di prevenzione, diagnosi e trattamento della malattia devono essere scelti sulla base di caratteristiche specifiche del singolo individuo, che includono il suo corredo genetico, quello biologico, nonché fattori relativi al suo stile di vita.

L'avvento della medicina personalizzata è stato il risultato di un profondo cambiamento paradigmatico nella ricerca biomedica e nella gestione clinica dei pazienti. Per decenni, il modello adottato per lo sviluppo di nuovi farmaci e la prescrizione delle terapie è stato unicamente quello del "one-size-fits-all", che prevedeva che a soggetti affetti dalla medesima malattia venisse somministrato lo stesso farmaco e al medesimo dosaggio [2]. Tuttavia, dalla letteratura e dalla pratica clinica è spesso emerso come, a parità di trattamento e di patologia, alcuni pazienti sperimentassero una ridotta, se non nulla, efficacia farmacologica e/o manifestassero reazioni avverse al farmaco (**Figura 1**) [3].

L'accumularsi di queste evidenze ha fatto sì che, gradualmente, si optasse per cercare di superare il tradizionale approccio terapeutico "generalista" al fine di adottarne uno personalizzato, capace di tenere conto della variabilità interindividuale dei pazienti e di risultare nella somministrazione del "farmaco giusto, al paziente giusto e a alla dose giusta". In tale contesto, grande attenzione è stata inizialmente volta all'identificazione di eventuali variabili cliniche del paziente, o inerenti al regime di trattamento, che fossero predittive del rischio di non beneficiare di un determinato farmaco [4]. A seguito degli enormi progressi fatti nell'ambito dello studio del genoma umano, un interesse

Figura 1 La variabilità individuale nella risposta ai farmaci in termini di efficacia e tossicità.



sempre più crescente è stato volto all'analisi di potenziali fattori genetici germinali come ulteriori determinanti della risposta ai farmaci, intesa sia in termini di efficacia clinica che di tossicità farmaco-indotta. È in questo contesto che si inserisce la farmacogenetica, una branca della farmacologia che, tramite lo studio dell'impatto di varianti genetiche sull'efficacia e tossicità dei farmaci, si pone come strumento chiave per la personalizzazione delle terapie. In linea di principio, implementare nella pratica clinica l'uso di fattori farmacogenetici significa identificare a priori chi potrebbe non beneficiare di un dato trattamento, il tutto con lo scopo di evitare il processo di "trial and error" in cui si incorre quando si inizia una nuova terapia e di ridurre, così, al minimo il rischio di inefficacia farmacologica o di insorgenza di reazioni avverse.

La reazioni avverse ai farmaci

Le reazioni avverse ai farmaci rappresentano un problema di salute pubblica a livello globale. Non solo i fattori clinici e ambientali, ma anche quelli genetici contribuiscono a determinare il rischio individuale di sviluppare ADR.

Le reazioni avverse ai farmaci (ADR, dall'inglese *adverse drug reaction*) rappresentano un problema di salute pubblica a livello globale. Le ADR sono note risultare in un significativo aumento del rischio di morbidità e mortalità nei pazienti che le sperimentano [5]. Si stima che in Europa siano circa 197.000 le morti annue dovute ad ADR [6] e che, negli Stati Uniti d'America, esse rappresentino una delle principali cause di morte nella popolazione generale [7]. Qualsiasi sia l'area terapeutica in esame, le ADR comportano un aumento significativo dei costi sostenuti dai sistemi sanitari [8], in quanto possono risultare nell'ospedalizzazione del paziente e/o nel prolungamento del suo ricovero, nell'effettuazione di esami aggiuntivi, nonché nella somministrazione di terapie per il trattamento dei sintomi e segni da esse stesse causate. Per rendere l'idea della dimensione del problema, si riporta che, in Europa, il 3,5% circa di tutti i ricoveri ospedalieri sia dovuto al manifestarsi di ADR e che, tra i pazienti già ospedalizzati per altre ragioni, il 10% circa abbia manifestato un ADR durante l'ospedalizzazione [9].

Le condizioni che possono esitare nello sviluppo delle ADR sono molteplici e includono eventuali prescrizioni inappropriate, dosaggi eccessivi del farmaco, nonché interazioni tra farmaci in regime di combinazione o politerapia. Quest'ultimo aspetto è certamente rilevante se si pensa ai trattamenti farmacologici per patologie croniche o ai pazienti anziani, nei quali almeno un soggetto su due risulta essere esposto quotidianamente a più di un farmaco [10, 11]. Essendo aumentata la longevità della popolazione, non stupisce quindi il fatto che la frequenza e la severità delle ADR siano in crescita [12]. Oltre a fattori di rischio indipendenti dal paziente per lo sviluppo di ADR, ne sono stati identificati alcuni intrinseci ad esso, che includono l'età, il sesso, lo stato nutrizionale, l'eventuale presenza di comorbidità, un'alterata funzionalità epatica o renale, nonché l'abitudine al fumo e al consumo di alcool [13]. Altrettanto importante come deter-

minante del rischio di insorgenza di ADR è risultato essere il corredo genetico individuale. È stato stimato che, nel complesso, i fattori genetici possano spiegare il 15-30% delle differenze interindividuali in termini di risposta clinica ai farmaci [13]. Ad oggi, sono oltre 100 i farmaci approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per i quali, nelle caratteristiche del prodotto, sono indicati eventuali test farmacogenetici disponibili, da effettuarsi prima o durante il trattamento [14]. Di questi test farmacogenetici, una consistente proporzione è mirata specificatamente a ridurre il rischio di sviluppare tossicità farmaco-indotte [15].

Per avere un'idea esaustiva di quali siano i diversi predittori farmacogenetici noti, si consiglia di visionare l'elenco degli stessi prodotto da *PharmGKB* [16] e dalla FDA [14], nonché di consultare le più accreditate linee guida di farmacogenetica, tra cui quelle sviluppate dal *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) [17], dal *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) [18] e dal *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety* (CPNDS) [19].

I determinanti farmacogenetici dell'insorgenza di ADR

I geni più studiati come potenziali determinanti dell'insorgenza di ADR sono generalmente coinvolti nella farmacocinetica o farmacodinamica di un dato trattamento oppure possono essere implicati nelle reazioni di ipersensibilità ai farmaci.

I principali determinanti genetici della risposta farmacologica sono localizzati nei cosiddetti "farmacogeni", ossia geni noti per essere principalmente implicati nella farmacocinetica e/o nella farmacodinamica dei farmaci. Tali geni sono estremamente polimorfici e, se volessimo classificarli in maniera macroscopica sulla base del meccanismo tramite cui contribuiscono al rischio di ADR, potremmo distinguere quelli implicati:

- nelle reazioni di fase I e II del metabolismo dei farmaci;
- nel trasporto dei farmaci;
- nel meccanismo d'azione dei trattamenti;
- nella suscettibilità alle reazioni di ipersensibilità.

Geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci

Alcune varianti genetiche possono modulare il rischio di ADR in quanto capaci di influenzare l'attività metabolica di enzimi di fase I e di fase II implicati nella biotrasformazione dei farmaci.

È da tempo noto come molti dei geni codificanti per enzimi coinvolti nelle reazioni metaboliche di fase I e di fase II presentino polimorfismi genetici capaci di alterare in maniera significativa la loro attività metabolica o espressione e, quindi, la loro capacità di biotrasformare i farmaci. Di questi geni, quelli che sicuramente hanno destato più interesse in farmacogenetica sono quelli appartenenti alla superfamiglia del citocromo (CYP) P450, di cui alcune isoforme delle famiglie CYP1, CYP2 e CYP3 svolgono un ruolo centrale nel metabolismo ossidativo dei farmaci (reazioni di fase I).

Ciò che si sa è che una o più varianti a carico di questi geni CYP possono risultare in una ridotta o aumentata attività metabolica/espressione del relativo enzima, a cui corrisponderà una minore o maggiore biotrasformazione del farmaco suo substrato. A seconda del genotipo per tali varianti, si potranno distinguere generalmente cinque diversi fenotipi, ossia metabolizzatori:

- i) "lenti", quando l'attività metabolica del loro CYP risulta ridotta o inibita del tutto;
- ii) "intermedi", se l'attività del citocromo si pone a cavallo tra quella "lenta" e quella "normale";
- iii) "normali", quando la funzionalità enzimatica del CYP risulta essere inalterata;
- iv) "rapidi", se il CYP metabolizza più velocemente rispetto a quello con fenotipo "normale" ma in maniera minore a rispetto a quello "ultraparado";
- v) "ultra-rapidi", quando l'attività enzimatica sarà maggiore rispetto a quella rapida.

Chiaramente, a seconda del diverso fenotipo metabolico, cambierà il rischio individuale di non beneficiare del trattamento, e questo a fronte del variare della quantità di farmaco attivo disponibile a parità di dose.

Per comprendere meglio quando detto, riferiamoci, ad esempio, al gene *CYP2D6*, localizzato sul cromosoma 22q13.1 e codificante per un citocromo coinvolto nel metabolismo ossidativo di circa il 25% dei farmaci in commercio. Dalla letteratura emergono oltre 140 varianti genetiche localizzate su tale CYP, una decina delle quali riportate avere un effetto sull'attività metabolica dell'enzima [20]. Sulla base del genotipo individuale per *CYP2D6*, si possono identificare metabolizzatori lenti, intermedi, normali e ultrarapidi (**Tabella 1**), tra i quali i lenti e gli ultrarapidi sono in

assoluto quelli più a rischio di sviluppare tossicità o ridotti effetti terapeutici se esposti ad un farmaco substrato di CYP2D6. Focalizzandoci sulla tossicità, se venisse somministrata la stessa dose di un farmaco inattivato da CYP2D6 sia a metabolizzatori normali che a metabolizzatori lenti, questi ultimi avrebbero un maggior rischio di sviluppare ADR rispetto ai quelli con fenotipo “normale”, in quanto la capacità metabolica del loro CYP, e quindi l’inattivazione del farmaco, risulterebbero essere inferiori rispetto a quelle degli altri soggetti. Se, invece, un profarmaco attivato da CYP2D6 venisse somministrato, sempre alla stessa dose, a metabolizzatori ultrarapidi e normali, i primi avrebbero un rischio maggiore di incorrere nello sviluppo di ADR a causa della più rapida trasformazione del farmaco nella forma attiva rispetto ai metabolizzatori “normali”. Esempificativo in tale contesto è il test genetico per *CYP2D6* negli utilizzatori di analgesici oppiacei che vengono metabolizzati da tale CYP, tra cui, ad esempio, la codeina. È noto che tale opioide risulti in ADR gravi in specifiche popolazioni, tra cui, *in primis*, i pazienti pediatrici sottoposti a tonsillectomia e/o adenoidectomia nonché i neonati allattati da donne trattate con tale farmaco [21]. È stato dimostrato che i metabolizzatori lenti manifestano una ridotta efficacia analgesica del farmaco, in quanto la biotrasformazione dello stesso a morfina, suo metabolita attivo, è molto più scarsa rispetto agli altri metabolizzatori. Al contrario, i metabolizzatori ultrarapidi sono risultati essere a maggior rischio di sviluppare tossicità da codeina, tra cui depressione respiratoria e morte. Alla luce di tale evidenza, le linee guida CPIC suggeriscono di evitare l’uso di codeina nei soggetti metabolizzatori lenti e ultrarapidi e, nel caso in cui sia necessaria l’assunzione di un oppiaceo, di non somministrare nemmeno il tramadolo, un altro substrato di CYP2D6 [22].

Tabella 1 Assegnazione dei fenotipi per CYP2D6 sulla base dei diversi genotipi. *Modificata da Crews et al., 2021 [22].*

Metabolizzatore	Esempi di diplotipi*
ultra-rapido	*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN
normale	*1/*10, *1/*41, *1/*9, *10/41x3, *1/*1, *1/*2, *2x2/*10
intermedio	*4/*10, *4/*41, *10/*10, *10/*41, *41/*41, *1/*5
lento	*3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6

* informazioni dettagliate riguardo a quali varianti definiscano i diversi alleli (*) sono consultabili online all’indirizzo <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials>.

Un altro gene CYP di grande interesse in farmacogenetica è *CYP2C9*, un gene sul cromosoma 10q23.33 che codifica per un enzima implicato nel metabolismo ossidativo di un centinaio di farmaci, tra cui fenitoina e warfarin, due molecole note per avere una stretta finestra terapeutica. I due SNP più conosciuti come capaci di impattare sull’attività metabolica dell’enzima sono rs1799853 (*CYP2C9**2) e rs1057910 (*CYP2C9**3), entrambi utilizzati negli algoritmi predittivi per l’aggiustamento dei dosaggi della fenitoina e del warfarin. Nello specifico, *CYP2C9**2 risulta in una riduzione del 30% dell’attività enzimatica di *CYP2C9* mentre *3 la riduce di circa l’80%. Sia nel caso della fenitoina che in quello del warfarin, le linee guida CPIC indicano aggiustamenti dei dosaggi in accordo con il genotipo di *CYP2C9* per evitare l’insorgenza di tossicità farmacologiche, soprattutto nei metabolizzatori lenti [23, 24]. Le raccomandazioni CPIC riguardo all’aggiustamento dei dosaggi per la fenitoina sono riassunte in **Tabella 2**. Si rimanda, invece, alle linee guida CPIC per la consultazione del complesso algoritmo che guida la modificazione dei dosaggi del warfarin sulla base dell’etnia del paziente, del fenotipo di *CYP2C9* e di altri due farmacogeni, ossia *VKORC1* e *CYP4F2* [24].

A circa 176 kb a monte di *CYP2C9* si trova il gene *CYP2C19*, implicato nel metabolismo di fase I di clopidogrel e di diversi farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale, tra cui alcuni antidepressivi triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Sono note circa 40 varianti a carico di tale gene [25], di cui solo alcune sono riconosciute dalle linee guida come chiaramente utili ai fini farmacogenetici. Nello specifico, rs4244285 (*CYP2C19**2) e rs4986893 (*CYP2C19**3) sono due varianti che, se presenti, rendono l’enzima non funzionale, mentre rs12248560 (*CYP2C19**17) è riconosciuta risultare in un’aumentata espressione del CYP. L’essere portatori di uno o più alleli per *2 e *3 conferisce al paziente il fenotipo di metabolizzatore intermedio

Tabella 2 Raccomandazioni terapeutiche proposte dalle linee guida CPIC per la somministrazione di fenitoina sulla base del fenotipo/genotipo per CYP2C9. *Modificato da Karnes et al., 2019 [23].*

Metabolizzatore	Genotipo	Implicazione	Raccomandazione terapeutica
normale	*1/*1	Metabolismo normale della fenitoina	Nessun aggiustamento terapeutico
intermedio	*1/*2	Metabolismo della fenitoina leggermente ridotto; non sembra aumentare il rischio di ADR	Nessun aggiustamento terapeutico
	oppure		
	*1/*3, *2/*2	Ridotto metabolismo della fenitoina; le aumentate concentrazioni del farmaco possono risultare in un aumento del rischio di ADR	Per la prima somministrazione, utilizzare dosaggi standard. Per le successive, ridurre di circa il 25% la dose di mantenimento. A seguire, aggiustare il dosaggio sulla base del monitoraggio terapeutico, della risposta e della tossicità
lento	*2/*3, *3/*3	Ridotto metabolismo della fenitoina; le aumentate concentrazioni del farmaco possono risultare in un aumento del rischio di ADR	Per la prima somministrazione, utilizzare dosaggi standard. Per le successive, ridurre di circa il 50% la dose di mantenimento. A seguire, aggiustare il dosaggio sulla base del monitoraggio terapeutico, della risposta e della tossicità

(*1/*2, *1/*3, *2/*17) o lento (*2/*2, *2/*3, *3/*3). Per evitare l'insorgenza di ADR cardiovascolari indotte da clopidogrel, il cui rischio è elevato per tali fenotipi, le attuali linee guida CPIC sconsigliano l'utilizzo di tale molecola suggerendo la somministrazione, in alternativa, di prasugrel o ticagrelor [26]. Per quanto riguarda, invece, gli utilizzatori di antidepressivi triciclici, sempre per ridurre il rischio di ADR, si suggerisce per i metabolizzatori intermedi una riduzione del 25% della dose standard di partenza. Per i metabolizzatori lenti si consiglia, invece, di evitare l'uso di tali farmaci a favore della somministrazione di altri antidepressivi e, se ciò non fosse possibile, di ridurre del 50% la dose da somministrare, effettuando a seguire un monitoraggio terapeutico del farmaco [27]. Una situazione analoga si verifica per i metabolizzatori lenti che stanno per assumere un SSRI, per i quali, essendo alto il rischio di tossicità, si consiglia una riduzione del 25-50% della dose raccomandata di partenza a seconda della specifica molecola che si vuole somministrare [28].

CYP2C19, *CYP2D6* e *CYP2C9* sono solo alcuni dei geni polimorfici codificanti per enzimi appartenenti alla superfamiglia dei CYP. Altri potenziali farmacogeni investigati sono stati, ad esempio, *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP3A4* e *CYP3A5*. Tuttavia, nessun farmaco autorizzato da FDA o dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) vede riportato nelle proprie "caratteristiche del prodotto" un test farmacogenetico basato tali CYP [29].

Oltre alle reazioni ossidative, nel metabolismo di fase I dei medicinali sono coinvolte anche reazioni di idrolisi e di riduzione. È nell'ambito di quest'ultima categoria di reazioni metaboliche che si colloca un gene largamente studiato in oncologia e per il quale si dispone di evidenze farmacogenetiche molto robuste, ossia il gene *DPYD*. Esso codifica per la diidropirimidina deidrogenasi, un enzima che svolge un ruolo chiave nel catabolismo delle fluoropirimidine, come 5-fluorouracile e capecitabina. L'utilizzo di questi farmaci nel trattamento di diversi tumori solidi è risultato essere associato all'insorgenza di gravi tossicità gastrointestinali ed ematologiche (31-34% dei casi), talvolta anche letali, a causa delle quali spesso si è resa necessaria una riduzione della dose o la sospensione del trattamento [30]. Responsabile di tali tossicità severe è un deficit della capacità catabolica di *DPYD*, di cui diverse varianti genetiche sembrano essere le principali responsabili. Sono decine le varianti più o meno rare identificate nel gene *DPYD*. Tra queste, l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), in linea con il parere dell'EMA *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (nota del 13/3/2020 (EMA/125891/2020)), raccomanda la genotipizzazione di tutti i pazienti candidati al trattamento con fluoropirimidine per le mutazioni c.1236G>A (c.1129-5923C>G), c.1679T>G, c.1905+1G>A e c.2846A>T [31]. Nello specifico, c.1905+1G>A risulta nella deplezione completa dell'attività enzimatica mentre le rimanenti sono risultate essere correlate a una riduzione moderata della capacità catabolica di *DPYD* [32]. Gli aggiustamenti di dosaggio sulla base del fenotipo di *DPYD* prodotte dall'AIOM sono esplicitati in **Tabella 3**.

Infine, oltre ai geni implicati nelle reazioni ossidative di fase I, sono noti anche alcuni farmacogeni aventi un ruolo chiave nelle reazioni di coniugazione di fase II. Tra questi si

Tabella 3 Raccomandazioni terapeutiche proposte dall'AIOM per la somministrazione di fluoropirimidine sulla base del fenotipo/genotipo per DPYD. *Modificato da Raccomandazioni 2019 per analisi farmacogenetiche* [31].

Genotipo DPYD		Dose di fluoropirimidine consigliata
Omozigote <i>wild-type</i>	c.1236GG	100%
	c.1679TT	
	c.1905+1GG	
	c.2846AA	
	*c.2194GG	
Eterozigote	c.1236GA	75%
	c.1679TG	50%
	c.1905+1GA	
	c.2846AT	
	*c.2194GA	85%
Omozigote mutato	c.1236AA	50%
	c.1679GG	Non somministrare fluoropirimidine
	c.1905+1AA	
	c.2846TT	
	*c.2194AA	70%

annoverano i geni *UGT1A1* (uridina glucuronosiltransferasi isoforma 1A1), *TPMT* (tiopurina metiltransferasi), *NUDT15* (*nucleoside diphosphate linked moiety X-type motif 15*) e *HNMT* (istamina N-metiltransferase). Nello specifico, il gene *UGT1A1* codifica per l'uridina glucuronosiltransferasi isoforma 1A1, l'enzima chiave del catabolismo dell'irinotecano. Poiché è stato osservato che difetti della *clearance* del farmaco risultano nell'insorgenza di gravi tossicità gastrointestinali ed ematologiche, l'AIOM raccomanda l'analisi farmacogenetica di *UGT1A1* per una variante nella regione del promotore (*UGT1A1**28, rs8175347) associata a bassa attività trascrizionale e ridotta attività enzimatica. Al fine di ridurre il rischio di insorgenza di ADR, l'AIOM consiglia la riduzione del 30% della dose di irinotecano nei soggetti omozigoti mutati per tale variante [30]. Altro esempio emblematico in tale contesto è quello dei geni *TPMT* e *NUDT15*, riconosciuti essere implicati nel metabolismo delle tiopurine [33] e noti predittori farmacogenetici della tossicità emopoietica indotta dalle stesse. Nello specifico, le linee guida CPIC suggeriscono un aggiustamento dei dosaggi delle tiopurine che varia a seconda del fatto che i soggetti siano metabolizzatori intermedi o lenti per *TPMT* e/o *NUDT15* [34]. Una rappresentazione schematica delle raccomandazioni a riguardo è fornita in **Figura 2**.

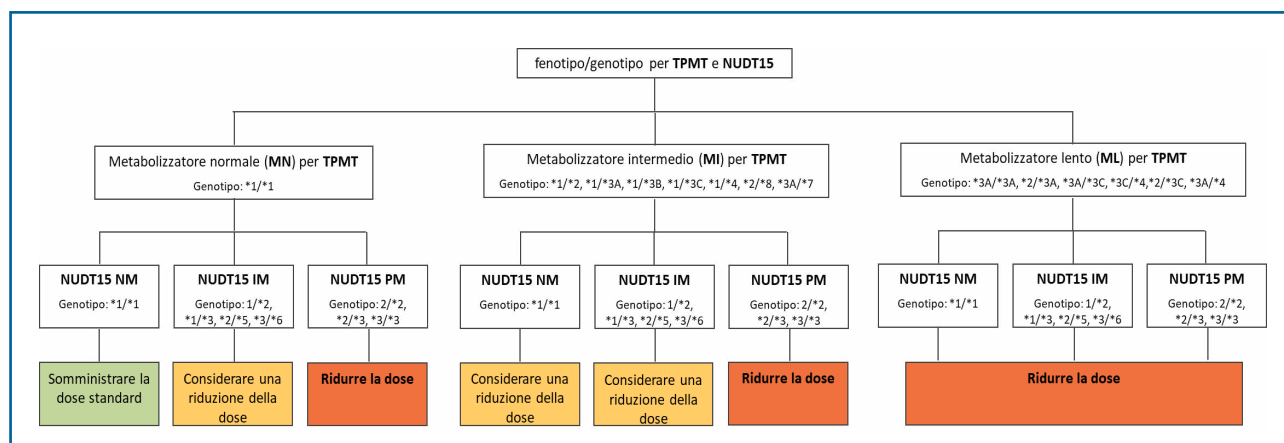


Figura 2 Raccomandazioni terapeutiche proposte dalle linee guida CPIC per la somministrazione di tiopurine sulla base del fenotipo/genotipo per *TPMT* e *NUDT15*. *Modificato da Relling et al., 2019* [34].

Geni implicati nel trasporto farmaci

Alcune varianti genetiche possono alterare la funzionalità dei trasportatori di farmaci e quindi la loro farmacocinetica, contribuendo al rischio individuale di ADR.

I trasportatori dei farmaci partecipano alla regolazione dell'assorbimento, distribuzione ed escrezione dei farmaci. Per tale ragione, il fatto che esistano varianti genetiche capaci di alterare la funzionalità/espressione di queste proteine, li rende dei farmacogeni di interesse nello studio del rischio di insorgenza di ADR. A tale proposito, diversi sforzi sono stati fatti per studiare il ruolo di alcune varianti esoniche a carico dei geni che codificano per i trasportatori di soluti (SLC) o per le glicoproteine P (ABCB1/MDR1).

Nell'ambito della famiglia dei trasportatori di soluti, *SLC01B1* emerge di per certo come uno dei farmacogeni più investigati. Esso codifica per OATP1B1, il trasportatore degli anioni organici deputato all'*uptake* da parte delle cellule epatiche di alcuni farmaci, tra cui la simvastatina. Sono diverse le varianti genetiche identificate in *SLC01B1* che sono state riportate correlare con il rischio di miopatia indotta da tale farmaco [35]. Tra queste spiccano la variante rs4149056 (521T>C), risultante in una ridotta attività della proteina e in aumentate concentrazioni plasmatiche delle statine [36], e rs2306283 (388A>G), associata, al contrario, a un aumento dell'attività del trasportatore e a una minore concentrazione plasmatica di tali farmaci [37]. Due recenti meta-analisi hanno mostrato come l'essere portatori dell'allele mutato per la variante rs4149056 (521T>C) conferisca un rischio significativamente più alto di sviluppare miopatia indotta da simvastatina rispetto ai soggetti *wild-type* [38, 39]. Sulla base delle solide evidenze di letteratura a riguardo, le attuali linee guida CPIC raccomandano che ai portatori dell'allele mutato per rs4149056 (presente negli aplotipi *5, *15, *17) venga ridotta la dose iniziale di simvastatina, oppure che si consideri la somministrazione di un'altra statina (ad es. pravastatina o rosuvastatina) [40].

Di crescente interesse in farmacogenetica, oltre ai trasportatori di soluti, sono le glicoproteine P, deputate a mediare il trasporto dei farmaci all'esterno delle cellule. Dalla letteratura, emerge come alcune varianti a carico del gene *ABCB1* (rs1128503, rs2032582 e rs1045642) siano risultate essere associate alla tossicità indotta da antidepressivi [41], antipsicotici [42] o ciclosporina (rs2229109) in pazienti sottoposti a trapianto di rene [43]. Tuttavia, nessuna di queste varianti è riconosciuta essere un robusto predittore farmacogenetico del rischio di sviluppare ADR, tanto che nessun farmaco ad oggi in commercio presenta l'indicazione di test farmacogenetici basati sul genotipo per tale gene.

Geni correlati al meccanismo d'azione dei farmaci

Sono pochi i predittori farmacogenetici di ADR implicati nella farmacodinamica dei trattamenti e la loro validità e utilità clinica deve essere ancora confermata.

Varianti localizzate su geni che codificano per target farmacologici e che sono note avere un impatto sulla loro struttura, funzionalità o espressione hanno plausibilmente il potenziale per poter essere di interesse per lo studio della farmacogenetica delle ADR. Tuttavia, è da sottolineare che, a differenza di quanto emerso per i geni implicati nella farmacocinetica, le attuali linee guida e i diversi enti regolatori non concordano all'unisono nel riconoscere un loro effettivo valore clinico come fattori genetici predittivi delle ADR (ad esempio, *COMT* e *OPRM1* per la risposta clinica agli oppiacei). I motivi sottesi a ciò possono essere molteplici e includere il fatto che i *pathway* farmacodinamici siano generalmente più complessi rispetto a quelli farmacocinetici e che la variabilità individuale in termini di metabolismo sia più marcata rispetto a quella evidenziabile, ad esempio, nel *drug target binding*.

Geni implicati nelle reazioni di ipersensibilità

Alcuni alleli dei geni HLA correlano con l'insorgenza di reazioni di ipersensibilità ad abacavir, fenitoina, carbamazepina/oxcarbazepina o allopurinolo.

Le reazioni di ipersensibilità ai farmaci, tra cui le reazioni avverse cutanee gravi come la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) e la necrolisi epidermica tossica (NET), sono ADR severe non prevedibili sulla base delle caratteristiche farmacologiche del trattamento. Per alcuni dei farmaci noti per risultare in reazioni di ipersensibilità è stata identificata la correlazione con alcune varianti dei geni *HLA*, che codificano per il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, *major histocompatibility complex*). Quest'ultimo svolge un ruolo centrale nella risposta immunitaria ed è stato ipotizzato che la presentazione del farmaco, o dei suoi metaboliti, mediata da MHC alle cellule T risulti in un'attivazione delle stesse e nell'innescare della reazione di ipersensibilità [44]. Tra i diversi alleli dei geni *HLA* che sono stati identificati come fattori predittivi dell'insorgenza di tali ADR, le linee guida CPIC suggeriscono la genotipizzazione di B*57:01 per l'iper-

sensibilità indotta da abacavir [45], B*15:02 per SSJ/NET da fenitoina [46], B*15:02 e A*31:01 per SSJ/NET da carbamazepina/oxcarbazepina [47] e B*58:01 per le ADR cutanee gravi indotte da allopurinolo [48]. In caso di positività a tali test genetici, è raccomandata la somministrazione di un farmaco alternativo.

