

# 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 4 • Dicembre 2021

## RASSEGNA

**Impatto della pandemia da Covid-19 sulla gestione terapeutica  
dei pazienti pediatrici affetti da patologie croniche  
e sull'aderenza al trattamento**

## ARTICOLO ORIGINALE

**Utilizzo ospedaliero di penne preriempite di insulina:  
aspetti gestionali ed economici**

## SELEZIONE DELLA LETTERATURA

## ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA



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

# 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 4 • Dicembre 2021

## Sommario

- ▶ **RASSEGNA**  
**Impatto della pandemia da Covid-19 sulla gestione terapeutica dei pazienti pediatrici affetti da patologie croniche e sull'aderenza al trattamento**  
Vera Battini, Greta Guarnieri, Gianluca Cammarata, Giulia Mosini, Chiara Leoni, Carla Carnovale, Sonia Radice, Michele Gringeri 5
- ▶ **ARTICOLO ORIGINALE**  
**Utilizzo ospedaliero di penne preimpilate di insulina: aspetti gestionali ed economici**  
Marida Massa, Maria Emanuela Giordano, Maria Pia Mannelli, Filomena Vecchione, Maria Barbato, Gaspare Guglielmi, Paola Saturnino 18
- ▶ **SELEZIONE DELLA LETTERATURA**
  - ▶ **Trattamento dell'ipertrigliceridemia: una revisione delle terapie attualmente disponibili in fase di studio** 27
  - ▶ **Pandemia da Covid-19 e implicazioni nella gestione della malattia cardiovascolare e dei suoi fattori di rischio**  
Elena Tragni, Manuela Casula 29
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA** 32

### 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

*Cari colleghi,*

in questo ultimo numero del 2021, abbiamo ritenuto importante e attuale presentarvi, nella rassegna di Battini et al., l'impatto della pandemia da COVID 19 sul mantenimento della continuità terapeutiche in bambini e ragazzi affetti da una malattia cronica, in particolare le malattie infiammatorie intestinali, l'epilessia e il diabete. La pandemia e le conseguenti misure restrittive messe in atto nella maggioranza dei Paesi colpiti hanno duramente condizionato la gestione di questi soggetti, e i dati che l'articolo ci presenta meritano una riflessione soprattutto in termini di impatto nel medio-lungo termine sugli esiti di salute.

Questo numero ospita anche il contributo originale di Massa et al., in cui sono stati determinati e comparati gli aspetti economici e gestionali relativi alla somministrazione intraospedaliera di insulina tramite penne o siringhe preriempite, analizzando inoltre la valutazione di gradimento espressa dal personale infermieristico. Nell'angolo dedicato al Master in Farmacovigilanza, vengono presentati due elaborati. Il primo, di Bianco et al., descrive un progetto di farmacovigilanza mirato allo studio della potenziale associazione tra gli anticorpi anti-PCSK9, evolocumab e alirocumab, e gli eventi avversi neurocognitivi, mediante una ricognizione dei database delle segnalazioni spontanee di ADR EudraVigilance, FAERS e Vigibase e una analisi di proporzionalità sui dati grezzi del FAERS. Il secondo, di Zanzottera, riporta l'elaborato conclusivo del Corso di Perfezionamento, relativo al rischio clinico, con una approfondita descrizione degli strumenti di rilevazione del rischio e delle metodologie di analisi.

Vi auguro Buona Lettura!

*Alberico L. Catapano*

Editor in Chief

# IMPATTO DELLA PANDEMIA DA COVID-19 SULLA GESTIONE TERAPEUTICA DEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA PATOLOGIE CRONICHE E SULL'ADERENZA AL TRATTAMENTO

## Impact of the COVID-19 pandemic on therapeutic management and adherence of paediatric patients affected by chronic conditions

Vera Battini, Greta Guarnieri, Gianluca Cammarata, Giulia Mosini, Chiara Leoni,  
Carla Carnovale, Sonia Radice, Michele Gringeri

Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco,  
Università degli Studi di Milano, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

### Keywords

COVID-19  
Paediatrics  
Adherence to therapy  
Management  
Chronic treatment

### Abstract

The pandemic caused by the diffusion of the Coronavirus Disease 19 has rapidly transformed healthcare systems worldwide, diverging all resources to its management and imposing drastic containing measures. While these strategies have significantly impacted the psychosocial well-being of most children, they have unmasked the systemic barriers, care fragmentation, and vulnerabilities that children with chronic medical conditions regularly face. This has led to the deployment of alternative pathways of medical support, such as remote consultation, and of ad hoc approaches of medical care for specific chronic conditions.

We collected all available evidence in order to provide an overview of how therapeutic adherence and management of some of the most common chronic medical conditions in paediatrics (i.e., inflammatory bowel diseases, epilepsy and diabetes mellitus) have been challenged and shaped worldwide to cope with the public health measures implemented.

Generally, fear of contagion has increased anxiety and worsened the psychic state of vulnerable children and has made caregivers hesitant to attend hospitals, in some cases leading patients to visit emergency departments with more progressed or critical illnesses. Furthermore, many non-urgent medical visits and procedures have been abruptly stopped or long interrupted. Nevertheless, the specific recommendations given by medical associations' guidelines and the affirmation of telehealth have allowed physicians to provide a continuous medical support to chronic fragile patients. As the pandemic continues, healthcare service providers must ensure the continuous provision of essential services, including targeted approaches for patients with pre-existing conditions. Moreover, this health crisis may allow the identification and validation of novel approaches that could become integral part of clinical practice in the future.

## Introduzione

*La pandemia da COVID-19 e le conseguenti misure di contenimento dei contagi messe in atto hanno causato una riduzione dell'assistenza medica anche nei confronti dei pazienti pediatrici, in modo particolare se affetti da condizioni di salute croniche.*

La diffusione globale dell'epidemia da malattia da coronavirus (*Coronavirus Disease 19*, COVID-19) ha rappresentato una minaccia senza precedenti per la salute pubblica. Se nel complesso i bambini sono stati molto meno colpiti dall'infezione da SARS-CoV-2 rispetto agli adulti, in termini sia di prevalenza che di gravità della malattia [1-11], le evidenze riguardo l'impatto indiretto e a lungo termine della pandemia sono ancora limitate.

Da quando l'11 marzo 2020 la crisi sanitaria determinata dalla diffusione del virus è stata dichiarata una pandemia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sono

Corrispondenza: Michele Gringeri. Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco, Università degli Studi di Milano, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Via G.B. Grassi, 74 - 20157 Milano. E-mail: michele.gringeri@unimi.it

state implementate strategie come il distanziamento sociale e la chiusura delle scuole, al fine di limitare il contagio [12]. Queste misure di sicurezza, sebbene necessarie, hanno sconvolto la normale routine dei bambini e degli adolescenti. In particolare, la maggior parte delle evidenze preliminari disponibili suggerisce che l'interruzione delle attività educative, sociali e ricreative abbia avuto diverse implicazioni sul piano del benessere psicosociale dei bambini, impattando negativamente sulla loro salute mentale [4, 13-16]. In generale, i bambini in età prescolare sembrano essere stati i più colpiti, mostrando un aumento dei problemi di condotta e dei sintomi di iperattività/disattenzione [17]. Ciò non stupisce, in quanto i primi 5 anni di vita rappresentano un periodo critico nello sviluppo cerebrale, che risulta più sensibile ai fattori ambientali. Al contempo, è stato anche rilevato un aumento della prevalenza di problemi psicologici, quali depressione, ansia e disturbo da stress post-traumatico (PTSD), episodi di ingestione di alcol, autolesionismo e disturbi alimentari tra gli adolescenti senza una storia di malattia mentale [17-20].