Conclusioni

A fronte di oltre 400 farmaci per i quali *PharmGKB* identifica l'esistenza di almeno un potenziale predittore farmacogenetico della risposta clinica, solo meno del 30% circa di questi vede riconosciuta da EMA la raccomandazione dell'esecuzione del test farmacogenetico [49]. Sebbene molti di questi test siano stati validati da un punto di vista clinico e tecnico [50], continuano ad esserci numerose barriere che ostacolano l'implementazione e l'adozione di test farmacogenetici nella pratica clinica. Tra queste si annoverano:

- i. la mancanza di prove di validità/utilità clinica dei test farmacogenomici, inclusa l'assenza di algoritmi di trattamento condivisi basati su di essi;
- ii. l'esistenza di discrepanze in termini di indicazioni tra le linee guida di farmacogenetica prodotte dalle diverse organizzazioni [51];
- iii. mancanza in alcuni casi di evidenze robuste che dimostrino la *cost-effectiveness* dei test farmacogenomici;
- iv. l'assenza di un solido supporto al clinico nel momento in cui deve scegliere se sottoporre il paziente al test farmacogenetico o interpretare il risultato dello stesso [52].

Nell'ottica di una concreta implementazione nella clinica del dato farmacogenetico per prevenire le ADR, si ritiene che maggiori sforzi debbano essere fatti per superare tali limitazioni. Oltretutto, essendo noto come la risposta farmacologica sia plausibilmente determinata da fattori poligenetici e non, è auspicabile per il futuro che ci si focalizzi sullo sviluppo di modelli predittivi della risposta clinica che incorporino il dato poligenetico con altre variabili individuali, tra cui età, sesso, etnia, stato di salute ed eventuali co-trattamenti somministrati al paziente.

Bibliografia

- [1] Sykiotis GP, Kalliolias GD, Papavassiliou AG. Pharmacogenetic principles in the Hippocratic writings. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45(11): 1218-1220.
- [2] Shastri BS. Genetic diversity and new therapeutic concepts. *J Hum Genet.* 2005; 50(7): 321-328.
- [3] Abul-Husn NS, Owusu Obeng A, Sanderson SC, et al. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014; 7: 227-240.
- [4] Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet.* 2000; 356(9242): 1667-1671.
- [5] Nakamura Y. Pharmacogenomics and drug toxicity. *N Engl J Med.* 2008; 359(8): 856-858.
- [6] European Commission. Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact assessment. 2008. Disponibile all'indirizzo: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52008SC2671&from=en>. Ultimo accesso l'8 luglio 2021.
- [7] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279(15): 1200-1205.
- [8] European Commission. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. Brussels, 2008. Disponibile all'indirizzo: http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-08-782_en.htm?locale=en. Ultimo accesso l'8 luglio 2021.
- [9] Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* 2015; 38(5): 437-453.
- [10] Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 9(9): CD008165.
- [11] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.
- [12] Giardina C, Cutroneo PM, Mocciano E, et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 350.
- [13] Stankov K, Sabo A, Mikov M. Pharmacogenetic Biomarkers as Tools for Pharmacoepidemiology of Severe Adverse Drug Reactions. *Drug Development Research* 2013; 74: 1-14.
- [14] Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Disponibile al sito <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>. Ultimo accesso l'8 luglio 2021.
- [15] Mehta D, Uber R, Ingle T, et al. Study of pharmacogenomic information in FDA-approved drug labeling to facilitate application of precision medicine. *Drug Discov Today.* 2020; 25(5): 813-820.
- [16] PharmGKB. Disponibile al sito <https://www.pharmgkb.org/>. Ultimo accesso l'8 luglio 2021
- [17] CPIC Guidelines. Disponibile al sito <https://cpicpgx.org/guidelines/>. Ultimo accesso il 15/7/2021
- [18] DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group. Disponibile al sito <https://www.pharmgkb.org/page/dpwg#:~:text=The%20Dutch%20Pharmacogenetics%20Working%20Group,is%20funded%20by%20the%20KNMP>. Ultimo accesso il 15 luglio 2021

- [19] The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety. Select Publications. Disponibile al sito <https://cpnds.ubc.ca/publications/>. Ultimo accesso il 15 luglio 2021
- [20] Gene-specific Information Tables for CYP2D6. Disponibile al sito <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials>. Ultimo accesso il 15 luglio 2021
- [21] Codeine Information. Disponibile al sito <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/codeine-information>. Ultimo accesso il 15/7/2021
- [22] Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;10.1002/cpt.2149.
- [23] Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109(2):302-309. doi: 10.1002/cpt.2008. Cacabelos R, Cacabelos N, Carril JC. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019; 12(5): 407-442.
- [24] Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102(3): 397-404.
- [25] Scott SA, Sangkuhl K, Shuldiner AR, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22(2): 159-165.
- [26] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94(3): 317-323.
- [27] Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102(1): 37-44.
- [28] Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 98(2): 127-134.
- [29] Bishop JR. Pharmacogenetics. *Handb Clin Neurol.* 2018; 147: 59-73.
- [30] Kadoyama K, Miki I, Tamura T, et al. Adverse event profiles of 5-fluorouracil and capecitabine: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and reproducibility of clinical observations. *Int J Med Sci.* 2012; 9(1): 33-39.
- [31] Raccomandazioni 2019 per analisi farmacogenetiche. A cura del Gruppo di Lavoro AIOM-SIF. Disponibile al sito https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_Racc-analisi-farmacogenetiche.pdf. Ultimo accesso il 15 luglio 2021
- [32] Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(2): 210-216.
- [33] Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet.* 2016; 48(4): 367-373.
- [34] Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105(5): 1095-1105.
- [35] Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med.* 2019; 9(1): 22.
- [36] Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87(1): 130-133.
- [37] Mwinyi J, John A, Bauer S, et al. Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75(5): 415-421.
- [38] Xiang Q, Zhang XD, Mu GY, et al. Correlation between single-nucleotide polymorphisms and statin-induced myopathy: a mixed-effects model meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(4): 569-581.
- [39] Turongkaravee S, Jittikoon J, Lakkunaprasit T, et al. A systematic review and meta-analysis of genotype-based and individualized data analysis of SLC01B1 gene and statin-induced myopathy. *Pharmacogenomics J.* 2021; 21(3): 296-307.
- [40] Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96(4): 423-428.
- [41] Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 45: 183-94. Erratum in: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 47: 118-119.
- [42] Moons T, de Roo M, Claes S, Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(8): 1193-1211.
- [43] Mostafa-Hedeab G, Saber-Ayad MM, Latif IA, et al. Functional G1199A ABCB1 polymorphism may have an effect on cyclosporine blood concentration in renal transplanted patients. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(8):827-833.
- [44] Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7(4): 317-323.
- [45] Martin MA, Klein TE, Dong BJ, et al; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91(4): 734-738.
- [46] Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109(2): 302-309.
- [47] Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(4): 574-581.
- [48] Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 93(2): 153-158.
- [49] Drug Label Annotations. Disponibile al sito <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotations>. Ultimo accesso il 19 luglio 2021.
- [50] Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89(3): 464-467.
- [51] Abdullah-Koolmees H, van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VHM. Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx Guidelines. *Front Pharmacol.* 2021; 11: 595219.
- [52] Hippman C, Nislow C. Pharmacogenomic Testing: Clinical Evidence and Implementation Challenges. *J Pers Med.* 2019; 9(3): 40.

CARICO SEDATIVO E ANTICOLINERGICO NEL PAZIENTE GERIATRICO

Sedative load and anticholinergic burden in older patients

Valentina Gazzola, Federica Galimberti

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

Keywords

Sedative load
Anticholinergic burden
Adverse outcomes
Elderly

Abstract

Aging of population is leading to an increase in chronic-degenerative diseases and, consequently, to a concomitant use of several drugs in the elderly, including those not directly prescribed by practitioners and not strictly necessary. Sedative and anticholinergic drugs are among the most prescribed drugs in geriatric patients, as they are useful for treating a number of disorders that arise with age. However, assessing the risk-benefit ratio of these medicines is difficult, since they are associated with many side effects, which may worsen an already complex clinical status, typical of frail and polytreated older subjects. Specific tools have been devised to evaluate and quantify the effects of sedative load and anticholinergic burden and to predict the occurrence of important negative outcomes in geriatric patients. High scores of these scales have been associated with poorer physical functions and such clinical outcomes as cognitive impairment, falls, hospitalization and in-hospital mortality; yet, evidence from trials reported conflicting results. Therefore, further efforts are required by pharmacology researchers and physicians to guide the rational prescribing of sedative and anticholinergic drugs and to reduce related harmful side effects in older patients.

Introduzione

L'invecchiamento della popolazione sta comportando un progressivo aumento della prevalenza delle malattie cronico-degenerative ed un importante incremento delle comorbidità. Tale trend demografico ed epidemiologico ha come diretta conseguenza l'impiego contemporaneo di più farmaci prescritti dal medico, nonché l'utilizzo di più farmaci non prescritti, non tutti strettamente necessari ad una cura appropriata.

Il miglioramento delle condizioni di vita e i progressi delle scienze mediche e farmaceutiche hanno contribuito ad un incremento della longevità globale. La proporzione di individui anziani sulla popolazione totale è in costante aumento e si stima che entro il 2050 il 22% dell'intera popolazione avrà più di 60 anni di età [1]. L'invecchiamento comporta l'insorgenza di diverse condizioni morbose, spesso cronico-degenerative, che richiedono più trattamenti farmacologici per essere curate.

Quando insorge un nuovo disturbo, la prescrizione di un farmaco risulta spesso la soluzione più rapida ed efficace per cercare di trattarne al meglio la sintomatologia. È meno diffusa la consapevolezza che l'aggiunta di un nuovo farmaco possa avere un connotato negativo e talvolta diventare pericolosa, se non addirittura fatale, per un anziano fragile [2]. Viene spesso trascurato il fatto che le evidenze disponibili sul profilo rischio-beneficio di ciascun farmaco prescritto derivino da studi condotti in popolazioni ideali, più giovani e non in condizioni di multimorbidità [3]. La situazione, come accennato, diventa più critica se il paziente in questione è in età geriatrica: a causa dell'indebolimento fisico e delle funzioni fisiologiche, il carico di più farmaci, anche di diverse classi terapeutiche, può aumentare in modo significativo il rischio di farmaci potenzialmente inappropriati (*Potentially Inappropriate Medication*, PIM) e di gravi reazioni avverse.

Uso di farmaci ad attività sedativa e anticolinergica negli anziani

Le persone anziane possono avere diversi motivi di preoccupazione. Tali motivi possono riguardare la percezione dei cambiamenti fisici che provocano insicurezza o la sensazione di isolamento sociale, oppure il timore dell'insorgenza di malattie gravi o invalidanti;

Corrispondenza: Federica Galimberti, 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: federica.galimberti@unimi.it

I farmaci aventi proprietà sedative e anticolinergiche sono tra i più comunemente prescritti ai pazienti geriatrici, perché utili al trattamento di condizioni morbose, che generalmente insorgono con l'avanzare dell'età. Tuttavia, è difficile valutare il rapporto tra i rischi e i benefici di questi farmaci, in quanto sono associati a numerosi effetti indesiderati, che possono peggiorare il quadro clinico di pazienti anziani fragili e politrattati.

a lungo andare, questi sintomi possono essere causa di tensione o stati d'ansia [4]. Pertanto, nella maggior parte degli individui anziani, diventa necessario indurre uno stato di sedazione per alleviare gli stati di iperemotività, somministrando farmaci ansiolitici e, qualora gli episodi di ansia influiscano negativamente sulla qualità del sonno (già di per sé in diminuzione con l'avanzare dell'età), ricorrere a farmaci ipnotico-sedativi [5]. La sedazione si riferisce alla diminuzione dell'elaborazione psicomotoria e alle sensazioni soggettive di dormiveglia e sonnolenza ed è mediata da molteplici meccanismi farmacologici nel sistema nervoso centrale, che coinvolgono la regolazione di diversi sistemi recettoriali. I farmaci ansiolitici maggiormente utilizzati in terapia sono le benzodiazepine, agonisti del recettore GABA-A dell'acido γ -amminobutirrico; la loro azione si esplica mediante l'aumento della frequenza di apertura del canale del Cl^- e conseguente ritardo dell'insorgenza del nuovo potenziale d'azione, andando ad incrementare la neurotrasmissione GABAergica. Le benzodiazepine rientrano nella classe dei sedativi primari, cioè prescritti intenzionalmente per la sedazione. Tuttavia, anche molti farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, che spesso si ritrovano nelle politerapie dei pazienti geriatrici, possono indurre effetti sedativi, non ricercati, ma secondari al meccanismo d'azione principale. Tra questi, alcuni farmaci antistaminici, antagonisti del recettore H_1 dell'istamina, che trovano impiego nel trattamento delle allergie, possono causare sedazione come effetto indesiderato principale, in quanto antagonizzano gli effetti prodotti dall'istamina sul ciclo sonno-veglia; gli analgesici oppioidi che, seppur prescritti per il trattamento del dolore severo, possono causare sedazione proprio per la loro affinità al recettore μ -oppioidi; gli antipsicotici, le cui proprietà sedative sono attribuite, maggiormente, all'azione antagonista verso il recettore α_1 -adrenegico e, parzialmente, all'antagonismo per il recettore H_1 -istaminico; alcuni antidepressivi se utilizzati a lungo termine (per esempio gli antidepressivi triciclici, nei quali la sedazione si associa principalmente alla loro attività antagonista sui recettori H_1 dell'istamina, sebbene un antagonismo sui recettori α_1 -noradrenergici e colinergici muscarinici siano fattori contribuenti) [6]. Nei pazienti politrattati può capitare che due o più farmaci appartenenti a queste diverse classi farmacologiche vengano assunti in contemporanea, provocando così una sommatoria di effetti sedativi, che, nel soggetto anziano fragile, possono scatenare gravi stati confusionali, peggioramenti cognitivi, talvolta irreversibili, ed instabilità motorie [1]. In alcuni regimi terapeutici complessi, soprattutto in ospedale, può insorgere una combinazione di effetti sedativi, anche a causa del passaggio di cura tra più operatori sanitari che prescrivono diverse terapie, spesso disabilitanti per la persona [7].

Un'altra classe ampiamente utilizzata dai pazienti in età geriatrica è quella dei farmaci ad attività anticolinergica. Si tratta di più di 600 molecole, segnalate come aventi attività anticolinergica [8] e indicate per una varietà di condizioni morbose che insorgono con l'avanzare dell'età: sono compresi broncodilatatori come l'ipratropio bromuro, che trova impiego nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva, molecole che contrastano i sintomi extrapiramidali caratteristici del morbo di Parkinson, come la benztropina, e altre utili per il trattamento dell'incontinenza urinaria, tra cui l'ossibutinina. Inoltre, possono essere prescritti medicinali che possiedono effetti anticolinergici indesiderati, ad esempio alcuni antistaminici di prima generazione, antidepressivi triciclici e antipsicotici, che vengono utilizzati per trattare patologie croniche e che possono contribuire a determinare un carico anticolinergico eccessivo [1].

I farmaci anticolinergici mediano i loro effetti principalmente attraverso l'antagonismo dei recettori muscarinici. Pertanto, il termine più appropriato per questa classe di farmaci dovrebbe essere "antagonisti dei recettori muscarinici", ma la letteratura presenta principalmente il termine "farmaci anticolinergici" [9] o "farmaci con attività anticolinergica". Nel dettaglio, esistono cinque sottotipi di recettori muscarinici metabotropici (M1-M5). I sottotipi M1, M3 e M5 attivano la via della fosfolipasi C, che stimola la mobilitazione del Ca^{2+} intracellulare, e una conseguente risposta stimolatoria. Viceversa, i sottotipi M2 e M4 modulano negativamente l'attività dell'adenilato ciclasi, riducendo la produzione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) e dando origine a una risposta inibitoria [10].

La maggior parte dei farmaci anticolinergici non sono selettivi per il legame ai recettori e l'efficacia di alcuni di questi farmaci deriva da un equilibrio di azioni antagoniste su due

o più sottotipi del recettore [11]. D'altra parte, il blocco dei siti dei recettori nicotinici attribuito a questi farmaci è trascurabile [12].

Gli effetti avversi anticolinergici possono essere classificati in effetti avversi periferici e centrali [13]. Gli effetti periferici sono determinati dal blocco dei recettori muscarinici, che mediano la contrazione muscolare e le secrezioni ghiandolari (**Figura 1**) [14]. Quelli centrali, invece, sono determinati dalla distribuzione dei farmaci nel cervello (a sua volta determinata dalla capacità di attraversamento della barriera emato-encefalica) e le loro affinità di legame competitivo ai recettori muscarinici cerebrali (**Figura 2**) [15].

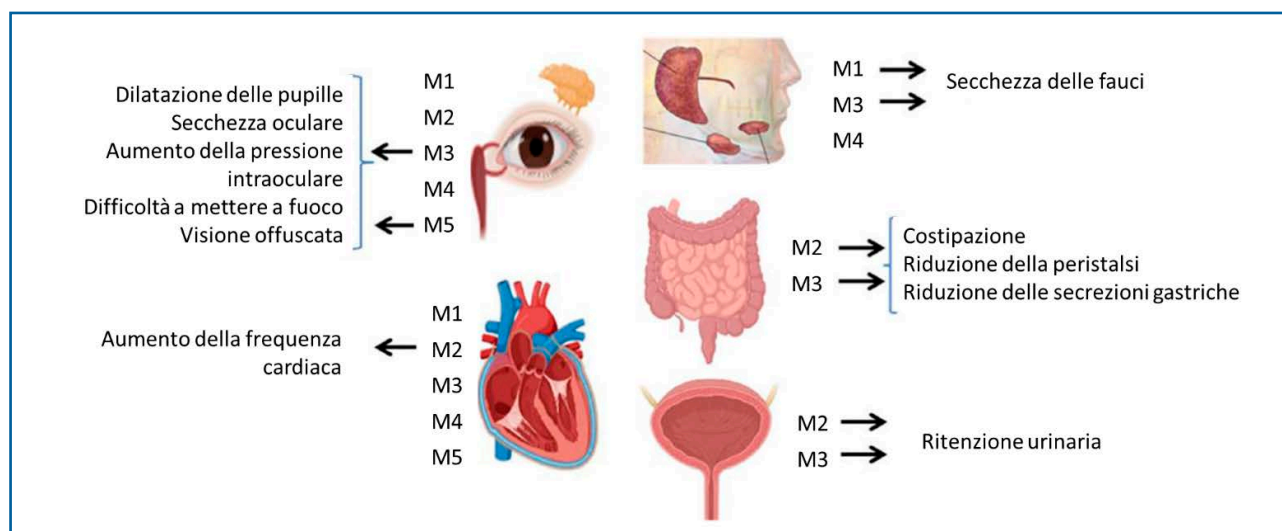


Figura 1 Effetti avversi anticolinergici a livello periferico. *Modificata da Lavrador, 2021* [10].

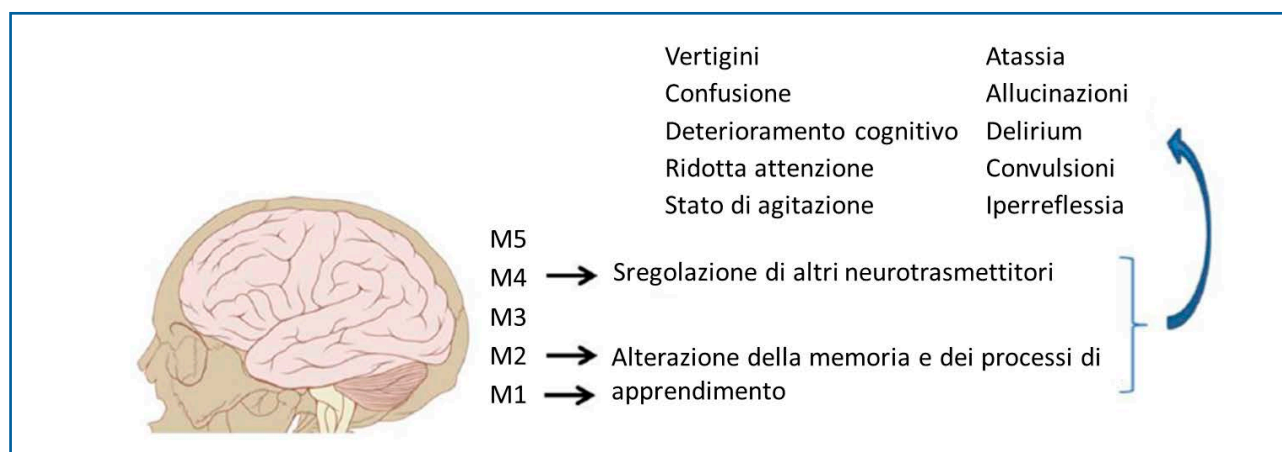


Figura 2 Effetti avversi anticolinergici a livello centrale. *Modificata da Lavrador, 2021* [10].

I pazienti anziani sono particolarmente vulnerabili agli effetti avversi neuropsichiatrici prodotti dalla maggior parte dei farmaci ad azione anticolinergica, a causa di cambiamenti psicologici tipici del processo di invecchiamento. Tali cambiamenti hanno un impatto sui meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici che, in associazione con altri fattori legati all'età stessa (ad esempio, polifarmacia, interazioni farmacologiche, caratteristiche individuali, ecc.), favoriscono gli effetti avversi anticolinergici [9].

Una maggiore permeabilità della barriera emato-encefalica è un cambiamento fisiologico legato all'età. I meccanismi coinvolti in questa maggiore permeabilità includono il restringimento epiteliale, l'apertura di giunzioni strette e la dilatazione dei vasi sanguigni, che consentono alle particelle più grandi e alle molecole polarizzate di attraversare

la barriera del sistema nervoso centrale (SNC) [15, 16]. Inoltre, possono aumentare la permeabilità della barriera anche l'insorgenza di determinate condizioni cliniche, che sono altamente prevalenti negli anziani, come le malattie neurodegenerative e il diabete [15, 17], o l'uso di alcuni farmaci come lansoprazolo, omeprazolo, loperamide, simvastatina, clonidina o metildopa [11]. Anche la funzione della glicoproteina P cerebrale diminuisce con l'invecchiamento. Di conseguenza, le persone anziane che utilizzano farmaci ad attività anticolinergica che sono substrati di questa proteina di efflusso (es. trospio cloruro e darifenacina) sono a maggior rischio di avere tossicità anticolinergica centrale [11, 12, 14]. L'invecchiamento è anche accompagnato da una maggiore sensibilità farmacodinamica al blocco del recettore muscarinico del SNC risultante da una riduzione delle riserve colinergiche nel cervello che invecchia e da un cambiamento strutturale nei siti di legame muscarinici che ha un impatto sull'affinità di legame dell'acetilcolina [9, 15]. È stata anche descritta una riduzione dell'attività della colina acetiltransferasi presinaptica, che riduce i livelli di acetilcolina nel SNC, così come una minore densità di recettori muscarinici [15]. Infine, i pazienti affetti da malattia di Alzheimer sono più vulnerabili agli effetti anticolinergici centrali, a causa di una alterazione della neurotrasmissione colinergica, un decremento del numero di neuroni colinergici, una disfunzione del recettore dell'acetilcolina e una disregolazione del segnale, nonché una barriera emato-encefalica compromessa che favorisce la penetrazione dei farmaci nel SNC [9, 11, 12, 18]. Pertanto, occorre considerare attentamente la situazione clinica del paziente anziano, soprattutto se fragile, prima di procedere alla prescrizione di ulteriori farmaci ad attività sedativa o anticolinergica, e valutare attentamente il potenziale effetto cumulativo dannoso di queste molecole. Inoltre, è necessario un processo di ricognizione terapeutica nelle transizioni di cura ospedale-territorio e viceversa per evitare prescrizioni inappropriate e un eccessivo carico farmacologico.

Metodi di misurazione del carico sedativo

Sebbene quantificare l'effetto cumulativo che deriva dall'assunzione di più farmaci con proprietà sedative risulti complesso in quanto la sedazione può insorgere come conseguenza di diversi meccanismi farmacologici, esistono alcuni modelli di riferimento utili per la misurazione del carico sedativo [19].

Il *Sedative Load Model* (SLM), un modello pubblicato nel 2003 e basato sui farmaci disponibili in Finlandia dal 1998 al 2001, ha fornito una classificazione delle molecole ad attività sedativa in quattro gruppi, considerando la classe farmacologica di appartenenza [20]. A ciascun gruppo corrisponde un punteggio numerico (**Tabella 1**). Il carico sedativo totale è calcolato sommando i punteggi dei diversi farmaci assunti; valori ≥ 3 determinano un carico sedativo elevato.

Tabella 1 Classificazione dei farmaci e relativo punteggio secondo il SLM [20].

Classificazione dei farmaci	Punteggio
1. Farmaci sedativi primari: antipsicotici tradizionali, ansiolitici, ipnotico-sedativi e antidepressivi triciclici	2
2. Farmaci che inducono sedazione come principale effetto collaterale: antiemetici, antispasmodici, FANS, antiepilettici, anticolinergici ad uso respiratorio e oftalmico, anti-Parkinson, analgesici oppioidi	1
3. Farmaci che possono indurre sedazione come potenziale effetto indesiderato: inibitori di pompa protonica, diuretici, β -bloccanti, ACE-inibitori, statine e fibrati, antineoplastici, antistaminici, ormoni e altri	0
4. Farmaci che non presentano effetti sedativi	0

È disponibile un ulteriore modello che approfondisce la relazione tra farmaci attivi sul SNC e i diversi effetti avversi osservati: si tratta del *Central Nervous System Drug Model* [19]. In questo strumento sono inclusi farmaci agonisti del recettore degli oppioidi, agonisti del recettore delle benzodiazepine, antidepressivi e antipsicotici. Viene stimato attraverso la somma delle dosi giornaliere standard (*Standard Daily Dose*, SDD) dei singoli farmaci con azione sul SNC. La SDD di ciascun farmaco, a sua volta, viene ottenuta dividendo la dose giornaliera (D) per la minima dose efficace (*Minimum Effective Dose*, MED) raccomandata per giorno per i pazienti anziani. Il dosaggio giornaliero standardizzato è stato definito operativamente in base alla distribuzione dei dati e alla rilevanza clinica in tre categorie: dose bassa ($<1,0$ SDD), dose media ($1,0 \leq \text{SDD} \leq 3,0$) e dose alta

(>3,0 SDD). A differenza di altri metodi, questa misurazione tiene conto del dosaggio minimo efficace in terapia che varia a seconda delle caratteristiche individuali del soggetto. Bisogna infatti considerare che le dosi di medicinali prescritti nell'anziano possono variare anche di molto rispetto a quelle prescritte ai giovani-adulti [19].

Metodi di misurazione del carico anticolinergico

Il carico anticolinergico è definito come l'effetto cumulativo dell'uso di uno o più farmaci con attività anticolinergica [14]. Tutt'oggi non esiste un accordo su come misurare tale effetto [21].

I metodi più importanti per quantificare l'attività anticolinergica includono:

- misurazione dell'affinità dei farmaci per i recettori muscarinici, come valutata da studi *in vitro* attraverso la costante di dissociazione dell'equilibrio [9];
- determinazione dell'attività anticolinergica sierica (*Serum Anticholinergic Activity*, SAA), misurata mediante dosaggio dei radiorecettori [22];
- *imaging* cerebrale dei recettori muscarinici utilizzando un antagonista del recettore muscarinico ad alta affinità durante la tomografia a emissione di fotone singolo [9];
- strumenti con punteggi pretabulati.

Attualmente lo strumento standard utilizzato per la quantificazione dell'attività anticolinergica è la determinazione di SAA, rilevata mediante esami svolti sul siero del paziente. Nel dettaglio, Tune e colleghi, all'inizio degli anni '80, hanno sviluppato un *assay* basato su radiorecettori per quantificare il carico anticolinergico complessivo di un individuo originato dall'effetto cumulativo dei farmaci utilizzati, dei loro metaboliti e di altri fattori endogeni sconosciuti [22]. Il saggio biologico consiste nel valutare il legame competitivo di un composto a forte azione antimuscarinica e il siero di un paziente trattato con farmaci anticolinergici [12]. Il radioligando ^3H -QNB (quinuclidinil benzilato, reso radioattivo dal tritio) è stato selezionato per la sua elevata e specifica affinità per tutti i sottotipi di recettori muscarinici (M1-M5). I farmaci anticolinergici inibiscono competitivamente il legame del ^3H -QNB ai recettori muscarinici ottenuti da un omogenato di proencefalo di ratto. La rimozione del ^3H -QNB legato viene utilizzato per quantificare la SAA. L'atropina viene invece utilizzata per sviluppare le curve standard. I risultati di SAA sono espressi in picomoli di equivalenti di atropina per millilitro (pmol/mL) e variano dal limite più basso rilevabile di 0,25 pmol/mL a 25,0 pmol/mL [12, 14]. In uno studio, Chew e colleghi hanno riportato come fino al 90% di anziani non ospedalizzati abbia livelli di SAA rilevabili [23]. SAA è comunemente accettata come biomarcatore per il deterioramento cognitivo e funzionale nelle persone anziane [24]; tuttavia, la sua validità come biomarcatore è controversa. In effetti, SAA riflette l'attività dei composti anticolinergici circolanti periferici, ma non nel SNC poiché i livelli periferici potrebbero non essere correlati con i livelli ottenuti nel cervello [14, 15, 24].

I limiti del metodo SAA e i tentativi di migliorare la stratificazione del rischio anticolinergico hanno stimolato lo sviluppo di un approccio diverso per valutare il carico anticolinergico, attraverso l'utilizzo di scale e indici. Questi strumenti mirano a fornire ai medici una guida pratica per identificare i farmaci con attività anticolinergica, quantificarne il carico e anticipare gli effetti avversi anticolinergici [14, 25]. In generale, le scale per il carico anticolinergico classificano i farmaci in 3/5 livelli di classificazione, che vanno da nessuna attività anticolinergica (punteggio assegnato = 0) ad attività anticolinergica elevata (punteggi assegnati = 3, 4 o 5). Il carico anticolinergico totale per ogni individuo viene calcolato sommando i punteggi assegnati a ciascun farmaco assunto [24, 25].

Di seguito si riportano due esempi.

- La *Anticholinergic Drug Scale* (ADS) [26] è stata sviluppata nel 2006 e comprende un totale di 117 farmaci classificati in quattro livelli:
 - 0 = nessun effetto anticolinergico,
 - 1 = effetto anticolinergico potenziale, evidenziato dagli studi di legame farmacorecettore,
 - 2 = eventi avversi notati solo a dosaggi elevati,
 - 3 = marcato effetto anticolinergico.
- L'*Anticholinergic Cognitive Burden scale* (ACB) [27] è stata sviluppata nel 2008 sulla base di un *consensus* tra esperti, in seguito a una revisione completa della letteratura sui farmaci anticolinergici e il rischio di delirio, declino cognitivo e demenza.

La scala finale è stata aggiornata nel 2012 e comprende un totale di 99 farmaci. A ciascun farmaco assunto dal paziente viene attribuito un punteggio variabile tra:

0 = nessun effetto anticolinergico,

1 = possibili effetti anticolinergici ma nessuna evidenza di effetti cognitivi, rilevati dalla SAA,

2/3 = effetti anticolinergici accertati e impatto cognitivo clinicamente rilevante.

In entrambi i casi, il carico anticolinergico complessivo per un individuo deriva dalla somma dei punteggi dei singoli farmaci assunti. Particolare attenzione si dovrebbe porre alle terapie che forniscono un punteggio globale superiore a 3, per i potenziali rischi sulle funzioni cognitive del paziente.

Il Drug Burden Index

Come illustrato in precedenza, sono diversi i metodi di misurazione utilizzati per valutare l'esposizione ad un carico sedativo o anticolinergico. Tuttavia, è importante considerare anche la possibile assunzione contemporanea di due molecole aventi proprietà sedative e anticolinergiche che diventa molto probabile nei pazienti geriatrici esposti a politerapia [1]. A tal proposito, il *Drug Burden Index* (DBI) è un importante strumento di valutazione del rischio farmacologico che permette di misurare gli effetti cumulativi di farmaci sedativi e anticolinergici sulla salute dei soggetti anziani, in particolare sulle loro funzionalità fisiche e cognitive [28]. Nella pratica clinica, il DBI è stato proposto come guida nelle decisioni prescrittive dei medici, suggerendone l'implementazione nei software di prescrizione, per informare i medici prescrittori circa i probabili rischi di un'esposizione eccessiva e potenzialmente dannosa del paziente anziano a farmaci sedativi e/o anticolinergici [1]. I ricercatori hanno ipotizzato che l'effetto cumulativo di sedativi e anticolinergici sia lineare e che pertanto possa essere utilizzato un semplice modello additivo per calcolare il carico di questi farmaci. Il calcolo del DBI viene effettuato matematicamente come sommatoria (Σ) della dose giornaliera di farmaco sedativo o anticolinergico assunto (D) in rapporto alla somma tra la stessa quantità assunta (D) e la dose giornaliera raccomandata (δ , ottenuta in base alla dose giornaliera definita [*Defined Daily Dose*, DDD] dell'OMS, che rappresenta la dose media giornaliera di mantenimento per un farmaco utilizzato per la sua principale indicazione negli adulti) [29]:

$$DBI = \Sigma D/(D+\delta)$$

Correlazione tra indici ed esiti clinici

In alcuni studi, punteggi elevati nelle scale di misurazione del carico sedativo e/o colinergico sono stati associati a una peggiore funzione fisica nelle persone anziane e hanno dimostrato di poter predire esiti avversi quali durata della degenza prolungata, mortalità intraospedaliera, esiti secondari nei pazienti anziani ospedalizzati fragili, con malattie acute. Tuttavia, le evidenze rimangono controverse.

Molti indicatori del carico sedativo e anticolinergico, e in particolare il DBI, sono stati utilizzati per individuare eventuali associazioni tra le assunzioni di farmaci sedativi e/o anticolinergici e alcuni eventi avversi, tra cui condizioni di deterioramento funzionale e/o cognitivo, ed episodi di cadute e fragilità, che possono influire negativamente sulla vita dei pazienti anziani.

Lo studio *Geriatric Multidisciplinary Strategy* (GeMS), condotto a Kuopio, una città della Finlandia dell'est, si è proposto di valutare la correlazione tra il DBI e alcuni esiti funzionali in 700 pazienti di età ≥ 75 anni, residenti presso il proprio domicilio [30]. L'esposizione ai farmaci con proprietà anticolinergiche/sedative è stata identificata nel 37% dei partecipanti: il 24% aveva un DBI compreso tra 0 e 1 e il 13% aveva un DBI ≥ 1 . Complessivamente, lo stato funzionale è stato valutato utilizzando due strumenti:

- la scala IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*), relativa alle capacità di svolgere attività pratiche nella quotidianità, è costruita su 8 parametri ai quali viene dato un punteggio di 0 o 1, per un massimo di 8 punti totali;
- l'indice di Barthel, composto da 10 *item* che prevedono le comuni attività di vita quotidiana, ad ognuno dei quali è attribuito un punteggio (massimo 100); la somma indica il grado di autonomia del paziente nello svolgimento di tali attività.

In entrambi i test, punteggi elevati corrispondono a migliori prestazioni fisiche. Come illustrato in **Figura 3**, dalle misurazioni effettuate, i punteggi IADL e Barthel erano significativamente più bassi tra i partecipanti con DBI ≥ 1 rispetto ai partecipanti non esposti ai farmaci anticolinergici/sedativi e ai partecipanti con DBI compreso tra 0 e 1.

Particolare attenzione meritano anche gli effetti a carico delle funzionalità cognitive dell'anziano provocati da un eccessivo carico sedativo e/o anticolinergico.

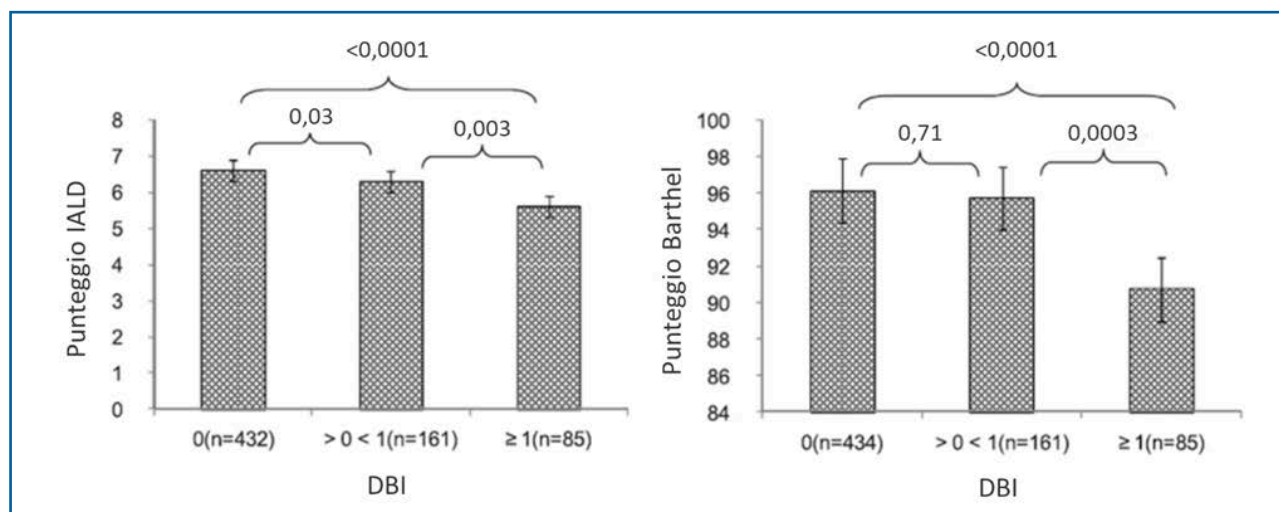


Figura 3 Rappresentazione grafica della correlazione tra DBI e punteggi IADL e Barthel. *Modificata da Gnjidic, 2012 [30].*

Lo studio longitudinale australiano CHAMP (*Concord Health in Ageing Men Project*), condotto in una popolazione di uomini con una età media di 77 anni e residenti nella città di Sydney, ha valutato l'associazione tra il carico da farmaci sedativi e anticolinergici e il deterioramento cognitivo a lungo termine, raccogliendo dati dalle visite mediche territoriali [31]. Sono stati utilizzati il DBI, per la misurazione del carico sedativo e anticolinergico, e il MMSE (*Mini-Mental State Examination*), come test di misurazione delle funzionalità cognitive di ciascun soggetto, che prevede un punteggio totale variabile da 0 a 30. Complessivamente, circa il 30% dei soggetti è risultato consumatore di farmaci sedativi e/o anticolinergici al baseline, dopo 2 e dopo 5 anni di follow-up; i farmaci DBI più diffusi al basale erano tiotropio, prazosina e amitriptilina. Inoltre, è emerso che ad elevati valori di DBI erano associati più bassi punteggi MMSE. Nonostante ciò, non è stata registrata un'accelerazione del declino cognitivo nel tempo con l'esposizione a farmaci anticolinergici/sedativi. Tuttavia, rimane discutibile la significatività clinica dell'impatto dei farmaci sedativi e anticolinergici sui profili MMSE-tempo.

Uno studio caso-controllo, condotto utilizzando una banca dati della medicina generale del Regno Unito, ha invece permesso di stimare l'associazione tra livello e durata di esposizione ad alcune classi di farmaci anticolinergici e l'incidenza di demenza a lungo termine [32]. Sono stati selezionati pazienti con nuove diagnosi di demenza ("casi", n=40.770), di età compresa tra i 65 e i 99 anni (età media 83 anni), in prevalenza donne (63%). Le loro prescrizioni di farmaci anticolinergici dei 4-20 anni precedenti sono state comparate con quelle di pazienti non affetti da demenza ("controlli", n=283.933), utilizzando la scala ACB (*Anticholinergic Cognitive Burden*) come strumento di misura. Durante il periodo di studio, il 35% dei casi e il 30% dei controlli avevano ricevuto almeno un farmaco anticolinergico con punteggio ACB di 3 (effetto anticolinergico elevato). La **Tabella 3** mostra la probabilità di occorrenza di episodi di demenza fino a 20 anni, in relazione agli anticolinergici assunti, suddivisi per classi farmacologiche. È stata osservata un'associazione significativa tra occorrenza di demenza e le prescrizioni di farmaci aventi punteggio ACB di 3 appartenenti alle seguenti classi: antidepressivi (*Odds Ratio* [OR] 1,11; IC 95% 1,08-1,14), antiParkinson (OR 1,29; 1,11-1,50) e farmaci agenti sull'apparato urinario (OR 1,18; 1,13-1,23). Le prescrizioni di farmaci con un punteggio ACB di 2 erano relativamente rare; la maggior parte delle associazioni sono risultate non significative (probabilmente per le scarse numerosità). I farmaci con un punteggio ACB uguale a 1 hanno mostrato associazioni positive con un aumentato rischio di demenza per quanto riguarda la classe degli antidepressivi (OR 1,25; 1,20-1,30) e degli antipsicotici (OR 1,04; 1,01-1,07). Alla luce di questi risultati, i clinici dovrebbero prestare molta attenzione all'uso di farmaci anticolinergici nei pazienti anziani e dovrebbero considerare il rischio di effetti cognitivi a lungo termine, oltre agli effetti a breve termine, associati a specifiche classi di farmaci.

Tabella 3 Rischio di demenza alla fine dell'esposizione in relazione ai farmaci anticolinergici assunti, suddivisi per punteggio ACB e classe farmacologica [32].

Classe farmacologica	N° di casi (%)	N° di controlli (%)	OR (IC 95%)
Punteggio ACB = 1			
Analgesici	58,6	55,7	1,02 (0,99-1,04)
Antidepressivi	14,6	10,1	1,25 (1,20-1,30)
Antipsicotici	19,7	17,6	1,04 (1,01-1,07)
App. cardiovascolare	68,5	67,6	0,98 (0,95-1,01)
App. gastrointestinale	26,6	25,3	0,96 (0,93-0,99)
App. respiratorio	23,0	22,1	0,99 (0,97-1,02)
Altri	28,3	27,2	0,95 (0,92-0,98)
Punteggio ACB = 2			
Analgesici	0,9	0,8	1,03 (0,92-1,16)
Antipsicotici	0,1	0,0	1,35 (0,82-2,23)
Antiparkinson	0,1	0,0	1,32 (0,96-1,82)
App. respiratorio	0,0	0,0	0,83 (0,51-1,36)
Altri	2,4	1,9	1,09 (1,01-1,17)
Punteggio ACB = 3			
Antidepressivi	21,6	17,9	1,11 (1,08-1,14)
Antipsicotici	2,5	1,8	1,07 (1,00-1,16)
App. gastrointestinale	4,5	4,2	0,94 (0,89-0,99)
AntiParkinson	0,7	0,3	1,29 (1,11-1,50)
App. respiratorio	9,8	8,9	1,03 (1,00-1,07)
App. urinario	8,0	5,9	1,18 (1,13-1,23)
Altri	0,7	0,6	0,99 (0,87-1,13)

Gli effetti cognitivi in relazione al carico anticolinergico nella popolazione anziana fragile sono stati anche oggetto di un trial randomizzato controllato, condotto in 22 case di cura norvegesi [33]. Sono stati reclutati i residenti a lungo termine aventi un punteggio ADS (*Anticholinergic Drug Scale*) elevato (≥ 3) ed è stato messo in atto un intervento (*medication review* da parte del farmacista per ridurre il carico anticolinergico), al fine di indagare se un ridotto ADS score fosse associato ad un miglioramento delle funzioni cognitive. Complessivamente, 87 partecipanti sono stati randomizzati: avevano un'età media di 85 anni e usavano in media 9 farmaci, con un punteggio ADS mediano di 4. Dopo l'intervento il punteggio ADS è stato significativamente ridotto di 2 unità ($p < 0,0001$) nel gruppo di intervento. Purtroppo, questo non ha portato a significativi miglioramenti delle funzioni cognitive o dei sintomi anticolinergici periferici (es, produzione di saliva) rispetto al gruppo di controllo.

Uno studio condotto negli Stati Uniti si è invece proposto di indagare l'impatto del carico anticolinergico e sedativo su una serie di esiti clinici in pazienti anziane [34]. Nel dettaglio, tale studio ha coinvolto 932 donne con disabilità moderate, aventi 65 o più anni di età (età media 78 anni) e residenti al proprio domicilio. Tra queste partecipanti, il 17% assumeva farmaci anticolinergici e il 15,7% farmaci sedativi e la maggior parte riportava comorbidità; le patologie più diffuse erano artrite (79%), ipertensione (49,4%), disturbi respiratori (28,4%), e ischemie cardiache (25%). Dalle analisi, il carico dovuto ai farmaci anticolinergici era significativamente associato a disturbi dell'equilibrio (OR 4,9; IC 95% 2,0-12,0), difficoltà nella mobilità (OR 3,2; 1,5-6,9), lentezza nell'alzarsi dalle sedie (OR 4,2; 2,0-8,7) e difficoltà nello svolgere le attività quotidiane (ADL, *activities of daily living*) (OR 3,4; 1,7-6,9) (**Figura 4a**). Inoltre, nelle pazienti che assumevano anticolinergici è stata registrata un'associazione debole, ma statisticamente significativa ($p < 0,05$), tra il carico anticolinergico e le difficoltà funzionali degli arti superiori e dello stato mentale (misurato attraverso il MMSE). Anche il carico di farmaci sedativi ha influenzato negativamente sulla salute delle donne esaminate, nonostante fosse associato solo a problemi di mobilità (OR 2,4; 1,1-5,3; $p < 0,05$) e di forza nella presa (OR 3,3; 1,5-7,3;

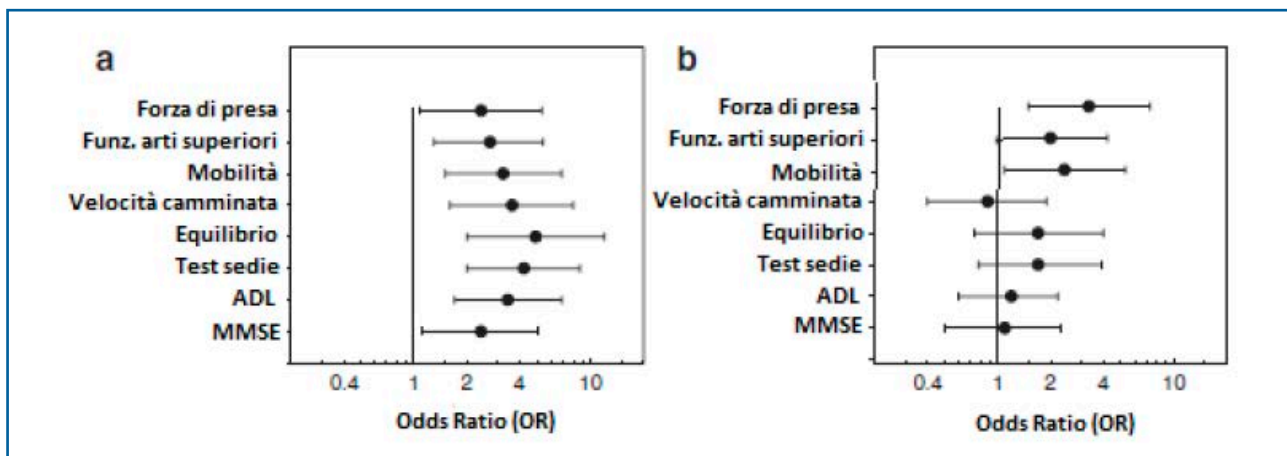


Figura 4 Odds Ratio per le associazioni di prestazioni fisiche e mentali con il carico di farmaci anticolinergici (a) e di farmaci sedativi (b). Modificata da Cao, 2008 [34].

$p < 0,001$) (**Figura 4b**). In accordo con la maggior parte degli studi osservazionali effettuati, questi dati confermano che l'esposizione di pazienti anziani, specialmente se vulnerabili, a queste classi farmacologiche può avere un forte impatto sulle funzionalità dell'organismo e che l'utilizzo di questi farmaci dovrebbe essere evitato in assenza di chiare indicazioni cliniche.

Altri studi hanno dimostrato come l'assunzione di farmaci sedativi e anticolinergici possa causare problemi di mobilità e aumentare il rischio di cadute nelle persone anziane. Ad elevati punteggi DBI possono infatti corrispondere instabilità fisiche che si manifestano tramite episodi di cadute, fragilità, ospedalizzazioni, maggior numero di visite di controllo e aumentato tasso di mortalità.

In particolare, in uno studio di coorte che ha compreso 71.856 partecipanti neozelandesi di età media pari a 82,7 anni, di cui il 61% erano donne, punteggi DBI > 3 erano associati a un rischio di cadute aumentato del 41% rispetto alle persone non esposte a farmaci sedativi e anticolinergici, cioè con DBI pari a 0 ($p < 0,001$) [35]. Complessivamente, è stata rilevata una correlazione tra l'incremento del punteggio DBI e l'aumento degli episodi di cadute: tra i soggetti che hanno ottenuto un punteggio DBI > 3 , una maggior percentuale (16,8%) ha riportato di avere avuto 2 o più episodi di cadute nei 30 giorni precedenti, rispetto ai soggetti con punteggi DBI inferiori (DBI=0: 9,8%; $0 \leq \text{DBI} \leq 1$: 12,0%; $1 < \text{DBI} \leq 3$: 14,2%).

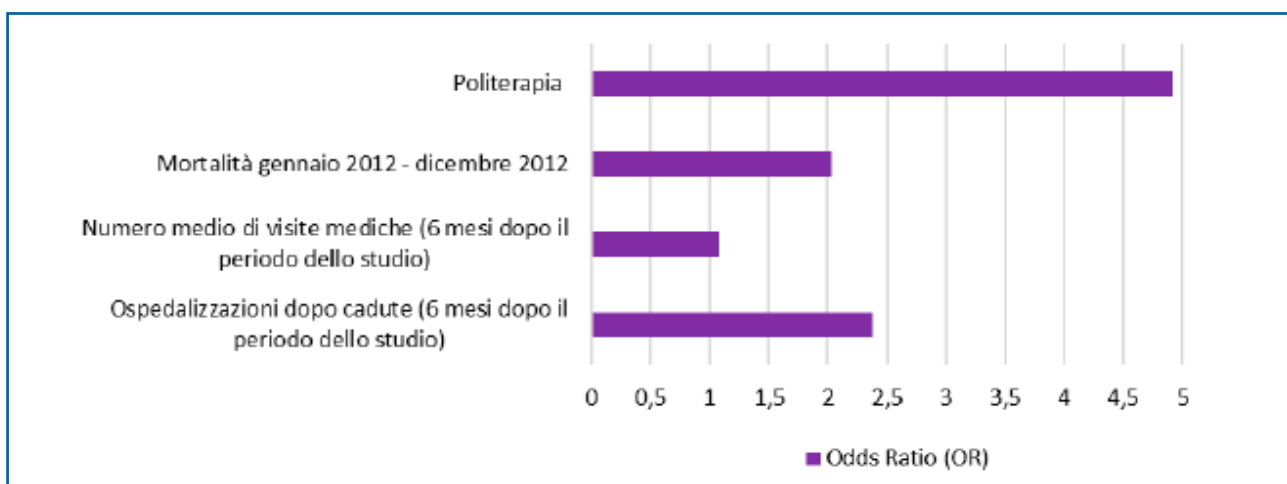


Figura 5 Odds Ratio per l'associazione tra DBI ed esiti clinici (ospedalizzazioni dopo cadute, frequenza di visite mediche, mortalità per tutte le cause e politerapia). Modificata da Nishtala, 2014 [36].

Un altro studio condotto nella popolazione neozelandese di età superiore ai 65 anni (età media 74,7 anni), si è posto l'obiettivo di esaminare l'impatto del punteggio DBI sulle ospedalizzazioni dovute a cadute, sulla frequenza di visite mediche e sulla mortalità per tutte le cause [36]. I dati dei partecipanti sono stati estratti dalle banche dati delle farmacie, includendo le persone che hanno ricevuto almeno una prescrizione farmacologica. Su 537.387 pazienti, il 45,1% erano uomini e il numero medio di medicinali assunti era di 5,6 per ogni individuo. Globalmente, il 43,2% dei partecipanti aveva un carico farmacologico sedativo e/o anticolinergico elevato. Gli individui in politerapia avevano una maggiore probabilità di esposizione a DBI (OR 4,92; 4,86-4,98) rispetto ai soggetti senza politerapia. Inoltre, un punteggio DBI >0 era correlato a un aumento delle ospedalizzazioni dovute a cadute (OR 2,38; 2,26-2,51), della frequenza di visite mediche (OR 1,08; 1,08-1,09) e della mortalità (OR 2,03; 1,97-2,09) (**Figura 5**).

Lo studio KORA-FF4 condotto ad Augusta, in Germania, ha riportato dati che evidenziano un'associazione tra carico sedativo e anticolinergico e problemi di vertigini, capogiri e problemi di equilibrio (VDB, *Vertigo, Dizziness e Balance problems*) come effetti primari, e cadute come effetti secondari [37]. Sono stati inclusi 883 partecipanti, di 65 o più anni di età (età media 73,8 anni), in prevalenza uomini (52,6%), che sono stati sottoposti a interviste telefoniche o di persona per indagare il loro stato di salute, l'esposizione ai farmaci coinvolti nel calcolo del DBI e gli eventi avversi correlati. Un punteggio DBI >0 era presente nel 18,9% dei partecipanti; la sua prevalenza era maggiore negli uomini e aumentava con l'età (65-69 anni: 13,0%, 70-74 anni: 16,5%, 75-79 anni: 23,0%, ≥80 anni: 26,3%). Il 29,1% dei soggetti considerati aveva riportato episodi di VDB nei 12 mesi precedenti l'intervista; tra questi, il carico anticolinergico/sedativo (DBI >0) è risultato più alto rispetto ai soggetti senza VDB (27,6% contro 15,3%; $p < 0,001$). L'analisi di regressione logistica multivariata ha infine mostrato come il carico anticolinergico/sedativo sia associato in maniera indipendente e significativa con VDB (OR aggiustato 1,73; 1,16-2,56). Tuttavia, non è emersa nessuna associazione significativa con il rischio di cadute (OR aggiustato 0,80; 0,48-1,30). Comunque, poiché i VDB sono tra i principali motivi di cadute nel soggetto anziano, è raccomandabile l'inclusione del calcolo del carico anticolinergico/sedativo come prassi di routine nella pratica clinica ambulatoriale.

Conclusioni

Molti studi in letteratura suggeriscono che nel soggetto anziano il carico sedativo e anticolinergico, misurati attraverso scale e indici, sono associati a esiti clinici negativi, come deterioramento cognitivo e funzionale, cadute, ospedalizzazione e mortalità.

Tuttavia, queste evidenze sono ancora inconcludenti, soprattutto alla luce delle molte limitazioni che contraddistinguono questi strumenti: nessuno di essi potrebbe essere universalmente utilizzato (a causa di limitazioni nell'applicazione in contesti geografici e assistenziali diversi da quelli in cui sono stati generati), molti di essi non tengono conto della dose del farmaco, tutti considerano modelli lineari per gli effetti cumulativi (limitazione cumulativa), quasi tutti ignorano i parametri farmacologici caratteristici dei diversi recettori muscarinici, la distribuzione di questi recettori nel corpo umano e le caratteristiche di fragilità e suscettibilità dei pazienti.

Per aumentare la capacità di previsione di tali strumenti sarebbe necessaria una stretta collaborazione tra i ricercatori di farmacologia meccanicistica e clinica, con lo scopo ultimo di guidare i medici ad aumentare la sicurezza del paziente anziano, riducendo gli esiti negativi causati dagli effetti avversi da farmaci sedativi e anticolinergici.

Bibliografia

- [1] Kouladjian L, Gnjdjic D, Chen TF, Mangoni AA, Hilmer SN. Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1503-1515.
- [2] Cutroneo PM, Caputi AP. Farmacocinetica e farmacodinamica nell'anziano. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2014; 6(3): 17-23.
- [3] Giustini S, Thiry S. Medicina Generale, multimorbidità e politerapia nei pazienti anziani. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)*. Dicembre 2012; n. 6.
- [4] Flint AJ. Generalised anxiety disorder in elderly patients: epidemiology, diagnosis and treatment options. *Drugs Aging* 2005; 22(2): 101-114.
- [5] Vampini C, Bellantuono C. Anxiety in the elderly. Clinical and pharmacotherapeutic aspects. *Journal of Psychopathology* 2000; Vol 6, issue 2.
- [6] Bourin M, Briley M. Sedation, an unpleasant, undesirable and potentially dangerous side-effect of many psychotropic drugs. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19(2): 135-139.