Dal punto di vista dell'assistenza medica, in molti Paesi è stata riscontrata una sostanziale riduzione dell'utilizzo delle cure di emergenza pediatrica, anche a causa dell'interruzione del contatto diretto tra il paziente, la famiglia e lo specialista [5, 21-27]. In particolare, in Italia gli accessi pediatrici alle cure sanitarie sono diminuiti del 73-88% rispetto ai due anni precedenti [28]. Lubrano et al. riportano inoltre una riduzione dei ricoveri in tutte le specialità pediatriche di circa il 70% durante il lockdown e una riduzione delle visite ambulatoriali di circa l'80% [29]. In parte, questa diminuzione è stata attribuita alla riduzione della diffusione delle malattie infettive respiratorie e digestive e degli infortuni legati all'attività fisica a causa delle misure contenitive attuate [18]. I rapporti di sorveglianza dell'influenza per il 2020 indicano infatti un'incidenza molto bassa per tutti i gruppi di età, in particolare i bambini di età inferiore ai 14 anni [30].

D'altro canto, anche l'esitazione dei genitori a frequentare gli ospedali a causa della paura di contrarre il COVID-19 e un'interpretazione errata dei messaggi sulla salute pubblica potrebbero aver contribuito a ridurre e ritardare gli accessi in ospedale, facendo sì che alcuni pazienti che sarebbero stati tipicamente trattati nella medicina generale venissero indirizzati al pronto soccorso [23]. È stata infatti riscontrata una riduzione del numero di nuove diagnosi di circa il 60%, portando a un aumento del tasso di ricoveri per condizioni croniche complesse e più avanzate, come tumori maligni, polmonite e meningite, determinando in parte un trattamento prolungato o un peggioramento degli esiti per i bambini [29, 31, 32].

L'impatto della pandemia sulla salute dei bambini è ulteriormente complicato nel caso di condizioni di salute croniche, che affliggono il 10-30% dei bambini. Le patologie croniche determinano di per sé alcune limitazioni di attività, dolore o disagio frequenti, crescita e sviluppo anormali e necessità di frequenti visite ambulatoriali e trattamenti medici, comportando bisogni più complessi, maggiori barriere all'accesso ai servizi sanitari e di supporto e un frequente interfacciamento con il sistema sanitario [33]. È quindi probabile che i pazienti pediatrici affetti da condizioni di salute croniche abbiano subito conseguenze maggiori a causa della pandemia, essendo minacciati sia in termini di maggiore vulnerabilità all'infezione da SARS-CoV-2 sia di fallimento della gestione delle malattie croniche [34-37].

Dalle evidenze ad oggi disponibili, emerge che nel complesso i bambini con condizioni croniche hanno percepito un minor sostegno da parte dei servizi che forniscono assistenza e sollievo, in particolare coloro che richiedono un alto livello di cure complesse [18]. Dal momento che durante la pandemia sono state cancellate numerose procedure mediche e trattamenti ritenuti non critici, comprese le visite mediche di routine, i giovani che stavano ricevendo terapie fisiche, occupazionali o psicosociali hanno subito un brusco arresto o un'interruzione prolungata dei servizi [38, 39].

Inoltre, il fatto che gli ospedali non fossero percepiti come sicuri in termini di rischio di infezione ha fatto sì che i pazienti abbiano ritardato le normali visite di follow-up non interrotte, per paura di contrarre il virus [28, 40-42]. Ciò ha indotto i pazienti a presentarsi all'ospedale nelle fasi finali delle loro morbidità, come in caso di chetoacidosi diabetica grave, amplificando l'effetto riscontrato nella popolazione pediatrica generale [43, 44]. Per esempio, in Israele, il numero medio di ricoveri giornalieri di

bambini affetti da condizioni croniche nei reparti pediatrici generali durante il periodo di lockdown è diminuito del 59% rispetto ai tre semestri precedenti alla pandemia. È altresì vero che gran parte della comunicazione tra operatori sanitari e pazienti è diventata virtuale, aumentando i rischi di diagnosi errate o di mancata rilevazione di gravi condizioni mediche [45, 46]. Anche la quarantena ha avuto un ruolo chiave, in quanto i bambini in età scolare sono quelli maggiormente vulnerabili al divieto di frequentare le strutture di riferimento, dove possono stabilire relazioni con i coetanei e ricevere supporto psicologico e cure mediche che facilitano l'autogestione e l'aderenza alla terapia [33, 47, 48]. Inoltre, i programmi scolastici online potrebbero non essere adatti a persone con disabilità o provenienti da aree svantaggiate [38, 49-54]. Per molteplici ragioni, i bambini e i giovani con patologie croniche corrono un rischio maggiore di sviluppare problemi psicologici, in particolare disturbi d'ansia [55]. In uno studio dell'ente benefico per la salute mentale del Regno Unito, *YoungMinds*, l'83% dei giovani sotto i 25 anni con malattie psichiatriche ha riferito un peggioramento delle condizioni psichiche durante la pandemia [47]. Anche nei genitori di bambini con condizioni croniche fisiche o mentali sono stati riscontrati livelli di stress, ansia e depressione significativamente più alti rispetto ai genitori di bambini sani [56]. A complicare il quadro della situazione concorre anche il ruolo del periodo di lockdown che può aver favorito una maggiore supervisione da parte dei genitori, contribuendo a un aumento dell'aderenza al trattamento e a una migliore autogestione [33]. Nel complesso, la pandemia da SARS-CoV-2 ha trasformato rapidamente i sistemi sanitari di tutto il mondo, portando all'implementazione di percorsi nuovi e alternativi per l'assistenza medica. Risulta quindi necessario esaminare limiti e vantaggi di tali risorse, in modo da garantire un'assistenza di alta qualità e un'erogazione continua dei servizi sanitari e sociali essenziali poiché, sebbene il pieno impatto delle misure di contenimento adottate dalle autorità sanitarie potrebbe non essere ancora evidente, si prevede che gli effetti più ampi di questa pandemia avranno conseguenze durature per la salute, lo sviluppo e le opportunità dei giovani più vulnerabili [57]. Questa rassegna si pone quindi l'obiettivo di raccogliere tutte le evidenze ad oggi disponibili su come la pandemia da COVID-19 abbia influenzato l'aderenza al trattamento e la gestione clinica di alcune delle patologie croniche più diffuse in ambito pediatrico, quali le malattie infiammatorie intestinali (*Inflammatory Bowel Diseases*, IBD), l'epilessia e il diabete mellito, e di fornire una panoramica degli approcci implementati per ottimizzare la assistenza sanitaria e il benessere psicosociale.