- [7] Linjakumpu TA, Hartikainen SA, Klaukka TJ, Koponen HJ, Hakko HH, Viilo KM, Haapea M, Kivelä SL, Isoaho RE. Sedative drug use in the home-dwelling elderly. *Ann Pharmacother* 2004; 38(12): 2017-2022.
- [8] Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10(5): 342-344.
- [9] de Leon J. Paying attention to pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms to progress in the area of anticholinergic use in geriatric patients. *Curr Drug Metab* 2011; 12(7): 635-646.
- [10] Lavrador M, Castel-Branco MM, Cabral AC, Veríssimo MT, Figueiredo IV, Fernandez-Llamos F. Association between anticholinergic burden and anticholinergic adverse outcomes in the elderly: Pharmacological basis of their predictive value for adverse outcomes. *Pharmacol Res* 2021; 163: 105306.
- [11] López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front Neurosci* 2019; 13: 1309.
- [12] Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. Association between prescribing of antimuscarinic drugs and antimuscarinic adverse effects in older people. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010; 3(4): 441-452.
- [13] Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E, Cherubini A, Landi F. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28(1): 25-35.
- [14] Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(6): 753-768.
- [15] Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 114(2): 151-159.
- [16] Abdel-Rahman A, Shetty AK, Abou-Donia MB. Disruption of the blood-brain barrier and neuronal cell death in cingulate cortex, dentate gyrus, thalamus, and hypothalamus in a rat model of Gulf-War syndrome. *Neurobiol Dis* 2002; 10(3): 306-326.
- [17] Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, Kay G, Laties A, Nathanson NM, Pasricha PJ, Wein AJ. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006; 148(5): 565-578.
- [18] Mehta DC, Short JL, Hilmer SN, Nicolazzo JA. Drug access to the central nervous system in Alzheimer's disease: preclinical and clinical insights. *Pharm Res* 2015; 32(3): 819-839.
- [19] Taipale HT, Hartikainen S, Bell JS. A comparison of four methods to quantify the cumulative effect of taking multiple drugs with sedative properties. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8(5): 460-471.
- [20] Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T et al. A model to classify the sedative load of drugs. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2003; 18: 542-544.
- [21] Salahudeen MS, Nishtala PS. Examination and Estimation of Anticholinergic Burden: Current Trends and Implications for Future Research. *Drugs Aging* 2016; 33(5): 305-313.
- [22] Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37(3): 293-297.
- [23] Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, Kirshner MA, Sorisio DA, Bies RR, Gharabawi G. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(7): 1333-1341.
- [24] Salahudeen MS, Chyou TY, Nishtala PS. Serum Anticholinergic Activity and Cognitive and Functional Adverse Outcomes in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151084.
- [25] Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM. Different methods, different results-how do available methods link a patient's anticholinergic load with adverse outcomes? *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(11): 1299-1314.
- [26] Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Association with Serum Anticholinergic Activity. *Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 46: 1481-1486.
- [27] Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Ageing Sci Ment Health Stud* 2008; 4(3): 311.
- [28] Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, Harris TB, Hanlon JT, Rubin SM, Shorr RI, Bauer DC, Abernethy DR. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007; 167(8): 781-787.
- [29] Hilmer SN, Gnjdjic D, Abernethy DR, et al. Drug Burden Index for international assessment of the functional burden of medications in older people. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 791-792.
- [30] Gnjdjic D, Bell SJ, Hilmer SN, Lönnroos E, Sulkava R, Hartikainen S. Drug Burden Index associated with function in community-dwelling older people in Finland: A cross-sectional study. *Annals of Medicine* 2012; 44(5): 458-467.
- [31] Jansen KM, Gnjdjic D, Hilmer SN, Ilomäki J, Le Couteur DG, Blyth FM, Handelsman DJ, Naganathan V, Waite LM, Cumming RG, Bell JS. Drug Burden Index and change in cognition over time in community-dwelling older men: the CHAMP study. *Ann Med* 2017; 49(2): 157-164.
- [32] Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, Myint PK, Grossi CM, Mattishent K, Bennett K, Campbell NL, Boustani M, Robinson L, Brayne C, Matthews FE, Savva GM. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* 2018; 361: k1315.
- [33] Kersten H, Molden E, Tolo IK, Skovlund E, Engedal K, Wyller TB. Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(3): 271-8.
- [34] Cao Y-J, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Physical and Cognitive Performance and Burden of Anticholinergics, Sedatives, and ACE Inhibitors in Older Women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3): 422-429.
- [35] Jamieson HA, Nishtala PS, Scrase R, Deely JM, Abey-Nesbit R, Connolly MJ, Hilmer SN, Abernethy DR, Schluter PJ. Drug Burden and its Association with Falls Among Older Adults in New Zealand: A National Population Cross-Sectional Study. *Drugs Aging* 2018; 35(1): 73-81.
- [36] Nishtala PS, Narayan SW, Wang T, Hilmer SN. Associations of drug burden index with falls, general practitioner visits, and mortality in older people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23(7): 753-758.
- [37] Phillips A, Heier M, Strobl R, Linkohr B, Holle R, Peters A, Grill E. Exposure to anticholinergic and sedative medications using the Drug Burden Index and its association with vertigo, dizziness and balance problems in older people - Results from the KORA-FF4 Study. *Exp Gerontol* 2019; 124: 110644.

VACCINAZIONE CONTRO LA PERTOSSE (DTP) IN CASO DI DONNE GRAVIDE: REVISIONE DELLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

Vaccination against pertussis (Tdap) in case of pregnant women: review of the international literature

Paola De Compadri

Centro di Economia Sanitaria (CESAV), Bergamo

Keywords

Pertussis
Pregnancy
Vaccination
Tdap
Costs

Abstract

Background Most cases of pertussis (and associated deaths) occurred in children of less than four months. Women vaccination against pertussis (tetanus, diphtheria, and pertussis: Tdap) during pregnancy represents a way to protect newborns, which are too young for a vaccine administration. At the moment, a vaccination specific for pregnant women is not available. Nevertheless, the Italian Health Minister suggests the administration of Tdap vaccine at the 8th/9th month of the pregnancy period.

Methods In order to collect scientific evidence about efficacy and safety of Tdap vaccination, we searched and analyzed Clinical Trials (CTs) on this topic that were published during the period 2014-2019. Similarly, we performed a search of Full Economic Evaluations (FEEs) in an international database for the period 2013-2018, with the aim to assess whether the benefits gained by the vaccination could justify the costs.

Results In most of the 7 CTs analyzed, vaccination efficacy was measured in terms of Geometric Mean Concentrations (GMCs). CTs were different, particularly in terms of comparator, and comparisons were difficult. According to study results, GMCs were lower in pregnant women compared to non-pregnant, and higher in newborns; vaccine resulted well tolerated with just few non serious adverse events. All the vaccinated pregnant women which were included in the studies had children in good health. The 7 FEEs included in the review presented various and sometimes contradictory results: the English FEE showed a very positive result in favor of the vaccination (£ 16.856 /QALY); however, this FEE was performed during a period with a high incidence of the pertussis.

Conclusions It's important to increase the compliance of pregnant women to this vaccination. The economic burden becomes less important when it is possible to save the life of newborns; yet, ethical and political issues exist.

Introduzione

La pertosse è una patologia respiratoria di origine batterica molto infettiva: a livello globale sono riportati annualmente (dato 2018) [1] circa 151.000 casi di pertosse, mentre gli esiti mortali della pertosse riguardano soprattutto i lattanti in circa 1 caso su 100-200 casi [2]. La vaccinazione contro la pertosse durante la gravidanza rappresenta una misura di protezione dei bambini appena nati (troppo giovani per essere vaccinati). In alcuni paesi è stato riscontrato un incremento dei casi di pertosse già nel corso del 2011, forse legato al non raggiungimento del livello ottimale di copertura vaccinale [3]; in particolare, il tasso di incidenza nei bambini con meno di un anno è risultato elevato (141/100.000 casi, dato 2013); la maggior parte dei casi (decessi inclusi) si è verificata in bambini di età minore di quattro mesi (non vaccinati) [4]. La vaccinazione contro la pertosse durante la gravidanza è attualmente raccomandata in alcuni paesi includenti: Regno Unito, Belgio, Nuova Zelanda, Australia, Brasile, Argentina, Messico, Israele, oltre all'Italia [5].

Corrispondenza: Paola De Compadri. Centro di Economia Sanitaria (CESAV), IMN, Villa Camozzi, Via GB Camozzi, 3, Ranica, Bergamo. pdecompadri@gmail.com

In questo periodo storico caratterizzato dalla presenza di una pandemia, riteniamo sia utile citare la possibilità che il vaccino anti-pertosse permetta di ottenere un certo livello di *cross protection* nei confronti del virus SARS CoV2 causa della pandemia da Covid19 [6]. Un vaccino che tuteli solo contro la pertosse è inesistente singolarmente, perciò deve essere analizzato come vaccino che protegga anche nei confronti di altre patologie: trivalente (anti-tetanica, anti-difterica, anti-pertussica, DTP), quadrivalente (quando associato anche all'anti-polio), ora anche esavalente. La vaccinazione DTP non è di recente introduzione sul mercato, perciò non è in fase di ulteriore sperimentazione (salvo per questo *target*); attualmente, non ci sono vaccinazioni specifiche per donne gravide. Recentemente, è stato proposto a livello EU un progetto di ricerca inerente la prevenzione delle patologie infettive (inserito nell'ambito del *work programme 2018-2020 "Health, demographic change and well-being"*) [7]; tale progetto ha presentato come obiettivo principale la prevenzione primaria e la ricerca di vaccini innovativi con particolare riferimento allo sviluppo di nuovi approcci nei confronti della prevenzione: potrebbe essere utile stratificare gli individui in base a loro specifiche caratteristiche e stabilire misure di prevenzione mirate. Evidenze epidemiologiche suggeriscono che questa vaccinazione alle madri durante la gravidanza riduce drasticamente l'incidenza della patologia nei bambini [3]; conseguentemente, il Ministero della Salute italiano è pervenuto alla conclusione di consigliare la somministrazione della vaccinazione DTP all'8°-9° mese di gravidanza. Evidenze scientifiche hanno infatti dimostrato che un'efficace trasmissione di anticorpi materni al bambino avvenga soprattutto dopo la 32ª settimana di gestazione (ottavo mese) [5]. Tale vaccinazione in gravidanza riduce il rischio di specifiche-infezioni nella madre e nel bambino nei primi mesi di vita, inoltre trattandosi di soggetti ad elevato rischio è fruibile gratuitamente.

Il principale obiettivo di questa Revisione della Letteratura è stato la verifica di studi significativi (in primo luogo dal punto di vista clinico e successivamente da quello economico) i cui risultati permettano di sostenere la somministrazione del vaccino DTP durante il delicato periodo di gestazione del neonato. Da alcuni anni, questa vaccinazione viene promossa a favore delle donne in stato di gravidanza, conseguentemente è sembrato opportuno cercare di fare chiarezza soprattutto in termini di efficacia e sicurezza della medesima per questo *target*. Inoltre, i risultati scientifici suggeriscono che l'immunità *cross* reattiva ottenuta a seguito dei vaccini DTP può, in qualche misura, proteggere i bambini dal SARS CoV2 e parzialmente proteggere anche la popolazione generale [6]. La vaccinazione DTP durante la gravidanza permette così alle donne madri di trasmettere ai neonati una certa immunità al COVID 19, ottenuta grazie alla reazione incrociata.

In ultima analisi, il nostro lavoro ha incluso:

1. l'osservazione dei risultati provenienti da Clinical Trial (CT) mirati ad indagare l'efficacia e la sicurezza della vaccinazione studiata ed altri "studi clinici" tendenti a valutare l'efficacia di campagne promozionali (in termini di *compliance*) a favore di questo vaccino;
2. la disamina delle "valutazioni economiche complete" (VEC) esistenti a livello internazionale;
3. la realizzazione di "stime di costo" imputabili a questa specifica vaccinazione (per questo *target*) a livello nazionale.

Metodi

Revisione sistematica della letteratura

I dati sono stati ricavati dagli articoli trovati nel data-base PubMed, pubblicati nel periodo 2014-2019: è stata effettuata una prima ricerca, nel database citato, inerente la vaccinazione anti-pertussica usando le seguenti parole chiave: "pregnancy" AND "pertussis" AND "vaccine" AND "clinical trial". Gli studi clinici sono stati distinti in relazione agli obiettivi del lavoro, ovvero la ricerca del profilo di efficacia e sicurezza del vaccino o l'analisi dell'efficacia di campagne promozionali e formative a favore di donne gravide che dovessero eventualmente decidere se ricevere o non il vaccino stesso. Tutti gli studi clinici sono reperibili in base ad un "CT Identification Number" nell'American Clinical Trial Data Base (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>) tranne uno (Barug D, 2019, Olanda, reperibile nel data base dei CT EU: Eudra).

Successivamente, sono state inserite nel data-base PubMed le parole chiave: "pre-

gnancy" AND "pertussis" AND "vaccine" AND "cost"; sono stati selezionati soltanto gli articoli in lingua inglese che avessero realizzato una VEC. Sono stati eliminati dall'analisi le revisioni della letteratura, gli editoriali, i rapporti, i risultati di simposi e convegni, gli studi epidemiologici. Data l'impossibilità di effettuare confronti a livello internazionale, i dati relativi ai rapporti costo/efficacia sono stati mantenuti nella valuta riportata dagli articoli.

Stima dei costi a livello nazionale

Per quanto concerne la stima approssimativa dei costi diretti a livello nazionale sono stati utilizzati i dati ISTAT relativi alla popolazione neonatale, mentre i costi unitari del vaccino sono stati trovati nel data-base ARCA Lombardia (ora ARIA: Azienda Regionale Innovazione e Acquisti); la stima è stata effettuata ipotizzando diversi livelli di copertura vaccinale e un costo medio totale che ha incluso soltanto il costo del vaccino e una approssimazione del costo di somministrazione (non sono stati inclusi i costi indiretti, i costi del trasporto e/o i costi intangibili). Il costo medio definito in relazione ad un livello di copertura medio è stato rapportato alla spesa totale per vaccini in Italia, al fine di valutarne il suo impatto.

Risultati

Considerazioni generali relative ai CT

Il primo approccio di ricerca (**Figura 1**) ha prodotto 7 studi che sono stati analizzati e sommariamente presentati in **Tabella 1**. È stato necessario distinguere gli studi scelti in due categorie:

- CT (5 studi) che hanno valutato efficacia e sicurezza del vaccino rispetto al *target*: madri in gravidanza o dopo il parto (48 ore dopo il parto: caso *cocooning*; e neonati) [8-12];
- studi che hanno analizzato il livello di formazione delle madri in merito alla vaccinazione (2 studi) e la conseguente predisposizione a ricevere il vaccino (*compliance*) [8, 9];
- questi studi clinici (inseriti per completezza dell'analisi) hanno valutato l'efficacia di attività promozionali tendenti ad implementare le conoscenze del *target* al fine di influenzare attitudini, credo e comportamenti di donne gravide in merito alla vaccinazione pre-parto.

Figura 1 Flow Chart relativo alla scelta dei Clinical Trial.

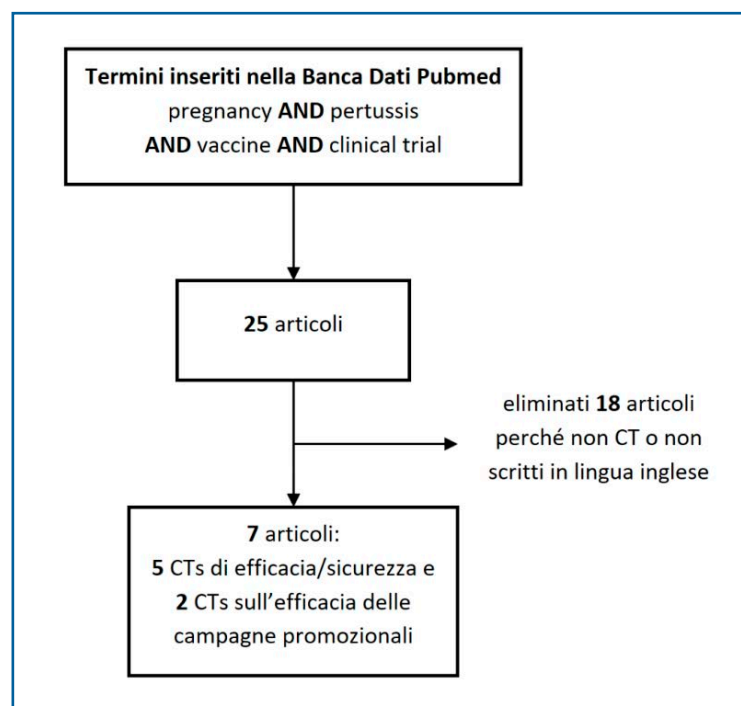


Tabella 1 Caratteristiche dei Clinical Trial inclusi.

	EFFICACIA E SICUREZZA DEL VACCINO					PREDISPOSIZIONE A RICEVERE IL VACCINO (COMPLIANCE)	
	Barug D. 2019, Netherland DTP	Fortner KB 2018, US DTP	Munoz FM 2014, US DTP	Halperin SA 2018, Canada DTP	Perez VZJ, 2017, Messico DTP	Chamberlain AT, 2015, US, DTP	Kriss JL, 2017, US DTP
Disegno studio	randomizzato, controllato, in parallelo, open label, mascherato	studio di coorte, prospettico	trial clinico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	trial clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, multicentrico	trial clinico, randomizzato, in doppio cieco, controllato	trial clinico, randomizzato a cluster, controllato	trial clinico, randomizzato, controllato
Confronto	vaccino DTP pre-parto vs post-parto (48 ore dopo)	vaccino DTP in donne gravide vs donne non gravide	vaccino DTP pre-parto vs placebo vs vaccino DTP in donne non gravide	vaccino DTP vs Td in donne gravide	vaccino DTP pre-parto vs placebo	attività di promozione del vaccino contro influenza e DTP (pre- e post-parto) vs nessuna attività di promozione del vaccino, a donne gravide	formazione su vaccinazione pre-parto tramite video o e-Book, vs non formazione, in donne gravide afro-americane
Orizzonte temporale	da gennaio 2014 a marzo 2016	da agosto 2014 a dicembre 2017	dal 2008 al 2012	da marzo 2012 ad aprile 2014	da settembre 2011 ad aprile 2014	2012-2013	2013
Campione (n° pazienti)	N=118 donne gravide: 58 gruppo intervento 60 gruppo controllo; vaccinati anche padri 48 ore dopo il parto delle madri (<i>cocooning</i>)	N=599: 374 donne gravide (20-34 settimane); 225 donne non gravide;	N=80: 48 donne sane in gravidanza (32 con vaccino DTP ante-parto, 15 con placebo) 32 donne non gravide	N=273 donne gravide: 135 vaccinate con DTP 138 vaccinate con Td	N=171 donne gravide (arruolate 204): 90 gruppo sperimentale 81 gruppo controllo	N=325 donne gravide: 164 gruppo di intervento (<i>promotion</i>) 161 gruppo di controllo (<i>non promotion</i>)	N=106 donne afro-americane gravide: 33 gruppo video 33 gruppo e-Book 40 gruppo controllo (<i>non promotion</i>)
Caratteristiche pazienti	donne sane, gravide, 18-40 anni di età (media 32,2 anni), con basso rischio di complicanze da gravidanza	donne sane, gravide e non, 18-45 anni (media 28,9 anni)	donne sane, gravide (30-32 settimane di gestazione) e non, 18-45 anni	donne sane, gravide, 18-45 anni (media 39 anni), vaccinate dopo la 30a settimana (in media nel 9° mese, circa 5 settimane prima del parto)	donne sane, gravide (12-24 settimane di gestazione), 18-38 anni (media 23,8 anni)	donne gravide, non vaccinate con DTP e anti-influenzale	donne gravide, afro-americane, non vaccinate con DTP
Efficacia	GMC dei bambini (di 3 mesi) nel gruppo intervento sono risultate più elevate di quelle nel gruppo di controllo e significativamente più elevate a 2 mesi di età; tuttavia, dopo le vaccinazioni neonatali regolari, GMC sono risultate più elevate nel gruppo di controllo	GMC sono risultati meno elevati nelle donne gravide rispetto alle non gravide	GMC sono risultate più elevate nelle donne vaccinate prima del parto e nei loro neonati	al parto e due mesi dopo, GMC sono risultato più elevati nelle donne vaccinate con DTP rispetto a Td, sia nella madre che nel neonato	GMC sono risultati più elevati nel cordone ombelicale e tendenti a decrescere dopo il secondo mese di vita nei bambini delle donne vaccinate	più vaccinazioni e maggiore copertura vaccinale nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo, ma differenze non statisticamente significative	efficacia limitata: molte donne preferiscono vaccinazione dopo il parto; predisposizione a ricevere il vaccino: 50% nel gruppo e-Book, 29% nel gruppo video, 18% nel gruppo di controllo
Effetti avversi	non si sono verificati effetti avversi importanti nel gruppo DTP pre-parto	effetti avversi non comuni (<3%), gravi o sistemici uguali nei 2 gruppi, ma non correlabili al vaccino; mialgia, malessere, mal di denti, più elevati in donne gravide, come dolore locale	non si sono verificati eventi avversi seri associati al vaccino, ma eventi avversi non seri sul punto dell'iniezione	si sono verificati minori eventi avversi in caso di DTP rispetto a Td; nessun effetto collaterale serio è stato correlato al vaccino; non si sono verificati casi di pertosse	È stato riportato solo dolore medio locale nelle 24-48 ore dopo la vaccinazione	effetti avversi segnalati (anche se di minore entità) nel gruppo con pacchetto formativo	–

	EFFICACIA E SICUREZZA DEL VACCINO					PREDISPOSIZIONE A RICEVERE IL VACCINO (COMPLIANCE)	
	Barug D. 2019, Netherland DTP	Fortner KB 2018, US DTP	Munoz FM 2014, US DTP	Halperin SA 2018, Canada DTP	Perez VZI, 2017, Messico DTP	Chamberlain AT, 2015, US, DTP	Kriss JL, 2017, US DTP
Conclusioni Cliniche	DTP pre-parto interferisce con la risposta immunitaria del neonato (concentrazione anticorpi) influenzando le vaccinazioni regolari successive; il neonato dovrebbe ritardare la vaccinazione post natale dopo il 3° mese (non al 2° mese)	la vaccinazione DTP in donne gravide e non gravide è ben tollerata: le risposte sierologiche a tutti gli antigeni sono risultate robuste, tuttavia sono stati riscontrati molti casi di dolore (di media entità) nel punto di iniezione in caso di donne gravide	tutte le partecipanti hanno partorito bambini in ottima salute; non si è verificato alcun evento avverso serio associato al vaccino; la risposta anticorpale nei bambini nati da madri vaccinate non è risultata diversa da quella degli altri bambini (madri vaccinate con placebo) dopo la 4ª dose di DTP	I livelli di anticorpi contro la pertosse sono risultati significativamente più elevati nei bambini nati da madri vaccinate con DTP ma minori in questi bambini dopo la prima serie di vaccinazioni neonatali	la vaccinazione DTP genera anticorpi nella madre e nel neonato: questi tendono a ridursi nel corso di 2 mesi; i neonati presentano successivi ritardi nella produzione di anticorpi dopo le vaccinazioni neonatali regolari	l'intervento formativo (distribuzione <i>brochures</i> , <i>posters</i> , <i>tablets</i> , con materiale informativo) non ha migliorato significativamente la predisposizione ad aumentare la copertura vaccinale, che è sembrata più connessa al consiglio medico	la maggior parte delle donne ha ricevuto la vaccinazione post-parto, solo poche durante la gravidanza: la formazione può migliorare la propensione delle donne gravide ad essere vaccinate prima o subito dopo il parto, ma è più efficace la raccomandazione medica
ID Trial	EudraCT2012-004006-9	NCT02209623	NCT00707148	NCT00553228	NCT01445743	NCT01761799	NCT01740310

GMC=Geometric Mean Concentrations; TD vaccinazione antidifterica-tetanica; TDP vaccinazione antidifterica-tetanica-pertussica.

Considerazioni metodologiche relative ai CT

Innanzitutto è necessario rilevare che i CT identificati, che hanno valutato efficacia e sicurezza del vaccino, avevano generalmente arruolato campioni di dimensioni relativamente poco elevate (valore minimo: 30 soggetti - valore massimo: 599 soggetti) su orizzonti temporali relativamente brevi (da un minimo di 2 anni ad un massimo di 4).

In tutti gli studi sono state incluse donne gravide sane, di età compresa tra i 18 e i 45 anni. In alcuni studi sono state inserite anche donne non gravide (come gruppo controllo) e padri (come *comparator*, in caso di strategia *cocooning*, ovvero protezione indiretta del bambino tramite vaccinazione di chi lo circonda). In due studi il confronto è stato effettuato con il placebo e in uno con la vaccinazione Td.

Anche nei due studi clinici che hanno valutato la *compliance* alla vaccinazione, la dimensione dei campioni (donne gravide di 18-50 anni) era limitata (valore minimo: 106 soggetti - valore massimo: 346 soggetti). Nell'ambito di un primo trial randomizzato a *cluster* [13] è stata valutata l'efficacia di una "attività di promozione" (distribuzione di *brochures*, *posters*, *tablets*, contenenti materiale informativo) del vaccino durante la gravidanza. Infine, un ulteriore CT [14] ha valutato l'effetto di due interventi formativi tramite messaggi video e messaggi *e.Book* inviati a donne afro-americane con minore predisposizione alla vaccinazione.

Risultati rilevanti relativi ai CT

Innanzitutto, è necessario rilevare che gli studi analizzati hanno presentato caratteristiche diverse in particolare a livello di *comparator*; conseguentemente non è stato possibile effettuare appropriati confronti.

Per quanto concerne l'efficacia della vaccinazione, nella maggior parte degli studi essa è stata misurata in termini di GMC (*Geometric Mean Concentration*) ovvero "concentrazione di anticorpi". In particolare, in uno studio che ha confrontato efficacia e sicurezza della vaccinazione DTP nel caso di donne gravide rispetto alle non gravide, i GMC (misurati in termini di: Pertussis Toxin, Filamentous Haemagglutinin, Fimbrinal Antigen, Pertactin) sono risultati meno elevati nelle donne gravide rispetto alle non gravide (Pertussis Toxin =43,1 vs 63,8; Filamentous Haemagglutinin =114,8 vs 145; Fimbrinal Antigen =807,7 vs 803; Pertactin =261,3 vs 264,4, rispettivamente) e più elevati nel cordone ombelicale che nella madre vaccinata [9]. In tutti i casi di somministrazione *ante-partum* i GMC sono risultati più elevati nel neonato; inoltre,

nei bambini nati da madri vaccinate la risposta anticorpale dopo la 4a dose di DTP, non è risultata diversa da quella riscontrata negli altri bambini (madri vaccinate con placebo o post-parto) [10]. I GMC sono tendenzialmente diminuiti dopo il secondo mese di vita del neonato: di conseguenza, il neonato può essere assoggettato alle vaccinazioni neonatali regolari [12]; tuttavia, in base ai risultati di uno studio sembrerebbe opportuno ritardare leggermente le vaccinazioni neonatali, al fine di ottenere adeguate risposte immunitarie [8].

In uno studio che ha confrontato la somministrazione pre-parto del vaccino DTP rispetto al placebo in donne gravide e non, gli effetti indesiderati della vaccinazione sono stati suddivisi in “non seri”, “sistemici” e “seri”: nessuno di questi ultimi è risultato associato alla somministrazione del vaccino; sono stati riportati soltanto effetti avversi lievi al sito di iniezione sia in caso di vaccinazione a donne gravide che in caso di vaccinazione a donne non gravide [10]. In modo specifico, il dolore locale sul punto della somministrazione si è verificato in misura maggiore in caso di donne gravide rispetto alle non gravide (17,9% vs 11,1%); gli effetti collaterali gravi o sistemici sono risultati equivalenti (<3%) nei 2 gruppi (donne gravide e non), ma non correlabili al vaccino: tuttavia, alcuni effetti collaterali sistemici quali malessere, mialgia, mal di denti sono sembrati più elevati nelle donne gravide [9]. In relazione agli studi analizzati sembra dimostrata la sicurezza del vaccino in termini di effetti avversi, essendosi manifestato un semplice dolore locale di media entità successivamente alla vaccinazione [12]. Tutte le partecipanti agli studi clinici hanno partorito bambini in buona salute.

Per quanto concerne l'adesione alla vaccinazione, la “formazione” delle donne gravide (gruppo intervento) ha permesso di ottenere una maggiore *compliance* rispetto alla “non formazione” (gruppo controllo); tuttavia, è stata valutata più efficace la raccomandazione di un *provider*, in particolare di un medico [13]. Quando la formazione è stata realizzata tramite invio di messaggi (video o *eBook*) nel gruppo *eBook* il 50% delle donne partecipanti allo studio si è sottoposta alla vaccinazione ante-parto, nel gruppo video il 29%, mentre nel gruppo di controllo (*non promotion*) il 18% [14].

Considerazioni generali relative alle VEC

Sono state analizzate 7 VEC (**Figura 2**), sommariamente schematizzate in **Tabella 2**, abbastanza recenti (2015-2018), relative alla somministrazione della vaccinazione DTP a donne gravide; sono state esaminate 5 (71,4%) analisi Costo Utilità (ACU) [15-19], 1 (14,3%) analisi Costo Efficacia (ACE) [4] e 1 (14,3%) analisi Costo Beneficio (ACB) [20].

Figura 2 Flow Chart relativo alla scelta delle Valutazioni Economiche Complete.