## Malattie infiammatorie intestinali

*Durante la pandemia, si è resa necessaria una rimodulazione dei sistemi sanitari e dell'erogazione dei servizi per i pazienti pediatrici affetti da malattie infiammatorie intestinali. Le società internazionali di gastroenterologia hanno tempestivamente diffuso indicazioni e linee guida per il trattamento di tali pazienti, evitando il più possibile cambi o interruzioni di terapia, e supportando il ruolo della telemedicina. In futuro, l'ideale sarebbe un approccio ibrido, che comprenda la gestione delle situazioni meno severe da remoto e l'attività ospedaliera per i casi più complessi.*

Le IBD sono condizioni cliniche caratterizzate da fasi di riacutizzazione e remissione, dovute ad un'infiammazione cronica del tratto gastrointestinale. Vengono generalmente suddivise in due sottotipi che si differenziano per la natura e la localizzazione anatomica dell'infiammazione: il morbo di Crohn e la colite ulcerosa. La prevalenza di queste patologie in ambito pediatrico sta crescendo in tutto il mondo [58-61] e si stima che il 20-30% dei casi si manifesti prima dei 20 anni [62]. Le IBD sono patologie croniche altamente invalidanti, poiché associate ad innumerevoli complicazioni mediche e psicologiche per le quali sono necessarie frequenti visite specialistiche, endoscopie, nonché operazioni chirurgiche. Nei bambini, inoltre, il decorso della malattia è molto più aggressivo rispetto ai pazienti con diagnosi in età adulta [63]; per questo motivo si utilizzano maggiormente terapie combinate di immunosoppressori e farmaci biologici che altresì necessitano in alcuni casi della somministrazione parenterale in ospedale [64]. Sebbene ad oggi sembri che il rischio di contrarre una grave infezione da SARS-CoV-2 non sia maggiore in questi bambini rispetto alla popolazione generale, fin dall'inizio della pandemia ci si è interrogati su come gestirli da remoto nel modo più appropriato [65-67].

Quando a marzo 2020 l'Italia si è trovata a fronteggiare l'emergenza sanitaria, tutte le procedure considerate non urgenti sono state cancellate o spostate a data da destinarsi, molti reparti convertiti in reparti COVID-19 e il personale preposto alla cura delle malattie croniche ridotto drasticamente [68]. Senza linee guida pronte da attuare, realtà diverse hanno cominciato a organizzarsi in modo indipendente, riportando poi la propria singola esperienza alla comunità scientifica. Ad esempio, l'IRCCS Policlinico

San Donato, nel Lodigiano, ha organizzato screening telefonici da svolgere prima delle visite in ospedale, chiedendo ai pazienti la città di provenienza (le zone intorno a Codogno erano già in lockdown) e se accusassero sintomi riconducibili al COVID-19. Dato che l'accesso agli ospedali era del tutto ostacolato, una buona gestione farmacologica e il supporto della telemedicina sono risultati fondamentali.

Sulla base delle poche evidenze raccolte dai medici lombardi e cinesi, le società internazionali di gastroenterologia hanno quindi cominciato a diramare indicazioni e linee guida per il trattamento dei pazienti con IBD. In questo contesto, il *Paediatric IBD Porto group* dell'*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) ne ha creata una *ad hoc* per i pazienti pediatrici [65]. In generale, si è deciso di non interrompere le terapie in atto in modo tale da mantenere stabile il paziente, evitando il più possibile l'inizio di una nuova terapia con immunomodulatori quali 6-mercaptopurina, azatioprina e metotressato [65,69]. Per quanto riguarda la terapia steroidea, le indicazioni sono state meno chiare poiché è stato notato un aumento della carica virale nei pazienti in terapia con corticosteroidi [68]. Inoltre, i primi studi svolti sul registro SECURE-IBD avevano identificato un maggior rischio di andare incontro a grave infezione da COVID-19 con l'utilizzo di corticosteroidi [70]. In base a queste informazioni, le linee guida hanno proposto per una riduzione progressiva degli steroidi, indipendentemente dall'età [68, 69, 71].

Sebbene le terapie biologiche possano notoriamente aumentare il rischio di gravi infezioni, si è deciso di continuare con il trattamento farmacologico, anche in considerazione del fatto che alcuni di questi farmaci, come ad esempio tocilizumab, erano in quel momento testati proprio contro il COVID-19 e che il rischio di ricadute è molto più alto nei soggetti con IBD che interrompono la terapia [72, 73]. Più nel dettaglio, l'ESPGHAN ha fin da subito sostenuto l'idea della continuità terapeutica per i pazienti pediatrici, in quanto il posticipo dell'infusione di infliximab causa l'esacerbazione della malattia nel 20% dei bambini [65].

Nonostante in Israele, seguendo le indicazioni dell'ESPGHAN, sia stata adottata una strategia conservativa di non interruzione della terapia, qualche paziente ha interrotto le cure, soprattutto i farmaci biologici e mesalazina, e il 34% ha dichiarato di aver annullato la visita di routine per la paura del rischio di infezione in ospedale; un ulteriore 37% ha dichiarato di avere paura ad andare in ospedale in caso di riacutizzazione della malattia [74]. Dato però che i pazienti affetti da IBD devono a volte subire piccoli interventi d'emergenza o effettuare endoscopie di controllo, molti ospedali si sono organizzati per mantenere attivo un canale per le emergenze che fosse il più sicuro possibile per il paziente [65, 71]. Allo stesso tempo si è cercato di gestire le situazioni meno gravi tramite l'uso della telemedicina. A inizio 2020 non tutto il mondo era attrezzato allo stesso modo con la telemedicina, nonostante gli sforzi compiuti negli ultimi dieci anni per la sua implementazione, volta a ridurre i costi e migliorare la gestione delle terapie croniche come le IBD [75, 76]. La Danimarca, all'avanguardia in questo settore, utilizzava già da prima della pandemia un'applicazione web per la gestione da remoto del paziente con IBD, attraverso cui è possibile monitorare sintomi, qualità della vita e attività della malattia. La Danimarca ha reso inoltre fruibile un kit domestico per la rilevazione dei livelli di calprotectina fecale che permette di riportare il risultato sulla piattaforma creata *ad hoc*, consentendo così di valutare la risposta del paziente alla terapia farmacologica e valutare riduzioni o aumenti degli intervalli tra le varie somministrazioni dei farmaci biologici. Inoltre, quando il quadro clinico sembra peggiorare, il paziente viene tempestivamente contattato da personale specializzato per telefono o via chat. Questo tipo di attività ha aiutato i soggetti negli anni a raggiungere i parametri di remissione della malattia molto più velocemente [77]. L'adozione di questo tipo di approccio è risultata efficace per la gestione dei soggetti con IBD.

Sebbene l'utilizzo di questo tipo di tecnologie possa essere di grande aiuto nella popolazione pediatrica, prima del COVID-19, la telemedicina era stata pensata e declinata soprattutto per gli adulti; per i soggetti pediatrici si prediligeva ancora la visita in presenza [63]. Nel 2015, un trial condotto su pazienti tra gli 8 e i 16 anni non ha mostrato differenze significative nei punteggi inerenti alla qualità della vita tra soggetti seguiti con visite in presenza e soggetti seguiti da remoto; tuttavia i pazienti seguiti attraverso la telemedicina avevano ridotto i tempi di consulenza e impattato

meno sui costi di gestione [78]. Questa modalità inoltre pare facilitare la gestione multidisciplinare del paziente, consentendo più facilmente l'accesso ai diversi specialisti [63].

In Italia, la Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP) ha mantenuto la stessa linea delle società internazionali, sconsigliando interruzioni di terapia e switch da formulazioni per infusione come infliximab a formulazioni sottocutanee come adalimumab [64]. Ha inoltre condotto uno studio multicentrico retrospettivo in 21 centri di riferimento per le IBD associati alla SIGENP confrontando la situazione clinica dei soggetti durante il periodo del primo lockdown (marzo-maggio 2020) con quello delle 9 settimane precedenti. Sono stati arruolati 2291 bambini trattati con farmaci biologici (44%), immunomodulatori (49%) o in terapia combinata (6%). Durante il lockdown si è vista una forte riduzione degli accessi ospedalieri rispetto alle 9 settimane precedenti, soprattutto però per quanto riguarda indagini endoscopiche e nuove diagnosi. Il numero di accessi per riacutizzazioni e procedure chirurgiche è rimasto invece invariato, segno del mantenimento della continuità assistenziale. Il numero delle visite di controllo invece si è drasticamente ridotto. Le infusioni di farmaci biologici non sono scese, ma l'1,8% dei pazienti l'ha posticipata, mentre lo 0,6% è passato ad un biologico con somministrazione sottocutanea; 42 soggetti hanno adattato la terapia per via della situazione pandemica e 9 pazienti hanno interrotto uno dei farmaci della terapia combinata. I centri di cura hanno quindi seguito le raccomandazioni delle società internazionali, mantenendo in generale invariata la terapia. La decisione di eventuali cambi è stata principalmente presa dai genitori, perché preoccupati per la situazione pandemica e i rischi di infezione associati alle terapie per le IBD. Sempre in questo studio, è stato inoltre valutato l'utilizzo della telemedicina nei bambini, riscontrando una forte eterogeneità sul territorio italiano nell'approccio a tali sistemi [67]. Uno studio retrospettivo condotto in Inghilterra, invece, ha visto una drastica riduzione delle endoscopie di routine e dei test di laboratorio per il controllo della calprotectina fecale. Il supporto dietetico infermieristico e psicologico è stato al contrario mantenuto tramite telemedicina. La terapia biologica è stata mantenuta costante in tutti i centri pediatrici per le IBD (senza alcuno switch), così come gli interventi chirurgici [79]. A causa di quanto riportato da questo studio in merito alla calprotectina fecale, un altro centro inglese ha deciso di testare un kit domestico, simile a quello danese descritto in precedenza. I genitori l'hanno trovato facile da usare, veloce e soprattutto meno stressante per il bambino rispetto alle analisi svolte in ospedale. Questo strumento ha inoltre permesso di individuare i pazienti che non avevano riportato direttamente al proprio medico un peggioramento della sintomatologia, talvolta più per paura di dover andare in ospedale che per una sintomatologia ancora troppo lieve da identificare, riuscendo così a intervenire prontamente prima di una completa ricaduta [80]. Anche in Canada, durante la prima ondata, si è risentito della drastica riduzione delle endoscopie di controllo, con addirittura le procedure di follow-up per il controllo delle terapie completamente cancellate tra maggio e giugno 2020. Anche qui si è riscontrata in generale un'implementazione della telemedicina, sia per gli adulti sia per i bambini, ma dall'inizio del 2021 si sta tornando gradualmente alle visite in presenza nei centri specializzati.

L'attività in presenza rimane essenziale perché alcune valutazioni cliniche obiettive, come l'esame addominale o quello perianale, devono essere fatte personalmente dal medico. Non bastano quindi i test di laboratorio e un approccio completamente virtuale per una migliore gestione del paziente, perché questo potrebbe portare nel tempo ad un peggioramento della sua condizione clinica. Uno studio inglese, ad esempio, ha visto una riduzione significativa durante il lockdown del *Body Mass Index* (BMI) nei bambini malnutriti con IBD seguiti da remoto [81]. Un altro problema è che, in caso di sola gestione terapeutica per via telematica, i controlli periodici risulterebbero a carico del paziente e verrebbero gestiti totalmente da lui. Allo stesso tempo, però, questo approccio è utile nel ridurre gli spostamenti e, nel caso dei bambini, la perdita di giorni di scuola. In una visione che va oltre la situazione emergenziale che stiamo vivendo oggi, quindi, l'ideale in futuro sarebbe il mantenimento di un approccio ibrido, che permetta di gestire da remoto le situazioni meno severe e di concentrare l'attività ospedaliera sui casi più complessi [82, 83].

## Epilessia

***Sebbene non sia emersa nessuna correlazione significativa tra epilessia e predisposizione allo sviluppo dell'infezione da SARS-CoV-2, l'impatto della pandemia sulla salute mentale e sullo sviluppo di stati di ansia è stato rilevante. Questo potrebbe aver peggiorato il quadro clinico di pazienti pediatrici con epilessia, soprattutto se incontrollata. L'uso della telemedicina è stato fondamentale nel cercare di garantire una continuità assistenziale e terapeutica per la cura di questa patologia.***

L'emergenza sanitaria globale da COVID-19 ha creato nuove sfide per la gestione di molte patologie neurologiche, inclusa la cura dell'epilessia. L'impatto del COVID-19 sugli aspetti neurologici e sui pazienti è stato drammatico [84]. La pandemia non ha infatti colpito solamente in quanto patologia infettiva, ma lo stato di panico che ne è derivato e l'implemento delle misure precauzionali hanno comportato effetti sulla salute mentale della popolazione [85, 86]. Dal momento che spesso la malattia da COVID-19 segue un decorso con maggiori complicazioni nei pazienti con patologie croniche, i livelli di ansia dei pazienti epilettici e delle loro famiglie possono essere aumentati durante la pandemia, con ulteriori preoccupazioni quando ad essere interessata è una popolazione fragile come quella pediatrica [87, 88]. Questa condizione di stress mentale nel paziente epilettico può aumentare la frequenza delle crisi, che può a sua volta associarsi a sviluppo di depressione [89]. L'epilessia ha una prevalenza nella popolazione generale dello 0,7-1,0%, con un'alta incidenza nelle popolazioni fragili [87]. Essa rappresenta la patologia neurologica più comune nel bambino e nell'adolescente [88]; nella popolazione pediatrica la prevalenza si aggira tra 3,2 e 5,5 per 1000 ed è più alta nel primo anno di età, ma raggiunge i livelli degli adulti verso la fine della prima decade di vita [90]. Data la sua prevalenza, sono stati molto dibattuti in questi mesi sia la predisposizione allo sviluppo dell'infezione da SARS-CoV-2 sia il possibile peggioramento del quadro clinico nel paziente epilettico e, a differenza di altre patologie croniche, non è emersa una correlazione clinicamente rilevante. L'epilessia in sé non sembra rappresentare un fattore di rischio per l'infezione da SARS-CoV-2 [87]. Tale condizione è però una patologia complessa che spesso si associa a comorbidità neurologiche e psichiatriche, soprattutto nel bambino con epilessia incontrollata [87, 91]. I pazienti pediatrici con epilessia che presentano neurodisabilità o patologie cerebrali sottostanti sono più a rischio di sviluppare polmoniti o altre complicanze respiratorie, condizioni che possono essere predisponenti per il COVID-19 [92].