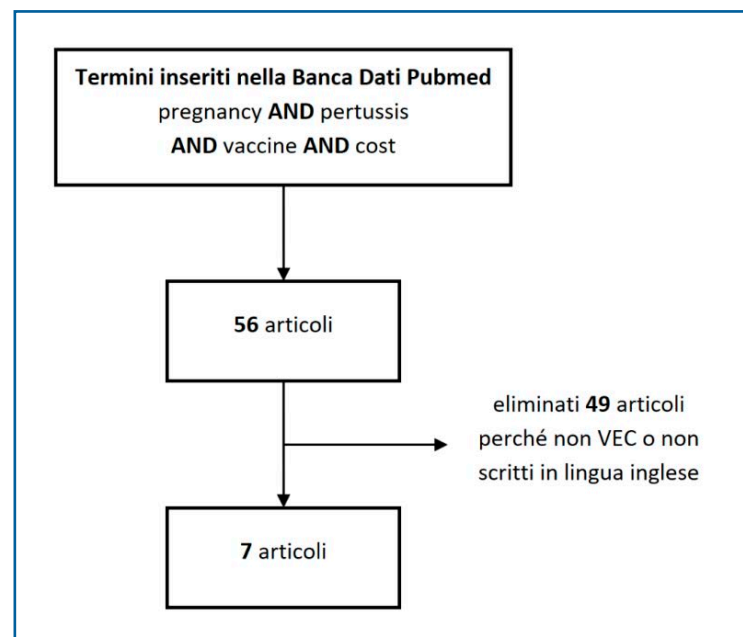


Tabella 2 Analisi Valutazioni Economiche Complete (VEC) relative alle vaccinazioni di donne gravide con DTP.

	Albert Jan van Hoek, UK, 2016	Lugner A Olanda, 2013	Fernández-Canoa M I, Spagna, 2015	Katherine E. Atkins, US, 2015	Sartori C.M.A. Brasile, 2016	Van Bellinghen LA Australia, 2018	Shu-ling Hoshi Japan, 2018
Alternative a confronto	vaccinazione DTP a madri gravide vs <i>nothing</i>	vaccinazione a: 1) neonato vs 2) madre dopo la nascita (<i>cocooning</i>) vs 3) madre prima della nascita	vaccinazione madre pre-parto vs vaccinazione nucleo familiare (<i>cocooning</i>)	vaccinazione madre pre-parto vs <i>nothing</i> o vs vaccinazione nucleo familiare (<i>cocooning</i>)	vaccinazione nel 3° trimestre di gravidanza vs <i>nothing</i>	vaccinazione DTP a donne gravide vs programma vaccinale neonatale esistente	vaccinazione DTP a madri gravide vs <i>nothing</i>
Target	donne in gravidanza alla 32ª settimana (3°trimestre)	madri (20-40 anni) prima o dopo il parto e neonati	donne in gravidanza alla 29ª-36ª settimana, madri post-parto e padri	donne in gravidanza alla 32ª settimana	donne in gravidanza alla 32ª settimana	donne al 3°trimestre di gravidanza	donne in gravidanza
Tipo VEC	ACU	ACU	ACB	ACU	ACE	ACU	ACU
Fonte-Efficacia e Costi	modello (complesso)	modello (informazioni ottenute da registri sanitari, database, letteratura)	modello (informazioni ottenute da database)	modello (complesso)	modello (informazioni ottenute da letteratura)	modello (complesso)	modello (informazioni ottenute da letteratura, database)
PVA	Terzo-Pagante	SSN	SSN	Terzo-Pagante (Società)	SSN e Società	SSN	SSN e Società
Risultati	C/QALY: £ 16.865 (incidenza pari a quella del 2012, epidemia) <i>Threshold</i> ipotizzata: £ 30.000	C/QALY: € 89.000 <i>cocooning</i> , € 126.000 madre pre parto, € 318.000 neonato <i>Threshold</i> : € 30.000-50.000	Riduzione - Rischio- Ospedalizzazione: <i>cocooning</i> 42/100.000 vaccinazione – pre-parto 75/100.000 Costi Diretti Totali = €14 milioni <i>cocooning</i> , €7,5 milioni vaccinazione – pre-parto Beneficio / Costo = 0,04 <i>cocooning</i> vs 0,15 vaccino pre-parto	C/QALY: US \$ 114.000 <i>Threshold</i> WHO: US \$ 153.000	C/LYS: US\$ 15.590 solo Costi diretti, US\$ 15.608 anche Costi indiretti	C/QALY: AU \$ 32.065 <i>Threshold</i> : AU \$ 45.000	C /QALY: US \$ 83,176 <i>Threshold</i> : US \$ 45,455
Sponsor	London School of Hygiene and Tropical Medicine with Public Health England	National Institute for Public Health and Environment	Nessuno	Notsew Orm Sands Foundation (Houston, Texas) and Sanofi-Pasteur (France)	Brazilian Ministry of Health, Pan American Health Organization	GSK	Ministry of Health, Labour and Welfare
Conclusioni	la vaccinazione della madre fornisce un modo sicuro per proteggere i neonati vulnerabili, prevenendo morti e casi gravi, ma l'ICER potrebbe non essere favorevole (salvo in caso di epidemia)	la strategia " <i>cocooning</i> " (vaccinazione donne dopo parto) è risultata costo-efficace rispetto alle altre, grazie alla continuazione dell'immunità per altre gravidanze (entro i 5 anni)	il rapporto beneficio - costo è più favorevole in caso della strategia di vaccinare donne gravide che della strategia " <i>cocooning</i> " (vaccinare mamma post parto e papà). In base alle nascite 2012 (454.648), il budget per <i>cocooning</i> sarebbe €15,3 milioni, il budget per vaccino pre-parto € 7,6 milioni.	la vaccinazione della madre dopo il parto è risultata dominata da quella prima del parto; vaccinare un secondo parente non è risultato costo-efficace; negli US si raccomanda di vaccinare madri pre-parto quanto possibile	la copertura universale materna con DTP è un intervento costo-efficace per prevenire casi di pertosse (ed eventuali decessi) nei neonati in Brasile, anche quando si consideri la vaccinazione neonatale (età <4 mesi)	la vaccinazione DTP nel 3° trimestre di gravidanza sembra essere costo efficace dalla prospettiva del SSN	l'ICER risulta conveniente in base ai criteri della WHO, ma non in base alla <i>threshold</i> definita in base alla <i>Willingness to Pay</i> del SSN

ACB analisi di costo-beneficio; ACE analisi di costo-efficacia; ACU analisi di costo-utilità; ICER rapporto di costo-efficacia incrementale; QALY anni di vita aggiustati per la qualità; SA Sensitivity Analysis, SSN Servizio Sanitario Nazionale; TDP vaccinazione antidifterica-tetanica-pertussica; WtP Willingness to Pay.

Considerazioni metodologiche relative alle VEC

Esaminando le VEC si riscontra che nella maggior parte dei casi (44,4%) il *comparator* usato è stato *nothing* [4, 15, 17, 19] in due casi (33,3%) la vaccinazione della sola madre ante-parto è stata confrontata con la vaccinazione post-parto, includente talvolta la vaccinazione di anche il padre (*cocooning*) [16, 20], mentre in un caso (22,2%) il *comparator* dichiarato è risultato essere la “situazione esistente” (vaccinazione neonatale) [18]; in alcuni casi il confronto è stato effettuato con più *comparators* [16, 17].

Il *target* di riferimento è stato generalmente donne gravide, dalla 28^a alla 36^a; l'età delle donne gravide, quando dichiarata, è risultata di 20-40 anni.

Efficacia e costi sono stati valutati tramite un modello di trasmissione dinamico (*Markov*) in tre casi (42,8%), l'utilizzo di un database in un caso (14,3%), la semplice letteratura in un altro caso (14,3%) mentre nei due casi rimanenti (28,6%) è risultata molteplice (data-base, letteratura, registri sanitari).

Per tutte le VEC è stata realizzata una *Sensitivity Analysis* (*one-way e/o multi way*).

Il punto di vista dell'analisi è stato il SSN in 5 casi (in due casi associato a quello della Società, essendo stati calcolati anche i Costi Indiretti), mentre nelle altre due VEC il punto di vista dell'analisi è stato un “terzo pagante”. Gli assunti delle valutazioni economiche sono stati sempre citati, rendendole sufficientemente trasparenti; tra gli assunti: l'efficacia del vaccino a livello materno è stata ipotizzata essere dell'85-92% (78% in una VEC), mentre è stata applicata una maggiore efficacia equivalente al 91% (60% in una VEC) a livello neonatale. Gli effetti indesiderati non sono stati considerati rilevanti e perciò non sono stati inseriti nella determinazione dei costi.

Tutti gli studi tranne uno [20] sono risultati sponsorizzati.

Risultati rilevanti relativi alle VEC

Per quanto concerne le conclusioni più importanti di questi studi rileviamo che: lo studio inglese, particolare in quanto relativo ad un anno (2012) con livello di incidenza della patologia molto elevato a seguito di un'epidemia, è pervenuto ad un risultato molto favorevole alla vaccinazione pre-parto (£ 16.856 /QALY, con una *threshold* nazionale di £ 30.000 / QALY) [15]; nello studio olandese, la strategia *cocooning* (vaccinazione donne dopo parto valida per più gravidanze: con efficacia per almeno 5 anni) è risultata più costo efficace (C/QALY: € 83.000) rispetto alla strategia di vaccinare donne gravide prima del parto (C/QALY: € 126.000) o i neonati (C/QALY: € 318.000) [16]; nella ACU americana il C/QALY della vaccinazione anti-pertussica è risultato di US\$ 114.000 che, confrontato alla *threshold* della WHO (US\$ 153.000), ha permesso di affermare la costo/efficacia della vaccinazione [17]; il C/LYG (costo per anno di vita salvato) ottenuto dallo studio brasiliano risulta essere sufficientemente contenuto (US \$ 15.590; US \$ 15.608 quando siano stati inseriti anche i costi indiretti) [18]; nella VEC Australiana il C/QALY è risultato di AU\$ 32.065, costo efficace anche rispetto alla *Willingness to Pay* nazionale (AU\$ 45.000) [18]; nello studio giapponese, il C/QALY (calcolato considerando anche i costi indiretti) è risultato di US\$ 83.176, molto superiore rispetto alla *threshold* nazionale da loro espressa (US\$ 45,455/QALY), per cui non costo/efficace in relazione alla *Willingness To Pay* delle Autorità Nazionali [19].

Inoltre:

- la VEC inglese sottolinea che la vaccinazione della madre fornisce un modo sicuro di proteggere i neonati vulnerabili, prevenendo morti e casi gravi; tuttavia, il rapporto costo efficacia potrebbe non essere favorevole dipendendo dall'incidenza della patologia [15];
- la VEC americana ha affermato la dominanza della vaccinazione ante-natale della madre rispetto alla post-natale (particolarmente quando si vaccinino anche altri parenti: strategia *cocooning*); in base a tale risultato viene raccomandata l'estensione della vaccinazione al maggior numero possibile di donne gravide, aumentando la copertura vaccinale rispetto all'esistente [17];
- La VEC brasiliana sostiene la necessità della copertura universale pre-parto materna (già esistente) con DTP, in quanto ritenuta costo-efficace per prevenire nei neonati eventuali casi di pertosse e decessi associati, nonostante la possibilità di vaccinare i neonati dopo il parto (età >4 mesi) [4];
- La VEC giapponese rileva che la convenienza economica di questa vaccinazione defi-

nita in base all'ICER risulta maggiore quando si considerino i criteri stabiliti dalla WHO (*World Health Organisation*) ovvero una *threshold* basata sul PNL pro-capite non solo sulla *Willingness To Pay* delle Autorità Nazionali [19].

Stima dei costi del vaccino DTP in gravidanza in Italia

A titolo informativo, sono stati grossolanamente stimati i costi diretti correlabili a questa vaccinazione. Sono stati calcolati i costi di un'ipotetica copertura vaccinale che è stata fatta variare da un minimo del 20% ad un massimo di copertura universale: il costo della vaccinazione (€ 27,1) è stato sicuramente sottostimato in quanto determinato soltanto dal costo del vaccino (€ 18,3) e dal costo della somministrazione (€ 8,8). Nella determinazione dei costi totali non sono stati inseriti i costi del trasporto, i costi indiretti e/o intangibili in quanto ritenuti poco significativi nel caso specifico e i costi degli effetti indesiderati della vaccinazione perché considerati rari e marginali [20]; inoltre si è supposto un punto di vista dell'analisi coincidente a quello del SSN.

Nella **Tabella 3** sono esposte le stime relative ai dati di Costo Totale (in €) ottenute a vari livelli di copertura vaccinale della popolazione di neonati in Italia nel 2018 (dato ISTAT): tali stime, sono ovviamente variate in relazione alla presunta copertura vaccinale.

Tabella 3 Copertura vaccinale e costi sostenibili per il SSN.

Copertura (%)	20%	40%	60%	80%	100%
Neonati (N)	91.238,4	182.476,8	273.715,2	364.953,6	456.192
P. + C. somm.* (€)	27,1	27,1	27,1	27,1	27,1
Costi (€)	2.472.560,6	4.945.121,3	7.417.681,9	9.890.242,6	12.362.803,2

* Prezzo vaccino = €18,3; Costo di Somministrazione = € 8,8 (Fonte ISTAT, dato 2018)

Successivamente, è stato stimato l'impatto di un'eventuale "spesa per la somministrazione di questo vaccino" (€ 7.417.681,9) al *target* citato" (con un livello di copertura supposto ad esempio del 60%) rispetto alla "spesa totale vaccini in Italia". Quest'ultima ammonterebbe all'1,6% della "spesa totale farmaceutica italiana" (circa "30 miliardi"), risultando equivalente a circa € 480 milioni nel 2017 [21]. È così emerso che la spesa per la somministrazione di questo vaccino a donne gravide (assumendo una copertura vaccinale del 60%: € 7.417.681,9) rappresenterebbe soltanto l'1,5% della spesa totale per vaccini in Italia. Peraltro, indipendentemente dai costi, la tutela dei neonati, nei primi mesi di vita, quando non è possibile intervenire tramite vaccinazioni per la prevenzione di pericolose patologie, rappresenta una motivazione più che sufficiente. Ciò anche in considerazione dei potenziali effetti negativi di un'eventuale terapia antibiotica (talvolta in presenza di "resistenza") somministrata ad un neonato e/o ad una donna in fase di allattamento. Ancora, è stato suggerito che alcuni vaccini combinati (ad es. anti-tetanica, anti-difterica, anti-pertussica) sono fonti significative di una parziale immunità al SARS COV2, grazie alla reazione incrociata della vaccinazione DTP [6]; in realtà è stato dimostrato che la "*cross immunity*" al SARS-Cov2 può essere ottenuta anche grazie ad altri vaccini: *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *N. meningitis*, oltre ad altre vaccinazioni tipiche del piano vaccinale neonatale, quale ad es. la vaccinazione MPR (contro rosolia, parotite, morbillo) [22].

Conclusioni

Poiché i neonati presentano un elevato rischio di sviluppare gravi complicanze, talvolta mortali, in caso di infezione pertussica, la vaccinazione DTP materna dovrebbe continuare ad essere supportata; è necessario migliorare i tassi di vaccinazione antenatale contro la pertosse, ovvero la *compliance* delle donne gravide nei confronti di questa vaccinazione. Tale *compliance* richiede necessariamente una migliore attività di promozione includente il trasferimento di informazioni attendibili e trasparenti circa la vaccinazione DTP in gravidanza al *target* di riferimento. Tuttavia, ulteriori analisi, in modo specifico monitoraggio dei soggetti vaccinati, dovrebbero colmare eventuali carenze conoscitive, confermando il profilo di efficacia e sicurezza della vaccinazione stessa. A seguito dei buoni risultati ottenuti nell'ambito degli studi clinici (anche se con campioni di dimensioni poco rilevanti) realizzati per valutare efficacia e sicurezza della vaccinazione

DTP somministrata a donne “sane” gravide, il vaccino è attualmente consigliato dal Ministero della Sanità italiano [23].

Le VEC realizzate per questo vaccino, a livello internazionale, hanno raggiunto risultati diversi e talvolta discordanti; ciò pare logico considerando le peculiarità dei diversi sistemi sanitari nazionali e le specifiche politiche vaccinali adottate: ovvero, in ultima analisi, il differente processo decisionale e la conseguente diversa *Willingness to Pay* delle Autorità Sanitarie Nazionali. Come risulta evidente dalla revisione della letteratura internazionale, anche il rapporto costo-efficacia è generalmente favorevole, in relazione alla *threshold (willingness to pay)* stabilita dalle autorità sanitarie; ovviamente, la vaccinazione risulta più vantaggiosa nel caso in cui vi sia un'epidemia in corso, con un'incidenza della patologia più elevata; tuttavia, l'obiettivo da perseguire resta la salute della popolazione e/o la qualità della vita e non la mera convenienza economica. Riteniamo utile ribadire il concetto che il problema economico diviene meno importante quando sia possibile evitare complicanze, talvolta mortali, a livello neonatale. Tuttavia, la validità di questa affermazione rimane un problema etico, politicamente discutibile, e comunque correlato al giudizio personale: gli aspetti economici sono variabili assolutamente importanti del processo decisionale, anche se la priorità di queste variabili è contestabile. Inoltre, in un periodo di pandemia come l'attuale, la presenza di una parziale protezione crociata del vaccino combinato DTP nei confronti della SARS COV2 sembra rappresentare un'ulteriore motivazione ad effettuare questo richiamo vaccinale durante gli ultimi mesi di gravidanza al fine di trasferire al neonato una maggiore protezione nei suoi primi mesi di vita.

Bibliografia

- [1] World Health Organisation. Pertussis 2018 Global Estimates, https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1
- [2] <https://www.infovac.ch/it/vaccinationi/per-le-malattie/pertosse>
- [3] Guimarães LM, Carneiro EL, Carvalho-Costa FA. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 442.
- [4] Sartori AMC, de Soarez PC, Fernandes EG, et al. Cost-Effectiveness analysis of universal maternal immunisation with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. *Vaccine* 2016; 34: 1531-1539.
- [5] Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 390.
- [6] Reche PA. Potential Cross-Reactive Immunity to SARS-CoV-2 From Common Human Pathogens and Vaccines, *Front Immunol* 2020; 11: 586984.
- [7] SCI-BHC-14-2019: Stratified host directed approaches to improve prevention, treatment and/or cure, of infectious disease; https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/vs.10.2_for_pre-publication_h2020-sc1-2018-2020_10_09_2017.pdf
- [8] Barug D, Pronk I, van Houten MA, et al. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 392-401.
- [9] Fortner KB, Swamy GK, Broder KR, et al. Reactogenicity and immunogenicity of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant and non pregnant women. *Vaccine* 2018; 36: 6354-6360.
- [10] Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and Immunogenicity of Tetanus Diphtheria and Acellular Pertussis (Tdap) Immunisation During Pregnancy in Mothers and Infants: A Randomised Clinical Trial. *JAMA* 2014; 311: 1760-1769.
- [11] Halperin SA, Langley JM, Ye L, et al. Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1063.
- [12] Villarreal Perez JZ, Ramirez Aranda JM, de la O Cavazosa M, et al. Randomized clinical trial of the safety and immunogenicity of the Tdap vaccine in pregnant Mexican women. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13: 128-13.
- [13] Chamberlain AT, Saib K, Ault KA, et al. Improving influenza and Tdap vaccination during pregnancy: A cluster-randomized trial of a multi-component antenatal vaccine promotion package in late influenza season, *Human Vaccine Immunother* 2016; 12: 2017-2024.
- [14] Kriss JL, Frewb PM, Cortesc M, et al. Evaluation of two vaccine education interventions to improve pertussis vaccination among pregnant African American women: a randomized controlled trial. *Vaccine* 2017; 35:1551-1558.
- [15] van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, et al. Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England. *J Infect* 2016; 73: 28-37.
- [16] Lugné AK, van der Maas N, van Boven M. Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine* 2013; 31:5392-5397.
- [17] Atkins KE, Fitzpatrick MC, Galvani AP, Townsend, JP. Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination during Pregnancy in the United States. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 1159-1170.
- [18] Van Bellinghen LA, Dimitroff A, Haberl M, et al. Is adding maternal vaccination to prevent whooping cough cost-effective in Australia? *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2018; 14: 2263-2273.
- [19] Hoshi S-I, Seposo X, Okubo I, Kondo M. Cost-effectiveness analysis of pertussis vaccination during pregnancy in Japan. *Vaccine* 2018; 36: 5183-5140
- [20] Fernández-Cano MI, Gil LA, Marti MC. Cost Benefit of the Introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: Cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine* 2015; 33: 2213-2220.
- [21] https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=64446
- [22] Franklin R, Young A, Neumann B, et al. Homologous protein domains in SARS-CoV-2 and measles, mumps and rubella viruses: preliminary evidence that MMR vaccine might provide protection against COVID-19. *medRxiv* 2020.04.10.20053207.
- [23] Tozzi AE, Piga S, Corchia C, et al. Timeliness of routine immunization in a population-based Italian cohort of very preterm infants: Results of the ACTION follow-up project. *Vaccine* 2014; 32: 793-799.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

RAPPRESENTATIVITÀ DEI SOGGETTI ANZIANI NEI TRIAL CLINICI: BARRIERE E SOLUZIONI

ARE OLDER ADULTS INSUFFICIENTLY INCLUDED IN CLINICAL TRIALS?-AN UMBRELLA REVIEW

Florisson S, Kørschen Aagesen E, Bertelsen AS, et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2021; 128: 213–223

Introduzione

Gli anziani costituiscono la fascia d'età in più rapida crescita a livello globale. Dal 55 al 95% degli anziani è classificato come paziente con multimorbidità, e la prevalenza aumenta con l'età. Pertanto, gli anziani tendono a ricevere più cure mediche rispetto alla popolazione più giovane. Le linee guida dei trattamenti si basano principalmente su dati provenienti dai trial clinici randomizzati (*randomized clinical trials*, RCT), che tendono in una certa misura a escludere i soggetti anziani. Ciò si riflette in una validità esterna più bassa negli RCT in cui l'età media, il livello di funzionalità, la prevalenza di comorbidità e il numero di farmaci prescritti non rispecchiano la popolazione di interesse. L'uso dei dati provenienti dagli RCT che non includono un numero sufficiente di pazienti anziani è problematico, poiché non vengono considerati i cambiamenti fisiologici legati all'età. Per esempio, vi sono evidenze che sostengono che l'inibizione dei fattori della coagulazione data da warfarin, a parità di concentrazione plasmatica, sia più efficace negli anziani rispetto che nei giovani. Le linee guida di trattamento si basano spesso sull'età anagrafica, ma i cambiamenti fisiologici, ovvero farmacodinamici e farmacocinetici, non sono uniformi all'interno delle fasce d'età. Tali cambiamenti determinano eterogeneità tra le classi d'età e complicano il trattamento terapeutico. Facendo una sintesi della letteratura esistente, si è voluto:

- calcolare la percentuale di RCT e altri studi clinici (*clinical studies*, CT) che non hanno incluso in modo adeguato gli anziani;
- identificare le principali barriere a motivo di questa 'non inclusione';
- identificare proposte per un più ampio inserimento di soggetti anziani negli RCT o in altri CT.

Metodi

Per questa *umbrella review*, è stata condotta una ricerca di letteratura su Embase e PubMed e sono stati identificati 2701 documenti. Dal conseguente *screening* sono emersi 22 articoli. Il 'Critical Appraisal Skills Program' è stato utilizzato come strumento di valutazione della qualità.

Gli anziani sono stati definiti come soggetti di età uguale o superiore di 65 anni.

Risultati e Discussione

La propensione a usare limiti d'età come criterio di esclusione negli studi clinici ha subito un leggero decremento nel tempo, ma non è stata osservata finora una tendenza netta ad aumentare l'età media. A partire dal 1993, le linee guida internazionali hanno raccomandato di non escludere pazienti basandosi unicamente su un limite di età. Ciò nonostante, il limite anagrafico è stato ampiamente utilizzato fino al 2005-2010, anche se la soglia massima utilizzata è lievemente aumentata nel tempo. Tuttavia, secondo diversi articoli, l'età media negli studi clinici è risultata essere indipendente dall'età usata come criterio di esclusione. Di conseguenza, altri fattori che, in modo simile, comportano una riduzione dell'età media dei soggetti inclusi negli studi possono risultare determinanti. In effetti, i criteri di esclusione applicati più frequentemente erano i seguenti: comorbidità, malattie geriatriche severe, e diminuito livello di funzionalità nelle attività quotidiane. Questi criteri avrebbero escluso una percentuale di anziani non nota, ma presumibilmente elevata.

La maggior parte delle barriere identificate a supporto di questa 'non inclusione' è legata alle procedure, al declino cognitivo negli anziani e alle risorse economiche limitate. Altre barriere sono in gran parte riconducibili ad aspetti etici per ricercatori e medici. La sfida etica si focalizza sul desiderio di raggiungere la più alta validità esterna ottenibile, includendo quanti più individui possibili, ma garantendo allo stesso tempo un'opportuna esclusione di individui anziani e fragili. La considerazione etica richiede quindi l'esclusione dei pazienti più vulnerabili, nel caso in cui l'esito atteso del paziente si riveli peggiore di una mancata partecipazione.

La ritrosia dei medici ad includere i soggetti più anziani nei CT costituisce una barriera per il reclutamento degli anziani stessi. Tale esitazione deriva dall'atteggiamento soggettivo dei medici verso la salute degli anziani, il che determina se possano o meno essere invitati a partecipare agli studi. In questo modo, gli individui anziani, che potrebbero risultare idonei a partecipare secondo il protocollo, non vengono comunque inclusi. Probabilmente, questo è dovuto al fatto che i medici sentono la responsabilità di 'risparmiare' i soggetti più anziani e fragili dal reclutamento, compito che, invece, teoricamente spetterebbe al ricercatore e dovrebbe essere stabilito a priori da un protocollo ben formulato. Un esempio di questo atteggiamento si osserva nella pratica clinica riguardante il trattamento antitrombotico. Bajorek et al. hanno studiato il trattamento antitrombotico nei pazienti con fibrillazione atriale e hanno osservato che gli adulti di 80 anni o più avevano meno probabilità di ricevere un adeguato trattamento con warfarin rispetto a soggetti di età minore. La ragione principale era la titubanza dei medici dovuta all'età. Nel lavoro di Pugh et al., studiando l'atteggiamento dei medici verso la terapia anticoagulante nella fibrillazione atriale,

si è riscontrata un'esitazione al trattamento antitrombotico negli anziani, nonostante ci siano evidenze circa un effetto favorevole di questa terapia.

Un aspetto che richiede un ulteriore chiarimento è la motivazione per cui gli anziani invitati ai trial clinici si rifiutano di partecipare. Petty e collaboratori hanno analizzato questo aspetto e hanno osservato diverse spiegazioni, che includono: confusione o mancanza di comprensione del trial clinico, il non sentirsi abbastanza in salute per partecipare – questo potrebbe portare a un *bias* di selezione basato sullo stato di salute, diffidenza e atteggiamento negativo verso il sistema sanitario, e/o il fatto di non considerare la propria malattia rilevante a un punto tale da essere oggetto di studio.

Le possibili soluzioni a queste problematiche sono in generale interventi specifici mirati a superare le stesse barriere precedentemente descritte. Sono per lo più legate al ricercatore e a un uso più esplicito dei criteri di inclusione ed esclusione. Altre soluzioni pongono in risalto il fatto che gli anziani si debbano sentire più al sicuro prima, durante e dopo aver partecipato al trial. L'uso dell'età anagrafica è stato criticato in diversi articoli. Questi propongono come alternativa l'introduzione di uno strumento per il monitoraggio dei soggetti più anziani. Questo dovrebbe dividere l'eterogenea popolazione di anziani in gruppi più omogenei e non solo basati sull'età anagrafica. Tuttavia, tali gruppi potrebbero comprendere un numero minore di soggetti, e quindi la probabilità di ottenere risultati statisticamente significativi potrebbe essere ridotta. Un altro approccio potrebbe essere l'uso di analisi per sottogruppi. Così facendo, i risultati dai trial clinici potrebbero essere traslabili su specifici gruppi di anziani. A sua volta, ciò migliorerebbe la validità esterna e contribuirebbe a migliorare la qualità delle linee guida cliniche. Sono inoltre state suggerite diverse soluzioni per migliorare il reclutamento, ma la maggior parte non è di facile applicazione. Adams e colleghi hanno osservato che il metodo più efficace per coinvolgere gli anziani nei trial clinici era mediante suggerimenti e consigli da parte dei loro familiari e medici. Due articoli accennavano proprio al rapporto e alla fiducia che gli anziani nutrono nei confronti del proprio medico. In questo ambito, è importante che i medici considerino gli aspetti etici, dal momento che hanno il dovere di offrire ai propri pazienti il miglior trattamento possibile, che potrebbe non essere sempre perseguibile attraverso la partecipazione agli studi clinici.

Conclusione

Da quanto emerge dalla letteratura esaminata, è chiaro che gli anziani non vengano inclusi a sufficienza nei CT. Non si evidenzia inoltre una tendenza al miglioramento di questo problema. Questo si riflette, per esempio, nella differenza dell'età media tra la popolazione oggetto degli studi e la popolazione target, nonostante l'utilizzo del limite di età come criterio di esclusione stia diminuendo. Inoltre, i criteri di esclusione che potrebbero causare un non coinvolgimento degli anziani in maniera sproporzionata sono ancora parte del problema.

Le barriere all'inclusione degli anziani possono essere ascrivibili a tre categorie:

- a) il protocollo di ricerca, con i relativi criteri di esclusione;
- b) i medici, che non invitano a sufficienza gli anziani;
- c) gli anziani, che rifiutano di partecipare ai CT.

Alla base di ogni problematica, in parte risiedono risorse economiche limitate e difficoltà logistiche. Questo studio ha identificato alcune possibili soluzioni, tra cui criteri di inclusione più espliciti, criteri di esclusione meno restrittivi e maggiori risorse economiche. Inoltre, una miglior comunicazione tra pazienti anziani e clinici potrebbe essere un modo per limitare timori e incertezze verso la partecipazione agli studi.

IL VALORE DELLA POLIPILLOLA IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: CONSENSUS PANEL ITALIANO

THE VALUE OF THE POLYPILL IN CARDIOVASCULAR DISEASE: AN ITALIAN MULTIDISCIPLINARY DELPHI PANEL CONSENSUS

Perrone-Filardi P, Minghetti P, Menditto E, et al.
J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2021; 22: 246-258

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (*cardiovascular diseases*, CVD) rappresentano un'epidemia globale e sono la principale causa di morte nel mondo associata a malattie non trasmissibili. Si stima che nel 2016 siano morte per CVD 17,9 milioni di persone (il 31% delle morti totali globali). La maggior parte delle CVD possono essere prevenute attraverso comportamenti adeguati rispetto a fattori di rischio come l'uso di tabacco, una scorretta alimentazione, l'obesità, la sedentarietà e l'uso eccessivo di alcol, impiego delle strategie a livello di popolazione. Le persone con CVD o con un alto rischio cardiovascolare necessitano di una diagnosi precoce e di una gestione attraverso la consulenza e le terapie farmacologiche, a seconda dei casi. Nonostante studi clinici randomizzati (*randomized clinical trials*, RCT) su larga scala abbiano riportato l'evidenza di una sostanziale riduzione degli eventi cardiovascolari con approcci terapeutici che comprendono antiipertensivi, farmaci che riducono la pressione sanguigna (*blood pressure*, BP), e farmaci per ridurre il colesterolo tra i pazienti con CVD accertata o con un rischio CV elevato, le esigenze cliniche insoddisfatte in questo gruppo di pazienti sono molte. Nei Paesi ad alto reddito la maggior parte dei pazienti in prevenzione secondaria è trattata con le terapie raccomandate, tuttavia molti presentano una bassa aderenza al trattamento nel lungo termine. D'altra parte, la maggior parte dei pazienti con CVD provenienti dai Paesi a basso o medio reddito non ricevono le terapie necessarie o, se trattati, spesso anch'essi presentano una scarsa aderenza alla terapia nel lungo termine.

Una strategia potenziale proposta per superare queste barriere nella prevenzione delle CVD è rappresentata dalla combinazione di più farmaci generici a basso costo appartenenti a classi terapeutiche diverse in un'unica unità posologica, definita "polipillola".

Ci sono ancora diverse incertezze sul valore della polipillola nella prevenzione cardiovascolare in diversi gruppi di pazienti, nei diversi sistemi sanitari (in cui l'assistenza ordinaria può variare considerabilmente) e in base ai livelli di co-pagamento dei farmaci. Inoltre, ci sono rischi teorici associati a questo tipo di trattamento, inclusa la possibilità di un peggioramento degli esiti clinici nei pazienti che passano a polipillole contenenti farmaci fuori brevetto, oltre a una maggiore trascuratezza dei fattori di stile di vita durante l'assunzione della pillola.

L'obiettivo di questo lavoro era di raggiungere il consenso di un panel italiano multidisciplinare sul valore della polipillola nelle malattie cardiovascolari, rispetto alle dimensioni clinica, tecnologica, economica e organizzativa.

Metodi

Per stabilire il consenso, è stato usato il metodo Delphi modificato a tre step. Al panel di esperti hanno partecipato undici persone qualificate nelle aree della cardiologia, tecnologia farmaceutica, medicina generale, farmacia ospedaliera, farmacologia ed economia sanitaria.

Per verificare le evidenze esistenti riguardo al valore della polipillola nella prevenzione cardiovascolare secondaria, è stata realizzata una revisione sistematica della letteratura secondo il *Preferred Reporting Items for Systematic reviews* e le *Meta-Analyses statement guidelines*.

Nella prima tornata, sono state distribuite ai membri del panel 22 dichiarazioni ed è stato chiesto loro di indicare se "d'accordo" o "in disaccordo" per ogni affermazione e di fornire eventuali commenti. Lo stesso metodo di valutazione è stato usato nella seconda tornata. Durante un incontro web finale con tutti i membri del panel, sono stati discussi i punti aperti del consenso.

Risultati

L'accordo è stato raggiunto per tutti i domini. In particolare, un accordo completo è stato ottenuto per il dominio economico (95,4%), tecnologico (86,3%) e clinico (88,5%). Un ampio accordo è stato raggiunto per il dominio organizzativo (77,2%).

L'analisi per singola affermazione ha mostrato che gli esperti erano d'accordo sul valore della polipillola in termini di:

- riduzione degli eventi cardiovascolari (90,9%);
- riduzione della BP e dei lipidi (83,6%);
- riduzione del rischio cardiovascolare (84,8%);
- miglioramento nell'aderenza terapeutica (90,9%);
- sicurezza e riduzione del peso della terapia (in termini di numero di pillole) (95,4%);
- nessuna differenza nella biodisponibilità tra farmaci somministrati in combinazioni libere o fisse (86,3%);
- profilo costo-efficacia favorevole rispetto alla cura usuale sia per i pazienti liberi da CVD che per quelli ad alto rischio (95,4%);
- alta accettabilità da parte dei clinici (77,2%).

Discussione

Questo è il primo studio che ha provato a definire un consenso da parte di un panel italiano multidisciplinare sul valore della polipillola nelle CVD relativamente alle dimensioni clinica, tecnologica, economica e organizzativa. Si è cercato di definire il *setting* operativo nel quale l'approccio con la polipillola può esprimere il maggior valore di investimento per tutti gli *stakeholder* coinvolti.

La polipillola è una strategia terapeutica valida, come sostenuto da questo panel. I membri erano d'accordo nel riconoscere che la polipillola è efficace nella riduzione degli eventi cardiovascolari, della BP, dei lipidi, del rischio cardiovascolare complessivo e del carico farmacologico. Il miglioramento dell'aderenza terapeutica, l'assenza di differenze nella biodisponibilità tra i farmaci somministrati in combinazione fisse o libere e il migliore profilo costo-efficacia rispetto alla cura standard sono stati riconosciuti dal panel come ulteriori valori della polipillola.

Nicholas Wald è stato il primo a considerare l'idea della

polipillola per le CVD. Questa idea si basava sulla combinazione degli effetti complementari delle statine, dei farmaci che riducono la pressione, dell'aspirina e dell'acido folico per prevenire un primo infarto o l'ictus. Wald ipotizzò che circa l'80% degli infarti e ictus potessero essere evitati se la polipillola da lui proposta venisse assunta dai soggetti di età uguale o superiore ai 55 anni e/o con CVD esistente.

Le formulazioni contengono un'ampia gamma di antipertensivi disponibili in combinazioni singole, doppie o triple con l'aggiunta di statine (atorvastatina o rosuvastatina). La molteplicità di versioni e combinazioni, sia come dosaggio che come componenti, consente un ottimo livello di flessibilità nella prescrizione e nell'utilizzo. Altre formulazioni dovrebbero entrare nel mercato a breve, aumentando così ulteriormente l'adattabilità della prescrizione allo specifico paziente. Tuttavia, le singole pillole con combinazioni a dose fissa di diversi farmaci non sono ad oggi comuni per il trattamento della CVD. Infatti, nonostante l'approvazione alla commercializzazione da parte di più di 40 Paesi in tutto il mondo, l'uso delle polipillole per le CVD è limitata.

Ad oggi, l'elemento di scelta della polipillola nella prevenzione delle CVD risiede principalmente nella pratica clinica, che rappresenta il principale fattore decisionale anche quando le evidenze in letteratura possono sembrare incerte. Pertanto, gli esperti indicano la polipillola come una strategia terapeutica che potrebbe trovare un ampio utilizzo nei pazienti con un rischio cardiovascolare moderato/alto. Tali pazienti necessitano di un controllo simultaneo di più fattori di rischio, sono meno aderenti alla terapia, hanno una minor percezione del rischio cardiovascolare e una maggiore stabilità clinica.

La mancanza di un approccio globale al controllo dei fattori di rischio da parte dei medici caratterizza ancora l'attuale pratica clinica e rappresenta un limite all'utilizzo della polipillola. Ad oggi, la gestione del paziente a rischio cardiovascolare viene ancora effettuata considerando i fattori di rischio come singoli e non correlati tra loro. Le polipillole potrebbero aumentare sia l'efficacia del trattamento farmacologico che la riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare attraverso l'aumento dell'aderenza alla terapia che deriva dalla semplificazione del trattamento stesso. Inoltre, la polipillola, soprattutto se usata nei pazienti con un rischio moderato/alto, darebbe l'opportunità di trattare più di un fattore di rischio simultaneamente ed essere, perciò, molto vantaggiosa in termini di vite salvate, data la maggior incidenza di eventi cardiovascolari in questa categoria di popolazione.

Una recente metanalisi di studi osservazionali in pazienti con CVD ha mostrato che la farmacoterapia combinata basata sull'evidenza potrebbe ridurre il rischio di mortalità per tutte le cause di circa il 40% e gli eventi cardiovascolari del 25-30% rispetto a nessuna terapia o monoterapia. Inoltre, una metanalisi di RCT ha riportato che, nei pazienti con CVD conclamata, la probabilità di raggiungere tutti e tre gli obiettivi raccomandati dalle linee guida ESC (BP, colesterolo LDL e, in assenza di marcatori di efficacia dei farmaci antiipiastrinici, una maggiore aderenza alla terapia antiipiastrinica) era maggiore tra i pa-

zienti in terapia con polipillola rispetto a quelli con terapia standard (24 vs 19%).

Secondo questo panel, l'approccio dei decisori è spesso timoroso. Il panel riferisce che essi considerano erroneamente il miglioramento dell'aderenza terapeutica come l'unico valore della polipillola. Inoltre, preferiscono sensibilizzare e permettere la prescrizione di combinazioni libere piuttosto che fissare per la paura di ipermedicalizzare il paziente. Tuttavia, questo panel dimostra anche quale sia stato ritenuto il valore della polipillola nei diversi domini. In questo contesto, l'*health Technology Assessment* (HTA) dovrebbe essere accompagnata dalle evidenze scientifiche disponibili in letteratura per fornire un quadro del valore complessivo della polipillola nel trattamento dei pazienti a rischio cardiovascolare.

La gestione di un problema complesso richiede che tutti gli attori coinvolti siano ugualmente consapevoli dell'opportunità terapeutica. L'implementazione di programmi di formazione per i clinici, in particolare i medici di medicina generale (MMG) che gestiscono insieme allo specialista i pazienti a rischio cardiovascolare moderato/alto, potrebbe superare questi limiti e permettere un uso appropriato e razionale della polipillola. I MMG dovrebbero essere supportati dai farmacisti e da tutti gli operatori sanitari che devono essere coesi e coerenti nel supportare il paziente nel processo terapeutico fornendo informazioni chiare e non ambigue. Anche i pazienti, spesso scettici e poco fiduciosi, dovrebbero essere sottoposti a programmi di formazione e di educazione per ottimizzare il raggiungimento dei target della terapia.

Referenze di riferimento

- Ma TT, Wong ICK, Man KKC, et al. Effect of evidence-based therapy for secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0210988.
- Selak V, Webster R, Stepien S, et al. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a polypill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2019; 105: 42-48.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2019-2020

CARATTERIZZAZIONE DEL PROFILO DI SICUREZZA DI FARMACI BIOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI IN DONNE IN GRAVIDANZA ATTRAVERSO UN'ANALISI DI DISPROPORZIONALITÀ BASATA SUL SISTEMA DI SEGNALAZIONE SPONTANEA FAERS

Biological drugs during treatment for IBD in pregnancy: a disproportionality Analysis of Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database

Chiara Leoni, Carla Carnovale¹, Sonia Radice¹, Emilio Clementi^{1,2}

Progetto di stage svolto presso

¹Unità Operativa di Farmacologia clinica; servizio di Farmacovigilanza; ASST-FBF Sacco, Milano

²IRCCS E. Medea, Bosisio Parini (LC)

Keywords

Pharmacovigilance
Pregnancy
FAERS
Inflammatory Bowel
Diseases
Safety

Abstract

Objective The aim of this study was to investigate signals of disproportionate reporting (SDR) of clinical relevance related to the use of biological drugs during pregnancy approved for Inflammatory Bowel Diseases.

Methods All suspected adverse events (AEs) related to maternal/foetal outcomes registered in the FDA Adverse Event Reporting System between January 2000 and June 2020 were collected. The reporting odds ratio (ROR) was used as a measure of disproportionality to identify possible SDRs related to biologics.

Results According to the crude ROR and 95% CI, biological drugs (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, vedolizumab and ustekinumab) did not present any SDR for all these clusters of AEs, with ROR <1: it is then confirmed their safety during pregnancy.

Conclusions In this study, the potential safety issues associated with the use of biologics during pregnancy for IBD patients was investigated. Findings from this analysis confirm the favourable benefit/risk ratio of biologics in this context. Further detailed analyses are still necessary to better investigate these associations.

Introduzione

Colite ulcerosa (*ulcerative colitis*, UC) e morbo di Crohn (*Crohn disease*, CD) sono le due principali forme di malattie infiammatorie intestinali (*inflammatory bowel disease*, IBD) e l'incidenza di queste patologie è in aumento in tutto il mondo.

In generale, le IBD sono il risultato di una risposta inappropriata agli antigeni nel lume intestinale da parte di un sistema immunitario malfunzionante. Il morbo di Crohn è caratterizzato da un'infiammazione irregolare e transmurale che può verificarsi in qualsiasi parte del tratto gastrointestinale; la colite ulcerosa invece, è caratterizzata da un'infiammazione diffusa della mucosa, limitata solo al colon. Entrambe le condizioni hanno un decorso variabile ed imprevedibile, con fasi di riacutizzazione e remissione legate all'attività cronica della malattia.

Le IBD comunemente colpiscono donne in età riproduttiva [1] e questo è motivo di preoccupazione tra le donne in gravidanza che necessitano di una terapia di mantenimento. Infatti, poiché le donne in età fertile affette da questo tipo di patologie necessitano di terapia medica in modo continuativo e, in casi più severi, di terapia chirurgica [2], la sicurezza dell'uso dei farmaci biologici in gravidanza risulta una problematica di interesse rilevante [3].

Negli ultimi due decenni, vi è stata un'evoluzione dell'approccio terapeutico alle patologie infiammatorie croniche con l'introduzione di nuovi efficaci farmaci biologici. I biologici più comunemente usati nell'IBD sono gli inibitori del TNF-alfa: infliximab (IFX), adalimumab (ADA), certolizumab (CZP), golimumab (GLM), seguiti da farmaci biologici non-TNF: l'anti-integrina vedolizumab (VDZ) e altri, fra i quali, recentemente ustekinumab (UST), un anticorpo monoclonale contro l'interleuchina IL-12 e IL-23 [4]. È noto, che questi farmaci abbiano un effetto positivo sul decorso della malattia; tuttavia, vi è una sensibile preoccupazione riguardo l'impatto di queste terapie sulla gravidanza e sul neonato. Pur a fronte di rischi di peggioramento della malattia infiammatoria cronica intestinale, l'approccio più comunemente seguito è quello di interrompere la terapia biologica durante la gravidanza e l'allattamento [5]. Uno studio riporta che il 46,5% di donne interrompe il farmaco prescritto per le IBD durante la gravidanza o durante il tentativo di restare incinta [6]. Inoltre, la mancanza di informazioni chiare sulla sicurezza di questi farmaci in gravidanza può influire sulla decisione di concepire [7].

È quindi fondamentale avere informazioni aggiornate sugli effetti di questi farmaci in gravidanza [8]. In quest'ottica, i database deputati alla segnalazione spontanea di eventi avversi (*adverse event*, AE) costituiscono una fonte importante di informazioni che permette di identificare precocemente possibili segnali di sicurezza associati all'utilizzo di farmaci, in un contesto di pratica clinica. Notoriamente, il rilevamento di reazioni avverse ai farmaci (ADR) è limitato negli studi clinici; questi, infatti, hanno come obiettivo fondamentale la valutazione dell'efficacia più che la sicurezza e sono caratterizzati da un progetto sperimentale rigoroso, criteri di arruolamento rigorosi, una dimensione del campione relativamente piccola e una durata di follow-up limitata. Spesso, inoltre, donne in gravidanza e in età fertile sono escluse dalla partecipazione a studi pre-marketing. Infine, i dati degli studi clinici potrebbero non adattarsi al mondo reale, dove i pazienti e le comorbidità sono eterogenei [9]. Pertanto, in un'ottica di sorveglianza post-marketing, vengono utilizzati sistemi di segnalazione spontanea (SRS) che consentono di individuare in tempi rapidi eventuali criticità che potrebbero emergere riguardo la sicurezza di un determinato farmaco.

Pertanto, si è condotto uno studio caso-controllo utilizzando il database del sistema di segnalazione degli eventi avversi della FDA (FAERS), volto a quantificare l'associazione tra l'uso di farmaci biologici per il trattamento dell'IBD e il verificarsi di eventi avversi materno/fetali.

Metodi

Analisi FAERS: fonte dei dati e disegno dello studio

Per quantificare il tasso di segnalazione di eventi avversi materno/fetali associati alla somministrazione di farmaci biologici per il trattamento delle IBD, è stata effettuata un'analisi della *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS), la banca dati informatizzata della FDA nella quale vengono registrate tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) che si verificano negli Stati Uniti, così come le reazioni avverse gravi riportate da altri Paesi, secondo il *Program for International Drug Monitoring* (PIDM) istituito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Nel FAERS, operatori sanitari, consumatori (come ad esempio il paziente, familiari, avvocati ed altri) e i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei farmaci possono segnalare ADR in forma di *Individual Case Safety Reports* (ICSR).

FAERS utilizza l'ultima versione del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDra) al fine di codificare correttamente le ADR ed il codice ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) dell'OMS per standardizzare la nomenclatura dei farmaci. Ciascun ICSR fornisce informazioni di tipo amministrativo (Paese, tipo di segnalazione, qualifica del segnalatore), dati demografici dei pazienti (sesso, età, peso), eventi avversi (gravità dell'ADR, data di insorgenza, esito), informazioni sulla terapia farmacologica (nome del farmaco, date di inizio e di arresto di assunzione del farmaco, ora di inizio assunzione, dose, indicazione, dechallenge e rechallenge); tuttavia, il livello di completezza delle informazioni varia da caso a caso [10]. Poiché il numero di report di sicurezza inviati alla FDA ogni anno è in continuo aumento, il database è ampiamente utilizzato per rilevare nuovi segnali di sicurezza correlati ai farmaci [11-13].

Acquisizione ed elaborazione dati

Questo studio è stato concepito come studio caso-controllo innestato e i dati sono stati estratti dalla *dashboard* pubblica FAERS [14]. Lo studio si è focalizzato sulle segnalazioni riguardanti il periodo compreso tra gennaio 2000 e giugno 2020.

In primo luogo, sono stati rilevati tutti i casi che riguardano qualsiasi AE verificatosi durante la gravidanza (basandosi sui seguenti termini di ricerca: “*Complication of pregnancy*”; “*Exposure during pregnancy*”; “*Foetal exposure during pregnancy*”; “*Maternal exposure during pregnancy*”). Successivamente, sono stati utilizzati altri filtri per affinare la coorte di base:

- 1) sono stati presi in considerazione solo i report riguardanti le donne di età compresa tra 12 e 64 anni trattate per IBD;
- 2) sono stati esclusi i report mancanti del nome del farmaco sospetto o della reazione avversa e report che non riportassero l'età o la data di nascita della paziente;
- 3) i report duplicati sono stati rilevati e cancellati manualmente prima di procedere all'analisi dei dati; i casi che riportavano la stessa data di evento, la stessa età della paziente, lo stesso nome del farmaco e gli stessi AE sospetti sono stati identificati e documentati come singolo report;
- 4) sono stati inoltre cancellati i report provenienti dalla letteratura in modo tale da analizzare solo i casi di segnalazione spontanea. Complessivamente, è stato escluso circa il 56% dei report.

Definizione dei casi e dei controlli

Sono state utilizzate le *Standardized MedDRA Queries* (SMQ) relative al gruppo “argomenti materno/fetali” per indagare il rischio di insorgenza di questi eventi avversi nella coorte selezionata. Le SMQ su cui si è concentrata l'attenzione sono stati: “disturbi fetali”, “disordini neonatali”, “interruzione della gravidanza e rischio di aborto”, “fattori di rischio legati alla gravidanza e alle complicazioni del parto e del travaglio” (esclusi aborto e feto nato morto) [15]. I casi sono stati definiti come tutti i report che coinvolgessero un gruppo di AE d'interesse relativi ad eventi avversi materno/fetali (**Tabella 1**). I non-casi (controlli) sono stati definiti come tutti gli altri eventi avversi segnalati nella banca dati FAERS durante lo stesso periodo di studio (i.e. tutte le segnalazioni che non avessero come esito uno degli AE d'interesse).

Tabella 1 MedDRA SMQ queries: preferred terms.

QUERY	PREFERRED TERMS (PT)	
NEONATAL DISORDER	death neonatal failure to thrive	premature baby
FOETAL DISORDER	amniotic cavity infection amniotic fluid index abnormal amniotic fluid volume decreased oligohydramnios polyhydramnios	prenatal screening test abnormal umbilical cord abnormality umbilical cord around neck umbilical cord prolapse umbilical cord vascular disorder
PREGNANCY, LABOUR AND DELIVERY COMPLICATION	afterbirth pain anaphylactoid syndrome of pregnancy benign hydatidiform mole breech presentation brief psychotic disorder, with postpartum onset cephalo-pelvic disproportion cholestasis of pregnancy eclampsia ectopic pregnancy gestational diabetes gestational hypertension gestational trophoblastic detachment hella syndrome high risk pregnancy hyperemesis gravidarum morning sickness	perineal injury placenta accreta pre-eclampsia premature delivery premature rupture of membranes premature separation of placenta preterm premature rupture of membranes prolonged pregnancy retained placenta or membranes ruptured ectopic pregnancy shortened cervix uterine contractions abnormal uterine contractions during pregnancy uterine hypotonus uterine rupture vulvovaginal injury
TERMINATION OF PREGNANCY AND RISK OF ABORTION	abortion abortion incomplete abortion induced abortion infected abortion missed abortion spontaneous abortion spontaneous complete	abortion spontaneous incomplete abortion threatened anembryonic gestation habitual abortion selective abortion stillbirth

Analisi statistica

È stata effettuata un'analisi descrittiva dei casi e dei non-casi esposti a farmaci biologici; i farmaci di interesse per l'analisi sono descritti nella **Tabella 2**.

Tabella 2 Raccomandazioni per l'utilizzo di farmaci in gravidanza e allattamento. *Modificato da Picardo et al. 2019 [6].*

CLASSE	FARMACO	GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO
Anti-TNF-alfa	<i>Infliximab</i>	Non associato a malattie congenite, aborto / complicazioni fetali	Sicuro
		Considerare l'interruzione durante il terzo trimestre per limitare l'esposizione fetale	
	<i>Adalimumab</i>	Non associato a malattie congenite, aborto/ complicazioni fetali	Sicuro
		Considerare l'interruzione durante il terzo trimestre per limitare l'esposizione fetale	
	<i>Golimumab</i>	Dati limitati: impossibile formulare raccomandazioni	Dati limitati: impossibile formulare raccomandazioni
	<i>Certolizumab pegol</i>	Dati limitati: non attraversa la placenta a differenza degli altri farmaci anti-TNF	Dati limitati: in base ai dati disponibili si considerano sicuri
Anti-integrin	<i>Vedolizumab</i>	Dati limitati: in base ai dati disponibili si considerano sicuri - considerarne l'uso se non sono disponibili alternative per controllare la malattia	Dati limitati: in base ai dati disponibili si considerano sicuri
Anti-IL	<i>Ustekinumab</i>	Dati limitati: in base ai dati disponibili si considerano sicuri - considerarne l'uso se non sono disponibili alternative per controllare la malattia	Dati limitati: in base ai dati disponibili si considerano sicuri

Al fine di valutare gli SDR (*Signals of Disproportionate Reporting*) di gravidanza ed esiti neonatali che coinvolgono medicinali biologici utilizzati nel trattamento delle IBD, è stato calcolato l'ROR, ovvero il rapporto tra la frequenza di segnalazione di AE durante l'utilizzo dei farmaci di interesse rispetto a tutti gli altri farmaci. Il ROR è calcolato utilizzando una tabella di contingenza due per due (**Tabella 3**) come segue:

$$ROR = \frac{a * d}{c * b}$$

ed espresso come stima puntuale con un intervallo di confidenza del 95% (CI) [16]. Viene rilevato un segnale di disproporzionalità, ovvero un numero di segnalazioni di eventi avversi oggetto di studio superiore a quanto atteso, quando il numero di segnalazioni è superiore a 3 e il limite inferiore dell'Intervallo di confidenza (IC) al 95% del ROR è superiore a 1 [17].

Tabella 3 Tabella di contingenza.

	NUMERO DI CASI CON ADR OGGETTO DI ANALISI	NUMERO DI CASI CON TUTTE LE ALTRE REAZIONI	TOTALE
<i>Numero di casi del farmaco oggetto di analisi</i>	A	B	A+B
<i>Numero di casi di tutti gli altri farmaci</i>	C	D	C+D
TOTALE	A+C	B+D	A+B+C+D

Risultati

Popolazione di studio

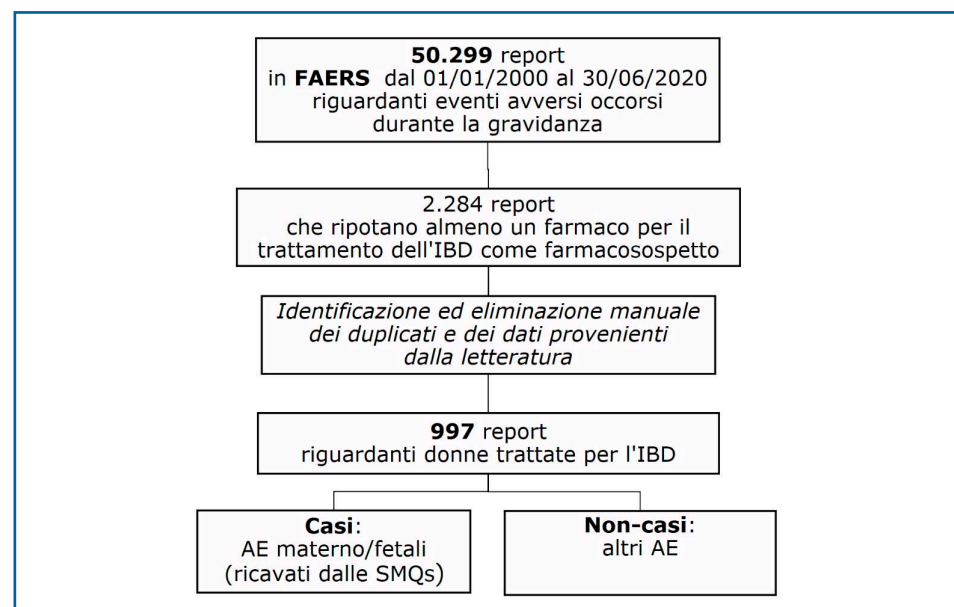
Sono stati identificati nel FAERS un totale di 50.299 ICSR che coinvolgevano donne con eventi avversi occorsi durante la gravidanza; di questi, 997 erano report riguardanti pazienti affette da IBD (**Figura 1**).