La pandemia ha influenzato profondamente la popolazione epilettica e molti studi sono stati condotti per quantificarne l'impatto e valutare il controllo del paziente durante la pandemia. Quest'ultima può infatti comportare ritardi nelle diagnosi, con riduzione dei follow-up e conseguente rischio di minor aderenza terapeutica, per problematiche come il rinnovo delle prescrizioni e il reindirizzamento di molti medici verso altri reparti per far fronte all'emergenza sanitaria [93]. Inoltre, l'accesso in Pronto Soccorso può portare ad una maggior esposizione al rischio di contagio [94]. I timori correlati alla paura di infettarsi potrebbero diminuire i contatti con le strutture sanitarie e ciò potrebbe comportare una riduzione del controllo delle crisi e, conseguentemente, possibile malnutrizione e perdita di peso che indeboliscono il sistema immunitario, aumentando così il rischio di complicazioni in questi pazienti. Uno studio che ha coinvolto centri in Italia e Spagna non ha mostrato cambiamenti significativi nella frequenza delle crisi durante la pandemia; più sorprendentemente, il numero di chiamate da parte dei pazienti è diminuito in modo significativo. Una spiegazione potrebbe essere che l'isolamento ha portato il paziente epilettico a vivere una vita più regolare, che questo stile di vita imposto dal lockdown abbia reso il paziente più *compliant*, migliorandone l'aderenza alla terapia, e un sonno regolare abbia portato ad un miglior controllo delle crisi [91]. D'altra parte, l'aumentato stress e l'accesso ridotto alle visite mediche o al rinnovo delle prescrizioni e l'approvvigionamento dei farmaci, in particolare durante i primi mesi di pandemia, più verosimilmente hanno peggiorato il controllo delle crisi. Se le crisi siano aumentate o meno durante la pandemia sembrerebbe dipendere quindi in larga misura da quanto la vita del paziente e la società in cui vive sia stata toccata dal COVID-19, il grado di stress psicologico che ha vissuto, la qualità delle cure durante la pandemia in tale zona ed il background individuale [95].

È vero quindi che, in assenza di patologie concomitanti, non vi è una predisposizione allo sviluppo dell'infezione; tuttavia indirettamente la pandemia può inficiare sullo stato di salute di questa sottopopolazione fragile. In risposta al COVID-19, la riorganizzazione dei programmi di epilessia pediatrica ha comportato l'implemento della telemedicina, una riduzione dell'utilizzo dell'elettroencefalogramma (EEG) e la cessazione degli interventi chirurgici. Un'indagine condotta ad aprile 2020, che ha coinvolto neu-

rologi pediatrici di tutto il mondo, compresi membri dell'*International Child Neurology Association* (ICNA), la *Chinese Child Neurology Society*, il *Pediatric Epilepsy Research Consortium* (PERC) e la *Child Neurology Society* (CNS), ha offerto una prospettiva globale circa l'impatto della pandemia sulla pratica clinica dell'epilessia, raccogliendo l'esperienza di diversi centri, con un campione di 212 intervistati provenienti da 49 Paesi [96]. Le analisi di questo studio mettono in luce quanto atteso, ovvero che la pandemia ha cambiato drasticamente molti aspetti della cura dell'epilessia nei pazienti pediatrici: il 91,5% degli intervistati ha riportato una riduzione significativa delle cure ambulatoriali, il 90,6% una riduzione di EEG eseguiti, il 37,4% una diversa gestione degli spasmi infantili e il 91% la cancellazione o la limitazione degli interventi chirurgici. L'utilizzo della telemedicina è risultato incrementato e il 24,7% ha indicato di aver visitato i pazienti solo in modalità telematica. Per quanto riguarda i pazienti con nuova diagnosi, tra i 199 che hanno risposto, 76 (38,2%) hanno riportato un cambiamento nell'approccio terapeutico durante il COVID-19. Da uno studio italiano che ha valutato l'accesso in Pronto Soccorso di pazienti pediatrici epilettici in un periodo pre- e uno post-COVID-19, è emersa una riduzione del 38% degli accessi per crisi epilettiche rispetto al periodo di riferimento. Questo decremento era meno marcato rispetto al 72% in meno di accessi per tutte le cause. L'ospedalizzazione in seguito ad accesso in Pronto Soccorso, intesa come possibile indice di gravità, non è, invece, cambiata in modo significativo.

La pandemia ha quindi accelerato l'introduzione della telemedicina, che ha giocato un ruolo cruciale durante l'emergenza sanitaria nel garantire una continuità assistenziale e terapeutica nella cura ambulatoriale dell'epilessia [97-99]. Uno studio osservazionale canadese ne ha testato l'impiego prima e dopo la pandemia, comparando le visite di persona con le visite telematiche [100], fornendo un esempio di terapia virtuale completamente integrata nella normale pratica clinica. Grazie alla precedente esperienza, durante l'emergenza sanitaria la transizione alla telemedicina è risultata meno drastica, il numero di visite nei due periodi era simile e la maggior parte delle visite è andata a buon fine nonostante le difficoltà tecniche, comportando un risparmio significativo di tempo e risorse. Nella gestione del paziente epilettico, occorre considerare distintamente il paziente con nuova diagnosi e i follow-up. In generale, con il paziente cronico la telemedicina risulta di più facile impiego, mentre nei casi di nuova insorgenza l'approccio diagnostico necessita di tecniche di diagnostica per immagini. Durante la pandemia, le risonanze magnetiche di routine sono state ridotte o cancellate e la maggior parte delle prime diagnosi effettuate mediante l'impiego della telemedicina, seguita da visite in presenza se strettamente necessario [101]. In Italia, dal momento che tutte le procedure elettive non urgenti sono state sospese, la *Società Italiana di Neurofisiologia Clinica* (SINC), la *Lega Italiana contro l'Epilessia* (LICE) e l'*Associazione Italiana Tecnici di Neurofisiopatologia* (AITN) hanno redatto delle raccomandazioni tecniche per l'esecuzione dell'EEG durante la pandemia [102]. Le raccomandazioni sono state suddivise in base alle restrizioni governative in vigore: nella fase 1, l'EEG era raccomandato solo per sintomi acuti e subacuti in cui fosse necessario per la diagnosi, la prognosi o la terapia. Le visite ambulatoriali in questa fase erano sconsigliate, mentre erano raccomandate nei casi urgenti durante la fase 2, quando permettevano di prevenire l'accesso in Pronto Soccorso. Sono state così classificate le condizioni emergenziali che richiedono immediato intervento, come acute alterazioni nei livelli coscienza, monitoraggio del trattamento farmacologico dello stato epilettico convulsivo e non, sospetta encefalite; mentre tra le urgenze che potevano essere posposte vi era l'EEG a seguito del primo episodio epilettico. Un'indagine che ha coinvolto più di 200 centri italiani ha rilevato una riduzione del 75% nel numero di EEG eseguiti durante la crisi, comparata con un periodo pre-COVID-19, relativamente a EEG specifici, come il monitoraggio a lungo termine, gli EEG ambulatoriali, i video-EEG [103]. Da uno studio condotto su tre centri epilettici in Italia e in Spagna, è emerso che meno del 10% delle attività eseguite durante la pandemia era correlata all'epilessia, tutti gli interventi previsti sono stati posticipati e che le ospedalizzazioni correlate all'epilessia e tutti gli EEG eseguiti erano associati a casi di emergenza. Altri servizi ambulatoriali per nuovi pazienti sono stati rinviati. Dati italiani sulle patologie neurologiche hanno evidenziato che 641 pazienti (30%)

hanno sospeso il trattamento ospedaliero, la fisioterapia o altre terapie di supporto, 76 pazienti (4%) si sono lamentati per la mancata disponibilità dei farmaci e 408 individui (19%) hanno riferito un peggioramento soggettivo dei sintomi neurologici durante il lockdown [104].