Di questi 997 report, 507 (50,9%) riguardavano donne di età compresa tra i 15 e i 30 anni, 487 (48,8%) tra i 31 e i 45 anni e solo 3 (0,3%) sopra i 45 anni. I report notificati come eventi avversi non gravi erano 83 (8,3%) mentre, 914 (91,7%) sono stati descritti come gravi. Di 997 report, 756 (75,8%) sono stati segnalati da operatori sanitari, 224 (22,5%) da consumatori e 17 (1,7%) da altre persone.

Analisi di disproporzionalità

Il numero di casi e l'ROR grezzo per ogni cluster di AE sono descritti in **Tabella 4**. Dalla coorte selezionata (N=997) abbiamo rilevato 15 (1,5%) report relativi a “disordini neonatali”, 16 (1,6%) relativi a “disordini fetali”, 180 (18,1%) relativi a “complica-

Figura 1 Diagramma di flusso: estrazione ed elaborazione dati.



zioni del travaglio e del parto” e 291 (29,2%) relativi a “interruzione della gravidanza e rischio di aborto”. Non sono state riscontrate segnalazioni di disturbi neonatali correlati ai farmaci golimumab, certolizumab, ustekinumab. Inoltre, dalla tabella si evince che per alcuni farmaci d’interesse non sono state rilevate segnalazioni di eventi avversi riguardanti “disordini neonatali e disordini fetali”.

Per l’evento “disturbi neonatali”, a causa del numero insufficiente di segnalazioni (sono richiesti almeno 3 report per l’analisi del segnale), è stato possibile stimare il ROR solo per l’IFX, che peraltro si è rivelato non statisticamente significativo [ROR (CI 95%) 0,97 (0,34-2,74)].

Per l’evento “disordini fetali”, ADA ha riportato un valore di ROR più alto [ROR 1,81 (0,65-5,04)], ma non significativo, seguito da IFX [ROR 0,64 (0,24-1,72)].

Per quanto riguarda il gruppo di eventi avversi “complicazioni del travaglio e del parto”, GLM ha riportato un ROR >1 [ROR 3,44 (0,76-15,53)], ma non statisticamente significativo; i valori di ROR degli altri farmaci, ad eccezione di ADA, non hanno raggiunto la soglia della significatività statistica.

L’analisi di disproporzionalità effettuata per il cluster di eventi avversi “interruzione della gravidanza e rischio di aborto” ha mostrato che CZP e UST presentavano un ROR minore di 1, di cui solo il primo con valore di ROR statisticamente significativo [ROR 0,39 (0,17-0,88) e 0,45 (0,20-1,01), rispettivamente]; invece, è stato osservato un ROR >1 ma non significativo per IFX [ROR 1,13 (0,86-1,50)], ADA [ROR =1,17 (0,85-1,59)], GLM [ROR 1,83 (0,41-8,22)] e VDZ 1,22 (0,30-4,89)].

Tabella 4 Analisi di disproporzionalità per l’individuazione di “disordini della gravidanza e neonatali” condotta sulle segnalazioni contenute nel FAERS.

	Casi (n)		Non casi (n)	ROR	IC 95%
Disordini neonatali (n=15)					
Infliximab	9		597	0,97	0,34-2,74
Adalimumab	1		249	–	–
Golimumab	0		7	–	–
Certolizumab	1		48	–	–
Vedolizumab	0		9	–	–
Ustekinumab	0		44	–	–
Disordini fetali (n=16)					
Infliximab	8		598	0,64	0,24-1,72
Adalimumab	6		244	1,81	0,65-5,04
Golimumab	0		7	–	–
Certolizumab	0		49	–	–
Vedolizumab	0		9	–	–
Ustekinumab	1		43	–	–
Complicazioni della gravidanza, del travaglio e del parto (n=180)					
Infliximab	99		507	0,75	0,54-1,04
Adalimumab	53		197	1,31	0,92-1,88
Golimumab	3		4	3,44	0,76-15,53
Certolizumab	5		44	0,50	0,20-1,28
Vedolizumab	2		7	–	–
Ustekinumab	7		37	0,85	0,37-1,93
Interruzione della gravidanza e rischio di aborto (n=291)					
Infliximab	183		423	1,13	0,86-1,50
Adalimumab	79		171	1,17	0,85-1,59
Golimumab	3		4	1,83	0,41-8,22
Certolizumab	7		42	0,39	0,17-0,88
Vedolizumab	3		6	1,22	0,30-4,89
Ustekinumab	7		37	0,45	0,20-1,01

Discussione

L'obiettivo di questo studio è stato quello di investigare potenziali segnali di sicurezza, quantificando l'associazione tra insorgenza di eventi avversi materno/fetali ed esposizione a diversi farmaci biologici utilizzati per il trattamento delle IBD, in un ampio intervallo temporale e in un contesto di pratica clinica, utilizzando una delle banche dati più grandi liberamente disponibili.

Le IBD hanno un'alta prevalenza in donne in età riproduttiva; questo può avere un impatto significativo sulla gravidanza, dal concepimento al parto. I prodotti biologici utilizzati in donne in gravidanza con IBD sono diversi e, nonostante le evidenze cliniche sempre più numerose, non sono ancora disponibili dati definitivi sugli effetti di questi farmaci sulla gravidanza.

Da quest'analisi caso/non-caso effettuata sul FAERS non è emerso alcun potenziale segnale in grado di minare la sicurezza relativamente agli eventi avversi materno/fetali e, questi risultati sono in linea con quanto è possibile desumere dalla letteratura [18, 19]. Il tasso di incidenza di disturbi congeniti e di aborti spontanei in donne affette da IBD non differisce notevolmente da quello della popolazione generale [6; 20]. Una metanalisi di 4 studi che riporta eventi avversi occorsi durante la gravidanza ha incluso 349 donne trattate con controlli anti-TNF-alfa e 747. L'OR aggregato per gli esiti sfavorevoli in gravidanza è stato di 1,00 (CI 95% 0,72-1,41, $X^2=2,04$, $I^2=0\%$), non rilevando alcuna differenza significativa tra i pazienti esposti e i controlli [21]. Un'altra metanalisi ha mostrato che il rischio di "parto prematuro" era leggermente aumentato, ma non ha raggiunto la significatività statistica [OR 1,21 (0,74-2,00); $p=0,45$]. Risultati simili si sono ottenuti anche per l'evento avverso "basso peso alla nascita" [OR 1,36 (0,77-2,38); $p=0,29$] [22].

Infliximab e adalimumab, come riportato dalla **Tabella 4**, sono stati i farmaci più segnalati in questa analisi, probabilmente perché sono commercializzati da più tempo e vengono prescritti con maggiore frequenza. [23]. Inoltre, è stato osservato un ROR <1 significativo per certolizumab Pegol e "interruzione della gravidanza e rischio di aborto" [ROR 0,39 (0,17-0,88)], che potrebbe essere interpretato come espressione di un potenziale rischio ridotto. In linea con quanto ottenuto, uno studio di farmacocinetica ha dimostrato un trasferimento placentare trascurabile di CZP dalle madri ai lattanti, evidenziando inoltre una mancanza di esposizione fetale durante il terzo trimestre. Questi dati, quindi, sono favorevoli alla continuazione del trattamento con CZP durante la gravidanza [24].

Finora non sono stati registrati aumenti significativi di eventi avversi in gravidanza in donne che hanno continuato il trattamento con farmaci biologici dal momento del concepimento al primo trimestre di gravidanza [25]. Una recente metanalisi ha dimostrato che la continuazione della terapia con anti-TNF rispetto alla sospensione prima della trentesima settimana non era significativamente associata a parto pretermine [RR 1,41 (0,77-2,60); $I^2=0\%$]; lo stesso risultato è stato riscontrato per l'evento avverso "malformazioni congenite" in donne che hanno continuato la terapia con anti-TNF-alfa durante il terzo trimestre di gravidanza [RR 1,28 (0,47-3,49); $I^2=0\%$] [1].

L'IBD attiva, al momento del concepimento, può influire negativamente sia sulle donne che sul feto; è quindi necessario scegliere il trattamento più efficace e adeguato. Alcuni studi hanno segnalato tassi crescenti di parto pretermine, morte neonatale, basso peso alla nascita e aborti spontanei in pazienti con malattia attiva durante la gravidanza [4]. La malattia incontrollata può quindi spiegare il maggior numero di segnalazioni relative a "gravidanza, travaglio e complicazione del parto" e "interruzione della gravidanza e rischio di aborto" riscontrate in questo studio rispetto alle altre AE di interesse. A questo proposito, una metanalisi di 14 studi ha rilevato un rischio significativamente più elevato di avere la malattia attiva durante la gravidanza in pazienti con UC che hanno concepito durante la malattia attiva (55%) rispetto a quelle (36%) che hanno concepito mentre la malattia era in remissione [RR 2,0 (1,5-3); $p=0,001$]; il rischio, è risultato più elevato anche in pazienti con CD che hanno concepito in condizioni di malattia attiva [RR 2,0 (1,2-3,4); $p=0,006$] [26].

Per quanto riguarda la sicurezza dei farmaci anti-integrina (VDZ) e anti-interleuchina (UST) durante la gravidanza, sono disponibili poche informazioni, pertanto, per le donne gravide affette da IBD, sono necessari ulteriori studi [20]. Recentemente, è stato

eseguito uno studio clinico multicentrico in donne gravide affette da IBD trattate con UST e VDZ, e sono emersi i seguenti risultati: su 68 gravidanze, il 66% di pazienti ha mantenuto VDZ e il 76% ha mantenuto UST durante il periodo di gestazione senza gravi complicazioni materne o neonatali; sono stati osservati 2 casi di malformazioni congenite nei neonati. Non sono emerse differenze negli esiti avversi neonatali/materni tra pazienti che hanno interrotto VDZ o UST prima del concepimento e pazienti che hanno mantenuto il trattamento durante la gravidanza.

Confrontando UST e VDZ con gli inibitori anti-TNF-alfa, il rischio di AE è risultato simile tra i gruppi e, in particolare anche il rischio di complicazioni materne era paragonabile [27]. I risultati della presente analisi sono in linea con quelli sopra menzionati.

A conoscenza degli autori, limitatamente agli studi effettuati su database di segnalazioni spontanee, questo è il primo che ha analizzato la sicurezza dei farmaci biologici in donne gravide affette da IBD. Recentemente, solo Carnovale et al. [19], in seguito ad uno studio condotto sul database FAERS, non hanno rilevato potenziali segnali relativi alla sicurezza degli inibitori del TNF-alfa nella popolazione generale di donne incinte [ROR<1 non significativo per tutte le AE tranne per le complicazioni del parto e del travaglio, ROR 1,36 (1,25; 1,47)]. In ogni caso, dato il comune uso in gravidanza dei farmaci inibitori del TNF-alfa, nello studio di cui sopra sono stati presi in considerazione solo per effettuare una comparazione, inoltre UST e VDZ non sono stati inclusi nell'analisi.

L'uso di un database di segnalazione spontanea come FAERS presenta alcuni importanti limiti intrinseci. In primo luogo, la banca dati FAERS può contenere duplicati, distorsioni (reporting bias) inerenti alla natura volontaria della segnalazione, come under-reporting e over-reporting e, la possibile mancanza di informazioni può inficiare sulla qualità della segnalazione. In secondo luogo, manca una valutazione del nesso di causalità, che dovrebbe essere fatta contestualmente all'esecuzione del rilevamento del segnale tramite una valutazione clinica degli AE [28]. Infine, è importante ricordare che questa analisi deve essere considerata come un'analisi preliminare per il rilevamento di un potenziale segnale poiché, non essendo disponibili i dati di prescrizione, non consente la quantificazione di un rischio reale.

D'altra parte, le analisi basate sui dati raccolti nella banca dati FAERS rappresentano uno strumento di particolare importanza per la generazione di ipotesi per studi futuri soprattutto in setting clinici così delicati, laddove le informazioni in merito al profilo di sicurezza/efficacia dei farmaci sono estremamente limitate. La condivisione di questi dati, inoltre, contribuisce all'aggiornamento continuo e necessario, per tutti i clinici che si occupano direttamente e indirettamente della gestione farmacologica di donne in età fertile e gravide.

In conclusione, il presente studio, relativamente agli eventi avversi materno/fetali, evidenzia un profilo di sicurezza favorevole di tutti i farmaci biologici oggetto d'indagine. Questa analisi ha contribuito a fornire ulteriori evidenze in merito all'utilizzo di questi farmaci, consentendo di accrescere le conoscenze in merito al loro uso in questo delicato contesto clinico, ed è il primo studio che ha analizzato la sicurezza dei farmaci biologici in donne in gravidanza affette da IBD nella *real-life*, inoltre, è il primo che ha indagato il diverso rischio di insorgenza di AE a seconda del farmaco biologico somministrato.

In merito all'impiego delle terapie biologiche attualmente utilizzate nella gestione di pazienti affette da IBD, sono sempre di più le prove che sostengono che queste sono sicure con rischi minimi e che possono essere mantenute durante tutto il periodo di gestazione; tuttavia, sono necessarie ulteriori analisi, soprattutto per quei farmaci di più recente impiego.

Bibliografia

- [1] Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; S1542-3565(20): 31281-31287.
- [2] O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(9): 2750-2761.
- [3] Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM, Masson PL, De Keyser F, Louis E. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis*. 2012; 6(8): 811-823.
- [4] Picardo S, Seow CH. The impact of pregnancy on biologic therapies for the treatment of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020; 44-45: 101670.

- [5] Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: a report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(4): 308-323.
- [6] Picardo S, Seow CH. A Pharmacological Approach to Managing Inflammatory Bowel Disease During Conception, Pregnancy and Breastfeeding: Biologic and Oral Small Molecule Therapy. *Drugs.* 2019; 79(10):1053-1063.
- [7] Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(5): 591-599.
- [8] Nielsen OH, Loftus EV Jr, Jess T. Safety of TNF- α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2013; 11: 174.
- [9] Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther.* 2018; 35(11): 1763-1774.
- [10] Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, Okuno Y. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.* 2013; 10(7): 796-803.
- [11] Mazhar F, Pozzi M, Gentili M, Scatigna M, Clementi E, Radice S, Carnovale C. Association of Hyponatraemia and Antidepressant Drugs: A Pharmacovigilance-Pharmacodynamic Assessment Through an Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *CNS Drugs.* 2019; 33(6): 581-592.
- [12] Pozzi M, Carnovale C, Mazhar F, Peeters GGAM, Gentili M, Nobile M, Radice S, Clementi E. Adverse Drug Reactions Related to Mood and Emotion in Pediatric Patients Treated for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comparative Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *J Clin Psychopharmacol.* 2019; 39(4): 386-392.
- [13] Carnovale C, Mosini G, Gringeri M, Battini V, Mazhar F, Pozzi M, Clementi E, Radice S. Interaction between paracetamol and lamotrigine: new insights from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75(9): 1323-1325.
- [14] FDA Public Dashboard. Available at: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>. [Accessed October 2020].
- [15] Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 23.0. Available at: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/SMQ_intguide_23_0_English.pdf. [Accessed June 20, 2020].
- [16] Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf.* 2002; 25(6): 453-458.
- [17] Bate A, Pariente A, Hauben M, Bégaud B. Quantitative signal detection and analysis in pharmacovigilance. In: Andrews E, Moore N, editors. *Mann's pharmacovigilance*. 3rd ed., London: Wiley; 2014. p. 331e54.
- [18] Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, Friedman S, Kane S, Manthey J, Sauberan J, Stone J, Jain R. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; 25(4):627-641. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis.* 2019; 25(11): e153.
- [19] Carnovale C, Tombetti E, Battini V, Mazhar F, Radice S, Nivuori M, Negro E, Tamanini S, Brucato A. Inflammasome Targeted Therapy in Pregnancy: New Insights From an Analysis of Real-World Data From the FAERS Database and a Systematic Review. *Front Pharmacol.* 2021; 11: 612259.
- [20] Wieringa JW, Driessen GJ, Van Der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(8): 811-818.
- [21] Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A, Sands BE, Marshall JK. Anti-TNF α therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(10): 1862-1869.
- [22] Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor α Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(8): 979-988.
- [23] Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, Arthanari S, Cunningham J, Flanders L, Moore L, Crossley A, Purushotham N, Desai A, Piper M, Nisar M, Khamashta M, Williams D, Gordon C, Giles I; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(9): 1693-1697.
- [24] Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, van Tubergen A, Shaughnessy L, Simpson J, Teil M, Helmer E, Wang M, Chakravarty EF. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(2): 228-233.
- [25] Androulakis I, Zavos C, Christopoulos P, Mastorakos G, Gazouli M. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(47): 13205-13211.
- [26] Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38(5): 460-406.
- [27] Wils P, Seksik P, Stefanescu C, Nancey S, Allez M, Pineton de Chambrun G, Altwegg R, Gilletta C, Vuitton L, Viennot S, Serrero M, Fumery M, Savoye G, Collins M, Goutorbe F, Brixi H, Bouguen G, Tavernier N, Boualit M, Amiot A, Abitbol V, Laharie D, Pariente B; PREGNANCY-GETAID study group. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 53(4): 460-470.
- [28] Faillie JL. Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapie.* 2019; 74(2): 225-232.



CORSO di PERFEZIONAMENTO in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2020-2021

LA VACCINO-VIGILANZA E LA SUA IMPORTANZA DURANTE IL COVID-19

Vaccinovigilance and its importance during COVID-19

Valentina Simone

Janssen Cilag S.A. - Janssen COVID-19 Vaccine Medical Contact Center

Keywords

Immunization
AEFI
COVID-19
Effectiveness
Viral vector Vaccine

Abstract

Pharmacovigilance is the set of activities aimed at identifying, evaluating, understanding, and preventing adverse effects or any other problem related to the use of medicines, in order to ensure a favourable benefit/risk ratio for the population. In this context, the Vaccine-surveillance deals with the collection, evaluation, analysis, and communication of adverse events that may arise after immunization (AEFI, Adverse Event Following Immunization) and which therefore allow to constantly monitor efficacy and tolerability to guarantee the safe use of drugs and vaccines and ensure that the benefit/risk ratio remains favourable over time. The main activity of Vaccinovigilance is represented by the spontaneous reporting of adverse events after vaccination monitoring the safety of vaccines even after their approval and placing on the market.

Introduzione

La sicurezza e l'efficacia di un farmaco sono definite durante le fasi di sperimentazione pre-marketing, ma esse, a causa delle loro intrinseche caratteristiche, non permettono di valutare in modo completo il rapporto beneficio/rischio di un farmaco nelle reali condizioni di utilizzo.

La Farmacovigilanza è l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, al fine di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. In tale ambito, la Vaccinovigilanza [1] si occupa della raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che possono insorgere dopo l'immunizzazione (AEFI, *Adverse Event Following Immunization*) e che, quindi, permettono di controllare costantemente efficacia e tollerabilità per garantire l'uso sicuro di farmaci e vaccini e di accertare che il rapporto beneficio/rischio si mantenga favorevole nel corso del tempo.

L'attività principale della vaccinovigilanza è rappresentata dalla segnalazione spontanea degli eventi avversi dopo vaccinazione, che rappresenta un metodo semplice, economico ed efficace per la ridefinizione del profilo terapeutico di un vaccino. La vaccinovigilanza rappresenta dunque uno strumento per monitorare la sicurezza dei vaccini anche dopo la loro approvazione e immissione in commercio.

Corrispondenza: Valentina Simone. Janssen Cilag S.A. - Janssen COVID-19 Vaccine Medical Contact Center. E-mail: vale.si1992@gmail.com

Cos'è un vaccino

Il vaccino è un farmaco che stimola il sistema immunitario a produrre anticorpi, deputati a combattere i microrganismi causa di malattia. In pratica, quando ci vacciniamo, il nostro corpo reagisce come se stesse affrontando un'infezione, senza tuttavia averla contratta. La vaccinazione lo rende cioè capace di riconoscere, attraverso lo sviluppo della memoria immunologica, l'agente estraneo contro cui il vaccino è diretto e di innescare una risposta immune molto più velocemente di quanto avverrebbe in risposta a un'infezione naturale in una persona che non abbia precedentemente contratto la malattia.

Possiamo distinguere i seguenti tipi di vaccini:

- 1) vaccini inattivati: sono costituiti da virus o da batteri uccisi con mezzi chimici (acetone, betapropiolattone, fenolo) o fisici (calore e raggi UV);
- 2) vaccini vivi attenuati: costituiti da virus o da batteri che mantengono la capacità di moltiplicarsi nell'organismo del paziente vaccinato, stimolando le sue difese immunitarie, ma sono incapaci di provocare manifestazioni cliniche;
- 3) vaccini con frazioni di microrganismi: costituiti da virus frammentati, ma senza purificazione degli antigeni protettivi, che sono meno reattogeni e sufficientemente immunogeni;
- 4) vaccini ad antigeni purificati: la loro produzione richiede raffinate tecniche di purificazione delle componenti batteriche o virali;
- 5) vaccini ad anatossine: utilizzati per combattere patologie sostenute da germi produttori di tossine (es. Tetano, Difterite) e prodotti utilizzando molecole provenienti dall'agente infettivo, non in grado di provocare la malattia ma sufficienti ad attivare le difese immunitarie dell'organismo;
- 6) vaccini proteici ricombinanti: prodotti mediante la tecnologia del DNA ricombinante che prevede l'inserimento di materiale genetico codificante l'antigene (una proteina o parte di essa) in microrganismi che produrranno l'antigene, poi raccolto e purificato;
- 7) microrganismi "chimerici": costituiti da virus e batteri attenuati manipolati geneticamente inserendo nel loro DNA i geni che codificano la produzione degli antigeni protettivi propri di altri patogeni.

Come funzionano i vaccini

Una volta somministrati, i vaccini simulano il primo contatto con l'agente infettivo evocando una risposta immunologica (immunità umorale e cellulare) simile a quella causata dall'infezione naturale, senza però causare la malattia e le sue complicanze. Il principio alla base di questo meccanismo è la memoria immunologica: la capacità del sistema immunitario di ricordare quali microrganismi estranei hanno attaccato il nostro organismo in passato e di rispondere velocemente.

I vaccini possono essere somministrati singolarmente o in combinazione. Il vaccino combinato è costituito dall'utilizzo, nella stessa preparazione, di più vaccini e sfrutta le capacità del sistema immunitario di riconoscere e reagire contemporaneamente a più antigeni.

La via di somministrazione dei vaccini è scelta in base al tipo di vaccino in modo da ottimizzare la risposta immunologica. Essa può essere: orale, intradermica, sottocutanea, intramuscolare e parenterale. Inoltre, ci sono vaccinazioni che consistono nella somministrazione di un'unica dose e altre che prevedono la somministrazione di più dosi (richiamo).

Nonostante la vaccinazione sia per definizione un intervento preventivo, che quindi va fatto prima dell'esposizione all'agente infettivo, in alcuni casi può essere utilizzata anche a esposizione avvenuta e prende il nome di "profilassi post-esposizione".

Sviluppo e commercializzazione dei vaccini

La produzione di un nuovo vaccino segue le stesse fasi di sviluppo di un potenziale farmaco e richiede tempi anche molto lunghi (sino a 10 anni, **Figura 1**).

S'inizia con l'allestimento dei preparati vaccinali, diversi a seconda che contengano il microrganismo in una forma attenuata o completamente inattivata, o che ne contengano solo alcune componenti.

Una volta ottenuto, il preparato passa alla fase di sperimentazione preclinica, in cui se ne osserva il comportamento e il livello di tossicità. In laboratori altamente specializzati sono eseguiti studi in vitro e in vivo per identificare quale componente del microrganismo sarà in grado di stimolare in maniera ottimale il sistema immunitario. In questa fase si valutano anche tolleranza, risposta immunitaria ed efficacia protettiva del vaccino da sviluppare.

Terminata la sperimentazione preclinica, si passa a quella clinica. Regolata sia a livello comunitario che nazionale [2], si suddivide in quattro fasi: le prime tre (che coinvolgono un numero crescente di volontari) si svolgono prima della messa in commercio del vaccino, mentre la quarta è rappresentata dagli studi post-commercializzazione e coinvolge milioni di persone.

Negli studi di fase 1 il vaccino è testato su un numero limitato di persone (alcune decine) per valutarne la tollerabilità, intesa come la frequenza e la gravità degli effetti avversi del vaccino.

Durante gli studi di fase 2, che possono coinvolgere anche centinaia di persone, il potenziale vaccino è somministrato a dosi diverse e se ne studiano gli effetti, sia in termini di tossicità sia d'immunogenicità, vale a dire la capacità del vaccino di indurre una risposta immunitaria valida.

Negli studi di fase 3, viene fatta una prova di efficacia del vaccino su larga scala, in genere alcune migliaia di volontari soggetti di solito arruolati in più centri di ricerca.

Dopo aver verificato che tutti i risultati dei test siano in linea con gli standard richiesti, il produttore procede alla preparazione di un dossier da inviare alle autorità competenti (l'Agenzia italiana del farmaco - AIFA e la *European medicines agency* - EMA) per richiederne la registrazione e l'autorizzazione alla commercializzazione, che può avvenire solo dopo il nulla osta ufficiale delle autorità.

A questo punto si entra negli studi di fase 4 che consistono nel monitoraggio di sicurezza ed effetti secondari del vaccino negli anni e su una popolazione in costante aumento.

I controlli sui vaccini

La qualità dei vaccini a uso umano è un fattore molto importante da considerare perché sono farmaci che sono utilizzati in una popolazione sana a scopo profilattico e per i quali il rapporto beneficio/rischio si basa anche su complesse valutazioni di natura epidemiologica.

Dopo la fase di sviluppo farmaceutico, i vaccini sono analizzati per numerosi parametri di qualità che devono confermare che il prodotto sia adeguato all'impiego; segue poi l'effettuazione degli studi pre-clinici, utilizzando sistemi sperimentali convalidati che

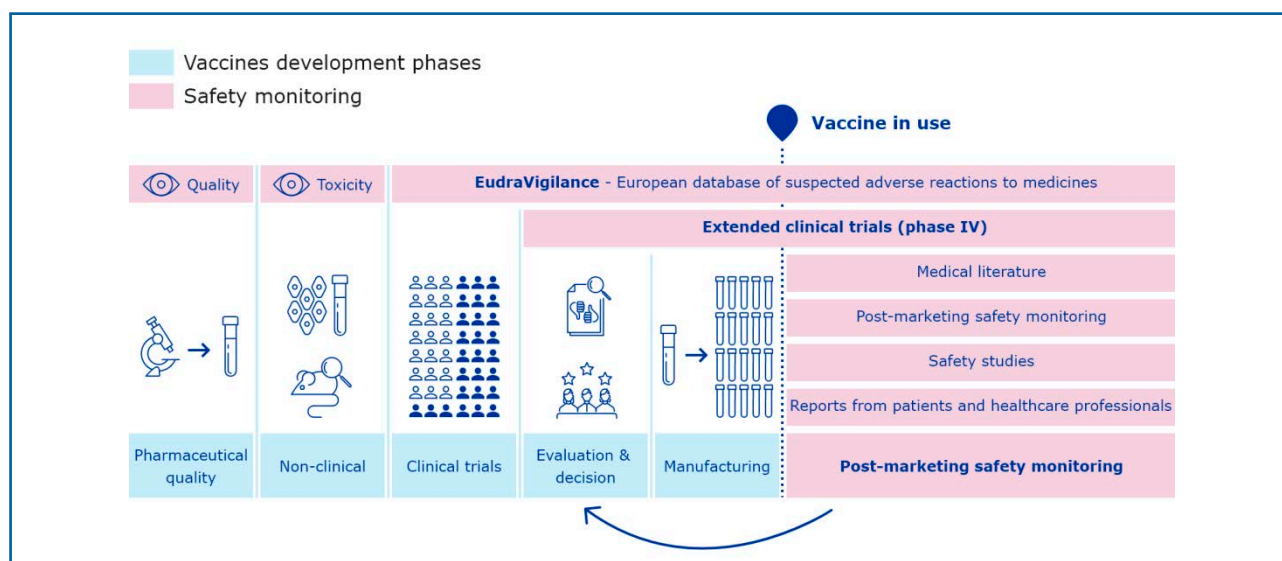


Figura 1 Come viene studiata la sicurezza del vaccino.

consentono di valutare la sicurezza e, per quanto la conoscenza scientifica lo consenta, l'eventuale presenza di rischi per la salute associati alla loro somministrazione. Infatti, solo in seguito alla valutazione da parte dell'autorità regolatoria della documentazione fornita dalla ditta sugli studi di sicurezza pre-clinica (modelli in vitro e in vivo), il vaccino viene avviato alla sperimentazione clinica, al fine di confermarne ulteriormente la sicurezza e valutarne l'efficacia nell'uomo con studi controllati progressivamente più ampi (studi di sperimentazione clinica di Fase I, II e III). Il vaccino, al termine di questa lunga serie di sperimentazioni/valutazioni, viene sottoposto a una procedura di autorizzazione all'immissione in commercio, in cui l'Autorità di controllo nazionale o europea, secondo il tipo di vaccino, esprime un giudizio di accettabilità o meno del prodotto, sulla base dei dati di qualità e sicurezza/efficacia pre-clinica e clinica forniti dall'azienda. Da sottolineare che l'approccio descritto è condotto secondo regole e procedure ben definite a livello internazionale e nazionale [1, 2]. Al termine di questo lungo processo, il vaccino può essere autorizzato o meno al suo utilizzo nella popolazione identificata nell'ambito dello studio clinico. Nel caso venga autorizzato, ogni lotto prima di essere commercializzato in Italia e in molti paesi europei è sottoposto per legge a controllo di stato da parte di uno degli *Official Medicine Control Laboratory* del Network Europeo, secondo regole e procedure condivise e consolidate [1-3].

In seguito alla fase di registrazione, si avviano le attività di farmacovigilanza, che valuta tutte le possibili associazioni tra il trattamento e i potenziali effetti avversi, consente di acquisire informazioni più ampie su tutta la popolazione trattata e sulla presenza di reazioni (previste/prevedibili o meno) a seguito della somministrazione. Pertanto, le segnalazioni di eventi avversi emersi negli studi clinici e adeguatamente considerati nella fase autorizzativa (poi riportati nel foglietto illustrativo) sono integrate dalle eventuali segnalazioni di farmacovigilanza che provengono dall'uso sul campo dei vaccini stessi in una popolazione molto più ampia e caratterizzata da possibili variabili individuali. In questa fase vengono quindi evidenziate eventuali reazioni avverse così rare da essere evidenziabili solo dopo che milioni d'individui siano stati trattati.

La vaccinovigilanza

La vaccinovigilanza ha vari obiettivi:

- 1) la sorveglianza post-marketing dei vaccini;
- 2) l'identificazione degli eventi avversi nuovi e il monitoraggio delle reazioni avverse note;
- 3) l'identificazione dei fattori di rischio o di eventuali condizioni concomitanti o preesistenti che possono favorire l'insorgenza delle reazioni avverse;
- 4) l'identificazione di particolari lotti responsabili di reazioni avverse;
- 5) la raccolta e la messa a diffusione di informazioni sull'efficacia e la tollerabilità dei vaccini nel tempo;
- 6) la valutazione della relazione causale tra vaccino ed evento avverso.

Il sistema di sorveglianza per le reazioni avverse associate alle vaccinazioni ha lo scopo principale di garantire la massima sicurezza delle strategie vaccinali. Il sistema di sorveglianza degli eventi avversi da vaccino fa capo ai medici vaccinatori, ai quali è affidato il compito di segnalare all'Azienda Sanitaria competente per territorio qualsiasi evento sospetto.

Segnalare è sempre importante, poiché le segnalazioni contribuiscono a fornire potenziali segnali precoci di allarme, non rilevati durante le fasi di sperimentazione pre-commercializzazione, che hanno bisogno di altri approfondimenti, mediante studi specifici, per essere smentiti o confermati e quantificati in termini di rischio.

È utile ricordare che:

- una segnalazione completa di tutti i dati disponibili (qualità della segnalazione) consente la valutazione del nesso di causalità tra la reazione avversa e il vaccino sospetto;
- tali valutazioni possono essere fatte solo a livello dei Centri delle autorità regolatorie nazionali e internazionali, con specifiche metodologie farmacoepidemiologiche, e per questo è indispensabile avere il maggior numero di segnalazioni;
- è quindi importante segnalare sempre una sospetta reazione avversa insorta dopo vaccinazione.

La vaccinovigilanza in Italia e in Europa

L'attuale legislazione europea di farmacovigilanza, oltre che su leggi e regolamenti, è basata su una serie di norme definite *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) [1, 2, 4]. Vista la peculiarità dei vaccini, è stata elaborata anche una specifica GVP per i vaccini, che focalizza l'attenzione sulle modalità di realizzazione di un'efficace attività di vaccino-vigilanza.

Dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, ciascun lotto di vaccino è soggetto alle stesse regole di farmacovigilanza degli altri medicinali e il monitoraggio di sicurezza viene effettuato principalmente attraverso:

- la vaccinovigilanza attiva e passiva;
- i rapporti periodici di sicurezza previsti dalle GVP, che le aziende produttrici di vaccini devono elaborare nel corso della "vita" del prodotto tra cui:
 - il documento *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* che, realizzato con intervalli da 1 a 5 anni secondo il tipo di vaccino, racchiude la presentazione e la discussione dei dati concernenti la sicurezza (reazioni avverse, segnali e rischi) e include la valutazione del beneficio basata sui dati di *efficacy* ed *effectiveness*,
 - il documento *Risk Management Plan* (RMP), che illustra e valuta l'insieme delle attività di farmacovigilanza e interventi (*risk management system*) adottati dall'azienda, atte a identificare, caratterizzare, prevenire e minimizzare i rischi relativi al prodotto,
 - i *post-authorization safety studies* (PASS), ovvero gli studi interventistici o non-interventistici condotti dalle aziende, che hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio di sicurezza, confermare il profilo di sicurezza o valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio (*risk management measures*).

Le segnalazioni spontanee di AEFI (da medici, operatori sanitari e pazienti) vengono raccolte nel database della Rete nazionale di farmacovigilanza (RNF). La segnalazione può essere effettuata online (attraverso la piattaforma informatica denominata Vigifar-maco [4-8] dell'Agenzia nazionale del farmaco, AIFA) o inviando il modulo cartaceo debitamente compilato via posta (o fax o e-mail) al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza del segnalatore. Queste sono definite attività di sorveglianza passiva.

L'AIFA valuta ciascun caso e provvede a inoltrare le segnalazioni di quelli gravi al database europeo di Eudravigilance (che raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci autorizzati nello Spazio economico europeo). Le attività di farmacovigilanza sono inoltre potenziate attraverso il collegamento con Vigibase, il database dell'OMS per il monitoraggio internazionale dei farmaci, che raccoglie le segnalazioni che provengono attualmente da 125 Paesi di tutto il mondo.

La RNF garantisce non solo la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee, ma anche la rapida diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA sulla sicurezza dei vaccini, attraverso un network che coinvolge AIFA, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano, Unità sanitarie locali, ospedali, istituti di ricerca e cura a carattere scientifico e industrie farmaceutiche.

La disponibilità di tutti questi dati permette di evidenziare rapidamente problematiche specifiche che meritano ulteriori approfondimenti e aumenta le dimensioni delle popolazioni studiate, consentendo di valutare anche AEFI molto rari che non possono essere adeguatamente studiati usando i dati derivanti da un'area geografica limitata o da un campione selezionato.

Per quanto riguarda la vaccinovigilanza attiva, si tratta di progetti che permettono la raccolta di sospette AEFI, incoraggiando e facilitando le segnalazioni da parte degli operatori sanitari in situazioni specifiche (per esempio, per nuovi vaccini o per periodi limitati di tempo).

Nella maggior parte dei Paesi europei, la segnalazione di AEFI è governata da leggi o altre norme, spesso integrate da linee guida o altre raccomandazioni ufficiali [9]. L'autorità responsabile è l'agenzia regolatoria dei farmaci in tutti i Paesi, tranne in Austria, Svizzera e Lussemburgo. In Finlandia e nei Paesi Bassi le autorità regolatorie hanno delegato la gestione pratica del sistema di segnalazione ad altre organizzazioni (rispettivamente, *National Public Health Institute* [KTL] e Fondazione olandese per la farma-

covigilanza [LAREB] per gli adulti e l'Istituto Nazionale di Sanità Pubblica e dell'Ambiente [RIVM] per i bambini).

Tutti gli stati membri dell'Unione Europea fanno riferimento all'EMA. Tutti gli stati eccetto Germania, Italia e Svizzera collaborano inoltre con l'*Uppsala Monitoring Centre* in Svezia, che gestisce il database delle reazioni avverse ai farmaci per il Programma per il monitoraggio internazionale dei farmaci dell'OMS.

Pandemia COVID-19 e vaccini sviluppati

Alla fine di dicembre 2019, il nuovo coronavirus SARS-CoV-2 aveva iniziato a circolare in Cina, in particolare a Wuhan. La data ufficiale in cui inizia la storia del nuovo coronavirus è il 31 dicembre, quando le autorità sanitarie locali comunicarono questi casi insoliti di polmoniti. All'inizio di gennaio 2020 la città aveva riscontrato decine di casi e centinaia di persone erano sotto osservazione.

Il 9 gennaio le autorità cinesi dichiararono ai media locali che il patogeno responsabile era un nuovo ceppo di coronavirus, della stessa famiglia dei coronavirus responsabili della SARS e della MERS e anche di banali raffreddori, ma diverso da tutti questi. L'OMS divulgò la notizia il 10 gennaio.

Il 12 gennaio il virus fu sequenziato e la Cina condivise la sequenza genetica. Questo ha rappresentato il primo passo importante, in termini di ricerca, anche per sviluppare e diffondere i test (i kit) diagnostici. Il 21 gennaio le autorità sanitarie locali e l'OMS annunciarono che il nuovo coronavirus, passato probabilmente dall'animale all'essere umano, si trasmetteva anche da uomo a uomo. Il ministero della Salute iniziò a raccomandare di non andare in Cina salvo stretta necessità.

Alla fine di gennaio, il rischio di diffusione passò da moderato ad alto e nella serata del 30 gennaio l'OMS dichiarò lo stato di emergenza sanitaria globale. L'11 febbraio si diede un nome alla nuova malattia causata dal coronavirus. Il nome, scelto dall'OMS, fu COVID-19. Il virus cambiò nome da 2019-nCoV a SARS-CoV-2 perché il patogeno era parente del coronavirus responsabile della SARS (che però era molto più letale anche se meno contagiosa). L'11 marzo l'OMS dichiarò lo stato di pandemia.

Da quando è stata pubblicata la sequenza genetica del virus SARS-CoV-2, scienziati, industrie e altre organizzazioni in tutto il mondo hanno collaborato per sviluppare il prima possibile vaccini sicuri ed efficaci contro il COVID-19.

Alcuni vaccini sono stati realizzati utilizzando la stessa tecnologia o "piattaforma" di vaccini attualmente in uso, altri sono realizzati utilizzando nuovi approcci. L'obiettivo di tutti questi vaccini è di produrre una risposta immunitaria al fine di neutralizzare il virus e impedire l'infezione delle cellule. Le principali tecnologie utilizzate sono state le seguenti:

- vaccini virali inattivati,
- vaccini vivi attenuati,
- vaccini proteici ricombinanti,
- vaccini a vettore virale,
- vaccini a DNA,
- vaccini a RNA.

Normalmente, lo sviluppo di un vaccino è un processo lungo, che va dai 7 ai 10 anni, durante i quali si susseguono i test di qualità, la sperimentazione preclinica e le fasi della sperimentazione clinica nell'uomo. In Europa, quando un'azienda farmaceutica ritiene di essere in grado di dimostrare qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto per una specifica indicazione terapeutica, sottopone all'EMA una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, e quando riceve l'approvazione e l'autorizzazione da parte della Commissione Europea, allora può iniziare a produrre su ampia scala.

Gli studi sui vaccini contro il COVID-19 sono iniziati nella primavera 2020 e in meno di un anno l'EMA ha raccomandato di concedere un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata al primo vaccino, Comirnaty di BioNTech/Pfizer; subito dopo l'ha concessa per il vaccino mRNA-1273 di Moderna, entrambi i vaccini basati sulla stessa tecnologia a RNA messaggero (mRNA).

Il processo di sviluppo ha subito un'accelerazione mai verificatasi in precedenza, ma senza escludere nessuna tappa del processo. L'EMA ha valutato i vaccini contro il COVID-19 in base alle stesse procedure utilizzate per autorizzare qualsiasi altro farmaco o vaccino.

Nel caso della cosiddetta *rolling review* o dell'autorizzazione condizionata, queste procedure sono state eseguite in tempi e con modalità molto più rapide (**Figura 2**); infatti, l'EMA ha offerto alle aziende orientamento e supporto per presentare la domanda di approvazione, e ha utilizzato procedure rapide di analisi, valutando i dati che via via si sono resi disponibili.

Al termine del processo di valutazione, l'EMA ha potuto quindi raccomandare un'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio, cioè un tipo di approvazione che si basa su dati meno completi rispetto a quelli richiesti per una "normale" procedura di approvazione e immissione in commercio, e che però, una volta concessa, le aziende sono obbligate a fornire entro determinate scadenze, ulteriori dati per confermare che i benefici continuano a superare gli eventuali rischi. Le autorità regolatorie fanno ricorso a questo strumento se il beneficio della disponibilità immediata di un farmaco supera chiaramente il rischio legato al fatto che non tutti i dati sono ancora disponibili.

Il terzo vaccino approvato è stato Vaxzevria dell'Università di Oxford e AstraZeneca, il quarto Ad26.CO2.S di Janssen (Johnson & Johnson) (**Figura 3**). Questi ultimi due sono vaccini a vettore virale [10, 11].

Figura 2 Tempistiche indicative per i vaccini COVID-19 (A) rispetto ai vaccini standard (B).

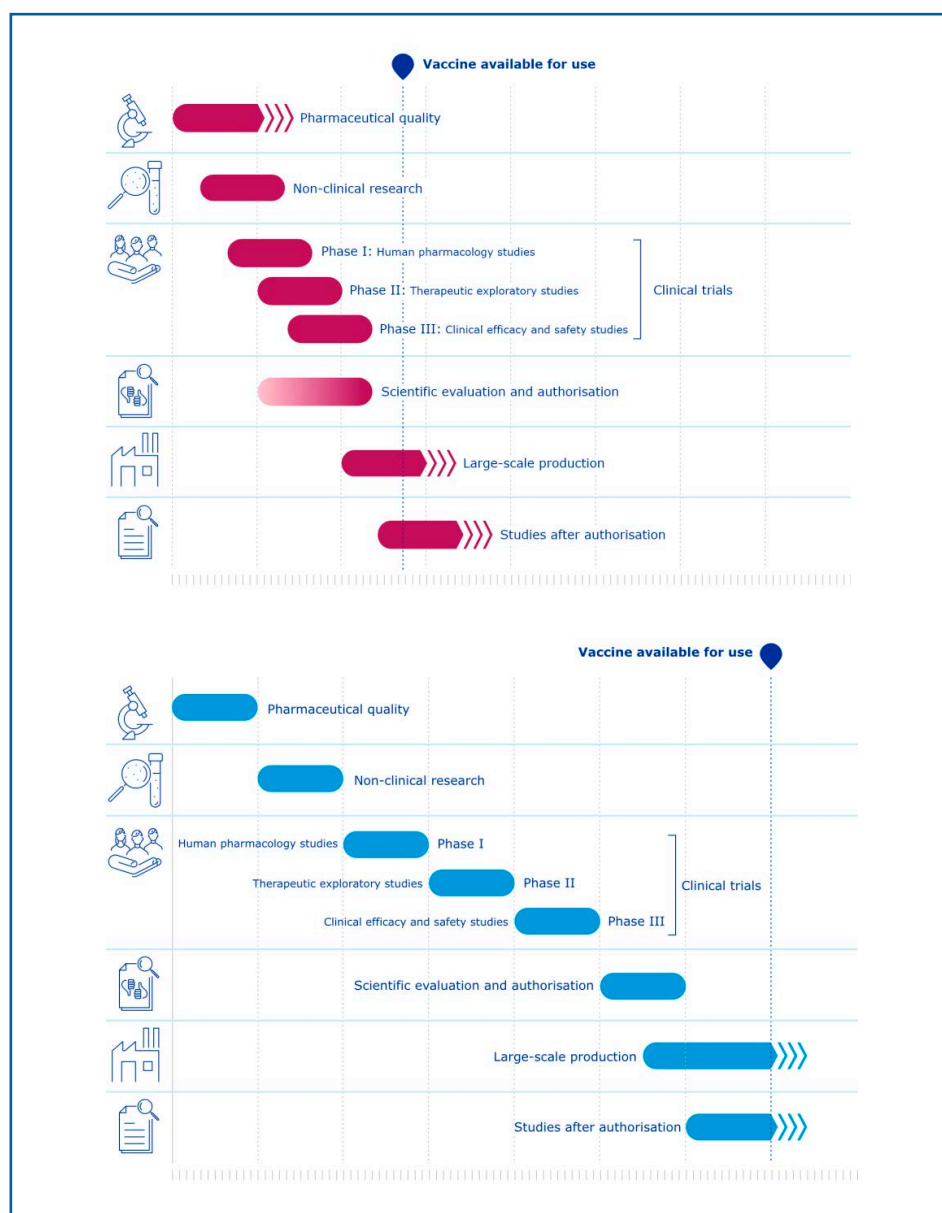


Figura 3 Come è stata studiata la sicurezza del vaccino J&J.



Focus sul vaccino di Janssen

Il vaccino COVID-19 Janssen è un vaccino a vettore virale utilizzato nelle persone di età pari o superiore a 18 anni. È composto da un vettore ricombinante basato su adenovirus umano di tipo 26 incompetente per la replicazione, opportunamente modificato per contenere il gene che codifica per la sequenza completa della proteina spike (S) del virus SARS-CoV-2 in una conformazione stabilizzata (vaccino Ad26.COV2.S). Il coronavirus si serve della proteina spike, presente sulla sua superficie esterna, per penetrare all'interno delle cellule umane.

L'adenovirus trasmette il gene SARS-CoV-2 nelle cellule della persona vaccinata. Le cellule possono quindi utilizzare il gene per produrre la proteina spike. Il sistema immunitario della persona riconoscerà la proteina spike come estranea e produrrà anticorpi e attiverà i linfociti T (globuli bianchi) per bersagliarla.

In seguito, se la persona entra in contatto con il virus SARS-CoV-2, il sistema immunitario riconoscerà la proteina spike sul virus e sarà pronto a difendere il corpo da essa. L'adenovirus nel vaccino non può riprodursi e non causa la malattia.

A differenza degli altri vaccini sviluppati, è somministrato come una singola iniezione, solitamente nel muscolo della parte superiore del braccio.

Efficacia clinica

Un trial clinico multicentrico di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (studio Ensemble COV3001, tuttora in corso [12]), è stato promosso negli Stati Uniti, in Sudafrica e nei Paesi dell'America meridionale, per valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di una dose singola di COVID-19 Vaccine Janssen. Lo studio ha coinvolto 44.325 persone, randomizzate in parallelo in rapporto 1:1 per ricevere un'iniezione intramuscolare del vaccino COVID-19 Janssen o di placebo. In totale, 21.895 adulti hanno ricevuto il vaccino, mentre 21.888 adulti hanno ricevuto il placebo. I partecipanti sono stati seguiti per una media di 58 giorni dopo la vaccinazione. Sono state escluse dallo studio persone con disfunzioni del sistema immunitario conseguenti a patologie o sottoposte a terapie immunosoppressive nei precedenti 6 mesi, oltre alle donne in gravidanza. Non sono invece stati esclusi individui con infezione stabile da HIV sotto trattamento farmacologico. Lo studio ha mostrato un'efficacia del 66,9% (IC 95% 59,0-73,4) nel prevenire lo sviluppo della malattia COVID-19 da moderata a grave/critica negli adulti sopra 18 anni di età (inclusi i soggetti di età ≥ 60 anni) 14 giorni dopo la vaccinazione, e del 66,1% (55,0-74,8%) dopo 28 giorni dalla vaccinazione (**Tabella 1**). L'efficacia nel prevenire le sole forme più gravi sale fino al 76,7%

dopo 14 giorni dalla somministrazione e all'85,4% dopo 28 giorni (**Tabella 2**). L'efficacia del vaccino è risultata simile nei vari gruppi analizzati in base a età, presenza di comorbidità, sesso ed etnia.

La protezione con il vaccino Janssen inizia quindi circa 14 giorni dopo la vaccinazione, ma al momento non è noto per quanto tempo continui. Le persone vaccinate negli studi clinici continueranno ad essere seguite per due anni per raccogliere maggiori informazioni.

Tabella 1 Analisi dell'efficacia del vaccino contro il COVID-19 negli adulti sieronegativi da SARS-CoV-2 - popolazione di analisi dell'efficacia primaria.

Sottogruppo	Vaccino COVID-19 Janssen N=19630		Placebo N=19691		% Efficacia Vaccino (95% CI)
	Casi COVID-19 (n)	Anni-persona	Casi COVID-19 (n)	Anni-persona	
14 giorni post-vaccinazione					
Tutti i soggetti	116	3116,57	348	3096,12	66,9 (59,03; 73,40)
Da 18 a 64 anni	107	2530,27	297	2511,23	64,2 (55,26; 71,61)
65 anni e oltre	9	586,31	51	584,89	82,4 (63,90; 92,38)
75 anni e oltre	0	107,37	8	99,15	100 (45,90; 100,00)
28 giorni post-vaccinazione					
Tutti i soggetti	66	3102,00	193	3070,65	66,1 (55,01; 74,80)
Da 18 a 64 anni	60	2518,73	170	2490,11	65,1 (52,91; 74,45)
65 anni e oltre	6	583,27	23	580,54	74,0 (34,40; 91,35)
75 anni e oltre	0	106,42	3	98,06	—

Tabella 2 Analisi dell'efficacia del vaccino contro il COVID-19 grave negli adulti sieronegativi da SARS-CoV-2 - popolazione di analisi dell'efficacia primaria.

Sottogruppo	Vaccino COVID-19 Janssen N=19630		Placebo N=19691		% Efficacia Vaccino (95% CI)
	Casi COVID-19 (n)	Anni-persona	Casi COVID-19 (n)	Anni-persona	
14 giorni post-vaccinazione					
COVID-19 grave	14	3125,05	60	3122,03	76,7 (54,56; 89,09)
28 giorni post-vaccinazione					
COVID-19 grave	5	3106,15	34	3082,58	85,4 (52,15; 96,90)

Sicurezza

Anche i dati di sicurezza si basano sullo studio Ensemble. Nell'analisi sono stati presi in considerazione 21.895 soggetti adulti che hanno ricevuto il vaccino, con un'età media di 51 anni (range 18-100). La durata media del follow-up è stata di 58 giorni dalla vaccinazione. Il vaccino ha mostrato un buon profilo di sicurezza e reatogenicità. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata a distanza di 1-2 giorni dalla vaccinazione, sono state di grado lieve-moderato e di breve durata (1-2 giorni). La reazione avversa più comunemente riportata a livello locale è stata il dolore nel sito d'iniezione (48,6%), mentre a livello sistemico sono state riportate più frequentemente mal di testa (38,9%), stanchezza (38,2%), dolori muscolari (33,2%) e nausea (14,2%). Il 9% dei partecipanti ha riportato febbre alta (oltre i 38°C). Frequenza e intensità delle reazioni al vaccino sono state generalmente più basse nei partecipanti con oltre 65 anni di età.

Gli effetti indesiderati più comuni sono dolore al sito d'iniezione, mal di testa, stanchezza, dolore muscolare e nausea, che hanno colpito più di 1 persona su 10. Tosse, dolore articolare, febbre, brividi, arrossamento e gonfiore al sito d'iniezione si sono verificati in meno di 1 persona su 10. Starnuti, tremori, mal di gola, eruzioni cutanee, sudorazione, debolezza muscolare, dolore alle braccia e alle gambe, mal di schiena, debolezza e sensazione generale di malessere si sono verificate in meno di 1 persona su 100. Effetti indesiderati rari (che si sono verificati in meno di 1 persona su 1.000) sono stati ipersensibilità (allergia) ed eruzione cutanea pruriginosa. La trombosi (for-

mazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni) in combinazione con la trombocitopenia (bassi livelli di piastrine nel sangue) si è verificata in meno di 1 persona su 10.000.

Con il vaccino Janssen COVID-19 si è verificato un numero molto limitato di casi di sindrome da perdita capillare (perdita di liquidi da piccoli vasi sanguigni, che causa gonfiore dei tessuti e calo della pressione sanguigna). Il vaccino non deve essere somministrato a persone che hanno precedentemente avuto la sindrome da perdita capillare.

Nonostante gli effetti avversi elencati, questo vaccino offre un buon livello di protezione contro il COVID-19, fondamentale durante l'attuale pandemia. Lo studio ha dimostrato che il vaccino ha un'efficacia di circa il 67%. La maggior parte degli effetti avversi è di gravità da lieve a moderata e dura solo pochi giorni.

Il bilancio beneficio/rischio del vaccino COVID-19 Janssen si conferma positivo, poiché è sicuramente efficace nel ridurre il rischio di malattia grave, ospedalizzazione e morte connesso al COVID-19. Essendo però sotto un'"autorizzazione all'immissione in commercio condizionata" è costantemente monitorato e si avranno ulteriori evidenze da altri studi clinici in atto, che l'azienda è tenuta a fornire. Questi studi e successivi forniranno informazioni sulla durata della protezione, sull'efficacia del vaccino contro le nuove varianti del virus, sulla protezione degli anziani, delle persone di etnie diverse o immunocompromesse, dei bambini e delle donne incinta, sulla prevenzione dei casi asintomatici, e sugli effetti e la tempistica di una seconda dose del vaccino. L'azienda eseguirà anche studi per fornire ulteriori garanzie sulla qualità farmaceutica a seguito dell'incremento della produzione. L'EMA esaminerà tutte le nuove informazioni che si renderanno disponibili.

Il punto di vista dell'AIFA

In Italia il vaccino COVID-19 Janssen è autorizzato per la prevenzione della malattia COVID-19 nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Sulla base delle evidenze e dell'esame da parte di EMA e AIFA di tutta la documentazione disponibile, però, tenuto conto del basso rischio di reazioni avverse di tipo tromboembolico a fronte dell'elevata mortalità da COVID-19 nelle fasce di età più avanzate, e delle analogie tra i vaccini Janssen e Vaxzevria - sia per quanto riguarda le piattaforme utilizzate (a vettore adenovirale), sia per la tipologia di eventi, in particolare relativamente al quadro clinico e all'età d'insorgenza - con la circolare del 21 aprile 2021, il ministero della Salute ha raccomandato le stesse condizioni di utilizzo del vaccino Vaxzevria. Pertanto, il vaccino Janssen deve essere preferenzialmente somministrato a persone di età superiore ai 60 anni, cioè a coloro che, avendo un rischio elevato di malattia grave e letale, hanno bisogno di essere protette in via prioritaria.

Conclusioni

L'immunizzazione è uno degli interventi di sanità pubblica più efficaci ed ampiamente utilizzati. Il beneficio della vaccinazione è stato dimostrato per i vaccini autorizzati, sia a livello individuale sia comunitario.

I vaccini pre e post-esposizione contro le malattie infettive sono una misura preventiva, solitamente somministrata a individui sani e in particolare ai bambini in età vulnerabile. Il singolo vaccinato potrebbe non vedere un reale beneficio immediato per la salute poiché normalmente il successo di un vaccino nel ridurre le malattie è evidente solo su larga scala, quando applicato ad una intera comunità.

Di conseguenza, qualsiasi problema di sicurezza derivante da un vaccino avrebbe un impatto su un numero significativo di soggetti. Pertanto, i problemi di sicurezza devono essere prontamente valutati, e infatti sono sempre più discussi nell'area pubblica, così com'è accaduto per alcuni vaccini per il COVID-19, che sfortunatamente ancora ora molte persone rifiutano di ricevere per paura, mancanza di fiducia, ma anche ignoranza. È per questo che le autorità competenti devono provvedere a mantenere viva la fiducia del pubblico nei programmi di vaccinazione valutando la sicurezza dei vaccini in modo tempestivo e adottando misure appropriate. Infatti, è proprio qui che la vaccinovigilanza gioca il suo ruolo fondamentale di supporto alla valutazione finale della sicurezza ed

è proprio durante questo periodo di COVID-19 che abbiamo potuto notare la grande importanza della vaccinovigilanza.

Per concludere, è quindi importantissimo segnalare qualsiasi evento avverso possa insorgere, per la propria sicurezza e per la sicurezza altrui, soprattutto nell'attuale periodo in cui il virus è ancora presente, matura e si trasforma continuando ad attaccare in diverse forme. Qualsiasi segnalazione non è da sottovalutare e può essere considerata come una forma di aiuto verso il prossimo.

Bibliografia

- [1] ISS. Cos'è un vaccino e Controlli sui vaccini.
- [2] Epicentro - ISS. Vaccini e Vaccinazioni.
- [3] Council of Europe - edqm. Batch Release for Human Biologicals: vaccines, blood and plasma derivatives.
- [4] AIFA. La vaccinovigilanza in Italia: ruolo e obiettivi.
- [5] WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, 2004.
- [6] EMA. Guideline on clinical evaluation of new vaccines, 2007.
- [7] EMA. EMA considerations on COVID-19 vaccine approval, 2020.
- [8] EMA. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring.
- [9] Vaccinovigilance in Europe - need for timeliness, standardization and resources. Bulletin of the WHO, 2004.
- [10] EMA. Treatments and vaccines for COVID-19.
- [11] EMA. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines, 2010.
- [12] EMA. COVID-19 Janssen Vaccine SmPC.