## Diabete mellito

*L'effetto più significativo della pandemia sui pazienti pediatrici affetti da diabete di tipo 1 è stato il ritardo nelle nuove diagnosi, che potrebbe aver comportato conseguenze molto gravi. Per quanto riguarda invece il mantenimento delle cure di pazienti già diagnosticati, l'approccio della telemedicina e l'uso di dispositivi di autoanalisi sono risultati essere di grande efficacia e utilità.*

Il diabete mellito è la patologia endocrina più diffusa a livello globale e nel 2019 sono stati registrati circa 463 milioni di persone affette [105]. Vari studi riportano una notevole variabilità globale e regionale nella sua incidenza e prevalenza nei pazienti di età compresa tra 0 e 19 anni [106]: le valutazioni globali più solide sono senza dubbio le stime del *Global Burden of Disease 2019* dell'*Institute of Health Metrics and Evaluation*, che indicano che la maggiore incidenza e la maggiore prevalenza del diabete di tipo 1 (DT1) sono riportate da Paesi ad alto reddito in tutte le fasce di età pediatriche, tranne quella tra 0 e 5 anni [107].

Il primo impatto significativo della pandemia sui pazienti affetti da questa patologia è stato il ritardo nelle nuove diagnosi di diabete. Infatti, nonostante alcuni studi riportino un incremento dell'incidenza di DT1 nella popolazione [108-110], in linea con il costante aumento osservato negli anni passati, molti studi rivelano un diminuito numero di accessi in Pronto Soccorso per DT1 rispetto allo stesso periodo nel 2019, nonostante i tentativi di mantenere attivi tutti i servizi essenziali non adibiti alla gestione dei pazienti affetti da COVID-19 [111-117]. Questo ritardo nel ricorrere alle ospedalizzazioni, determinando in molti casi l'aggravarsi della condizione, ha portato al diffuso riscontro di casi di chetoacidosi metabolica [109, 111-123], complicanza metabolica acuta del diabete, caratterizzata da iperglicemia, iperchetonemia e acidosi metabolica, la quale può progredire fino all'edema cerebrale, al coma e al decesso [124]. Ciononostante, vari gruppi di ricerca hanno analizzato la casistica ed è emerso un risultato controverso: alcuni hanno riscontrato un aumento dell'incidenza [125-128], in particolar modo nei pazienti *naïve* [121], mentre altri hanno riportato un andamento costante [110, 118, 129].

Da un sondaggio eseguito nel Regno Unito emerge che il 40% dei casi in cui si è verificato un ritardo nella diagnosi di diabete era dovuto alla paura di contrarre il COVID-19; mentre nel 22% dei casi sono stati segnalati problemi riguardanti l'impossibilità di accedere ai servizi ospedalieri e ambulatoriali senza poter avere un colloquio di persona. Infine, il 17% dei casi ha riportato un ritardo a causa di sintomi mal diagnosticati o non riconosciuti come diabete, quali sintomi scambiati per una malattia respiratoria durante un video-consulento medico, stanchezza dovuta alla mancanza di routine e aumento della sete attribuito a una "ondata di calore" [127].

Per ovviare alla difficoltà di poter garantire le visite in loco, molti ospedali hanno sfruttato le potenzialità della telemedicina, la quale però non si è dimostrata sufficientemente efficace nel riconoscimento dell'insorgenza della patologia (anche per la difficoltà di raggiungere tutti i pazienti e di riuscire ad ottenere un controllo duraturo) [114, 123, 125, 130]. Si è dimostrata, invece, molto utile nell'offrire un valido supporto durante la terapia di mantenimento [113, 130-132]: a tal proposito, un progetto in Turchia ha permesso di realizzare un *Diabetes online camp*, con la finalità di educare i pazienti pediatrici diabetici e le loro famiglie e così affrontare al meglio la malattia [133]. Al contempo, grandi risultati si sono ottenuti nei Paesi in cui erano reperibili le apparecchiature per poter garantire un controllo a distanza sia dei valori glicemici con l'utilizzo della tecnologia *Continuous Glucose Monitoring* (CGM) [134, 135], che della terapia con pompa insulinica per ridurre le fluttuazioni dei livelli di insulina [121, 136-138]. Per ovviare, poi, alla diminuzione della disponibilità di analisi [123, 139], la tecnologia *blood spot collection*, autoanalisi dell'emoglobina glicata (HbA1c) tramite prelievo con capillare, ha dimostrato di poter garantire una buona aderenza e accuratezza di analisi [140, 141].

Dato che questa patologia cronica richiede somministrazioni multiple giornaliere di insulina, dieta sana, esercizio fisico e supporto psicosociale, può essere facilmente influenzata da molti fattori. La pandemia ha infatti messo alla prova lo stile di vita, in particolar modo le abitudini alimentari, l'attività fisica, la necessità di aggiustamento della dose e l'accesso alla fornitura di insulina [142, 143]. Ciononostante, nella

maggior parte degli studi condotti sull'argomento, non è stata osservata un'influenza negativa sul controllo della malattia: a fronte di un aumento generale del BMI [111, 144-146], si è riscontrato un buon controllo del glucosio ematico [121, 137-139, 147-150], tranne che nei pazienti adolescenti [145, 151, 152]. Le evidenze riguardanti il monitoraggio della HbA1c sono invece contrastanti: alcuni studi riportano un miglioramento del controllo [121, 130, 137, 138, 147] e altri un peggioramento [111, 131, 146]. Questi risultati sono migliori rispetto ai pazienti con diabete di tipo 2, i quali hanno sperimentato un peggioramento del controllo dei parametri, probabilmente perché più suscettibili al cambiamento dello stile di vita e al maggiore stress causato dalla pandemia [144, 147, 153]. In generale, il buon controllo glicemico è derivato dall'attenzione dei genitori e da una buona gestione nel rendere reperibile l'insulina [154] e l'ausilio ai trattamenti [130], come ad esempio la dispensazione gratuita e domiciliare di insulina e di striscette per le analisi [148]. I Paesi con problemi di disparità socioeconomica hanno riscontrato difficoltà maggiori [123, 132, 144, 155].

## Conclusioni

La pandemia e le conseguenti misure restrittive messe in atto nella maggioranza dei Paesi colpiti hanno messo a dura prova l'aderenza terapeutica e la gestione dei pazienti pediatrici affetti da patologie croniche. Se da un lato è stata osservata una generale riduzione degli accessi alle strutture sanitarie di riferimento per paura di contrarre il virus e per via dell'interruzione di molte procedure ritenute non urgenti, la maggior parte dei servizi è riuscita a garantire la continuità assistenziale dei pazienti più gravi. Inoltre, molte associazioni di medici hanno messo a disposizione delle linee guida *ad hoc* per il monitoraggio dei principali parametri di patologia e la gestione della terapia farmacologica.

L'emergenza sanitaria ha anche fornito l'occasione di mettere alla prova e incentivare strumenti di assistenza a distanza, come i dispositivi di autodiagnostica e la telemedicina, in particolar modo per il controllo dei pazienti meno gravi. Nonostante alcune di queste risorse abbiano confermato la propria validità, molte criticità devono ancora essere affrontate e risolte per permettere a questi approcci di entrare a far parte della pratica clinica anche dopo la fine dell'emergenza sanitaria in corso.

## Bibliografia

- [1] Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6).
- [2] Brambilla I, Castagnoli R, Caimmi S, et al. COVID-19 in the Pediatric Population Admitted to a Tertiary Referral Hospital in Northern Italy: Preliminary Clinical Data. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(7): e160.
- [3] Licari A, Votto M, Brambilla I, et al. Allergy and asthma in children and adolescents during the COVID outbreak: What we know and how we could prevent allergy and asthma flares. *Allergy*. 2020; 75(9): 2402-2405.
- [4] Isba R, Edge R, Jenner R, et al. Where have all the children gone? Decreases in paediatric emergency department attendances at the start of the COVID-19 pandemic of 2020. *Arch Dis Child*. 2020; 105(7): 704.
- [5] Bressan S, Buonsenso D, Farrugia R, et al. Preparedness and Response to Pediatric COVID-19 in European Emergency Departments: A Survey of the REPEM and PERUKI Networks. *Ann Emerg Med*. 2020; 76(6): 788-800.
- [6] Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020; 383(2): 187-190.
- [7] Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109(6): 1088-1095.
- [8] Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(9): 882-889.
- [9] Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020; 382(14): 1370-1.
- [10] Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020; 26(4): 502-5.
- [11] Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020; 16(3): 240-246.
- [12] CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12 - March 28, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69(13): 382-386.
- [13] Crawley E, Loades M, Feder G, et al. Wider collateral damage to children in the UK because of the social distancing measures designed to reduce the impact of COVID-19 in adults. *BMJ Paediatr Open*. 2020; 4(1).
- [14] Ho CS, Chee CY, Ho RC. Mental Health Strategies to Combat the Psychological Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Beyond Paranoia and Panic. *Ann Acad Med Singap*. 2020; 49(3): 155-160.
- [15] Torales J, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, et al. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry*. 2020; 66(4): 317-320.
- [16] Fegert JM, Vitiello B, Plener PL, et al. Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental

- health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2020; 12: 14-20.
- [17] Tso WWY, Wong RS, Tung KTS, et al. Vulnerability and resilience in children during the COVID-19 pandemic. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020; 17: 1-16.
  - [18] Conlon C, McDonnell T, Barrett M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on child health and the provision of Care in Paediatric Emergency Departments: a qualitative study of frontline emergency care staff. *BMC Health Serv Res*. 2021; 21(1): 279.
  - [19] Liang L, Ren H, Cao R, et al. The Effect of COVID-19 on Youth Mental Health. *Psychiatr Q*. 2020; 91(3): 841-852.
  - [20] Murata S, Rezeppa T, Thoma B, et al. The psychiatric sequelae of the COVID-19 pandemic in adolescents, adults, and health care workers. *Depress Anxiety*. 2021; 38(2): 233-246.
  - [21] Roland D, Harwood R, Bishop N, et al. Children's emergency presentations during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020; 4(8): e32-3.
  - [22] Lynn RM, Avis JL, Lenton S, et al. Delayed access to care and late presentations in children during the COVID-19 pandemic: a snapshot survey of 4075 paediatricians in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2021; 106(2): e8.
  - [23] Nicholson E, McDonnell T, Conlon C, et al. Parental hesitancy and concerns around accessing Paediatric unscheduled healthcare during COVID-19: a cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(24): 9264.
  - [24] Thornton J. Covid-19: A&E visits in England fall by 25% in week after lockdown. *BMJ*. 2020; 369: m1401.
  - [25] Scaramuzza A, Tagliaferri F, Bonetti L, et al. Changing admission patterns in paediatric emergency departments during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2020; 105(7): 704-706.
  - [26] Dann L, Fitzsimons J, Gorman KM, et al. Disappearing act: COVID-19 and paediatric emergency department attendances. *Arch Dis Child*. 2020; 105(8): 810-811.
  - [27] Santana R, Sousa JS, Soares P, et al. The Demand for Hospital Emergency Services: Trends during the First Month of COVID-19 Response. *Port J Public Health*. 2020; 38: 30-36.
  - [28] Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020; 4(5): e10-1.
  - [29] Lubrano R, Villani A, Berrettini S, et al. Point of view of the Italians pediatric scientific societies about the pediatric care during the COVID-19 lockdown: what has changed and future prospects for restarting. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1): 142.
  - [30] Influenza Surveillance in Ireland - Weekly Report. *InfluenzaWeek 22 2020*. Health Protection Surveillance Centre, HSE, 2020. Disponibile al sito: <https://www.hpsc.ie/az/respiratory/influenza/seasonalinfluenza/surveillance/influenzasurveillancereports/20192020season/>. Ultimo accesso il 4 novembre 2021.
  - [31] Patrick SW, Henkhaus LE, Zickafoose JS, et al. Well-being of Parents and Children During the COVID-19 Pandemic: A National Survey. *Pediatrics*. 2020; 146(4): e2020016824.
  - [32] McDonnell T, Nicholson E, Conlon C, et al. Assessing the Impact of COVID-19 Public Health Stages on Paediatric Emergency Attendance. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(18): 6719.
  - [33] Compas BE, Jaser SS, Dunn MJ, et al. Coping with chronic illness in childhood and adolescence. *Ann Rev Clin Psychol*. 2012; 8: 455-480.
  - [34] Jones B, Woolfenden S, Pengilly S, et al. COVID-19 pandemic: The impact on vulnerable children and young people in Australia. *J Paediatr Child Health*. 2020; 56(12): 1851-1855.
  - [35] Sameroff AJ, Seifer R, Barocas R, et al. Intelligence quotient scores of 4-year-old children: Social-environmental risk factors. *Pediatrics*. 1987; 79: 343-350.
  - [36] Felitti V, Anda R. The relationship of adverse childhood experiences to adult medical disease, psychiatric disorders, and sexual behavior: Implications for healthcare. In: Lanius RA, Vermetten E, Pain C. eds, *The Impact of Early Life Trauma on Health and Disease. The Hidden Epidemic*. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 2010; 77-87.
  - [37] Kang C, Yang S, Yuan J, et al. Patients with chronic illness urgently need integrated physical and psychological care during the COVID-19 outbreak. *Asian J Psychiatr*. 2020; 51: 102081.
  - [38] Plevinsky JM, Young MA, Carmody JK, et al. The Impact of COVID-19 on Pediatric Adherence and Self-Management. *J Pediatr Psychol*. 2020; 45(9): 977-982.
  - [39] Center for Disease Control and Prevention. Interim CDC guidance on handling non-COVID-19 public health activities that require face-to-face interaction with clients in the clinic and field in the current COVID-19 pandemic. Disponibile al sito: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/noncovid-19-client-interaction.html>. Ultimo accesso il 5 novembre 2021.
  - [40] Evliyaoğlu O. Children with chronic disease and COVID-19. *Turk Pediatri Ars*. 2020; 55(2): 93-94.
  - [41] Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020; 21: e181.
  - [42] Leoni C, Giorgio V, Onesimo R, et al. The dark side of COVID-19: The need of integrated medicine for children with special care needs. *Am J Med Genet A*. 2020; 182(8): 1988-1989.
  - [43] Ahmed F, Ahmed N, Pissarides C, et al. Why inequality could spread COVID-19. *Lancet Public Health*. 2020; 5: e240.
  - [44] Wang Z, Tang K. Combating COVID-19: Health equity matters. *Nat Med*. 2020; 26: 458.
  - [45] Gavish R, Levinsky Y, Dizitzer Y, et al. The COVID-19 pandemic dramatically reduced admissions of children with and without chronic conditions to general paediatric wards. *Acta Paediatr*. 2021; 110(7): 2212-2217.
  - [46] Li H, Yu G, Duan H, et al. Changes in children's healthcare visits during coronavirus disease-2019 pandemic in Hangzhou. *China J Pediatr*. 2020; 224: 146-149.
  - [47] Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(6): 421.
  - [48] Hanghøj S, Boisen KA. Self-reported barriers to medication adherence among chronically ill adolescents: a systematic review. *J Adolesc Health*. 2014; 54(2): 121-138.
  - [49] Green P. Risks to children and young people during covid-19 pandemic. *BMJ*. 2020; 369: m1669.
  - [50] Viner RM, Russell SJ, Croker H, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(5): 397-404.
  - [51] Van Lancker W, Parolin Z. COVID-19, school closures, and child poverty: a social crisis in the making. *Lancet Public Health*. 2020; 5(5): e243-e244.
  - [52] Dunn CG, Kenney E, Fleischhacker SE, et al. Feeding low-income children during the COVID-19 pandemic. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): e40.
  - [53] Armitage R, Nellums LB. The COVID-19 response must be disability inclusive. *Lancet Public Health*. 2020; 5(5): e257.
  - [54] UNICEF. COVID-19 Response: Considerations for Children and Adults with Disabilities. New York, NY. 2020.

- [55] Pinquart M, Shen Y. Anxiety in children and adolescents with chronic physical illnesses: a meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2011; 100(8): 1069-1076.
- [56] A L van Tilburg M, Edlynn E, Maddaloni M, et al. High Levels of Stress Due to the SARS-CoV-2 Pandemic among Parents of Children with and without Chronic Conditions across the USA. *Children (Basel).* 2020; 7(10): 193.
- [57] McAdam J. The Impacts of COVID-19 on the World's Displaced People: A Watching Brief Sydney. Sydney, Australia: UNSW Sydney Kaldor Centre for International Refugee Law. 2020.
- [58] Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin N Am.* 1999; 28: 445-458.
- [59] Abramson O, Durant M, Mow W, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr* 2010; 157: 233-239.
- [60] Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, et al. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: A population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 1218-1223.
- [61] Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 423-439.
- [62] Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: 1053-1060.
- [63] Potthoff LM. Telemedicine and Integrated Multidisciplinary Care for Pediatric IBD Patients: A Review. *Children (Basel).* 2021; 8(5): 347.
- [64] Arrigo S, Alvisi P, Banzato C, et al. Management of paediatric IBD after the peak of COVID-19 pandemic in Italy: A position paper on behalf of the SIGENP IBD working group. *Digestive and liver disease.* 2021; 53(2): 183-189.
- [65] Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J. Corona virus disease 2019 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from the paediatric IBD porto group of european society of paediatric gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70: 727-733.
- [66] Bezzio C, Saibeni S, Variola A. Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. *Gut.* 2020; 69: 1213-1217.
- [67] Arrigo S, Alvisi P, Banzato C, et al. Impact of COVID-19 pandemic on the management of paediatric inflammatory bowel disease: An Italian multicentre study on behalf of the SIGENP IBD Group. *Digestive and liver disease.* 2021; 53(3): 283-288.
- [68] Occhipinti V, Pastorelli L. Challenges in the Care of IBD Patients During the CoVid-19 Pandemic: Report From a "Red Zone" Area in Northern Italy. *Inflammatory bowel diseases.* 2020; 26(6): 793-796.
- [69] Queiroz N, Barros LL, Azevedo M, et al. Management of inflammatory bowel disease patients in the COVID-19 pandemic era: a Brazilian tertiary referral center guidance. *Clinics (Sao Paulo).* 2020; 75: e1909.
- [70] Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology.* 2020; 159(2): 481-491.e3.
- [71] Łodyga M, Eder P, Dobrowolska A, et al. The position statement of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology regarding the management of patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Przegląd gastroenterologiczny.* 2020; 15(2): 85-88.
- [72] Gul MH, Htun ZM, Shaukat N, et al. Potential specific therapies in COVID-19. *Therapeutic advances in respiratory disease.* 2020; 14: 1753466620926853.
- [73] Rubin DT, Abreu MT, Rai V, et al. Management of Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the Coronavirus Disease-2019 Pandemic: Results of an International Meeting. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 6-13.e6.
- [74] Dorfman L, Nassar R, Binjamin Ohana D, et al. Pediatric inflammatory bowel disease and the effect of COVID-19 pandemic on treatment adherence and patients' behavior. *Pediatric research.* 2021; 90(3): 637-641.
- [75] Aguas M, del Hoyo J, Faubel R, et al. Telemedicine in Inflammatory Bowel Disease: Opportunity Ahead. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22: E4-E5.
- [76] George LA, Dominic MR, Cross RK. Integration of telemedicine into clinical practice for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020; 36(4): 304-309.
- [77] Ankersen DV, Noack S, Munkholm P, et al. E-Health and remote management of patients with inflammatory bowel disease: lessons from Denmark in a time of need. *Internal medicine journal.* 2021; 51(8): 1207-1211.
- [78] Akobeng AK, O'Leary N, Vail A, et al. Telephone Consultation as a Substitute for Routine Out-patient Face-to-face Consultation for Children With Inflammatory Bowel Disease: Randomised Controlled Trial and Economic Evaluation. *EBioMedicine.* 2015; 2(9): 1251-1256.
- [79] Ashton JJ, Kammermeier J, Spray C, et al. Impact of COVID-19 on diagnosis and management of paediatric inflammatory bowel disease during lockdown: a UK nationwide study. *Archives of disease in childhood.* 2020; 105(12): 1186-1191.
- [80] Jere M, Garrick V, Curtis L, et al. Point-of-care faecal calprotectin testing in patients with paediatric inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *BMJ open gastroenterology.* 2021; 8(1): e000631.
- [81] Marino LV, Ashton JJ, Beattie RM. The impact of national lockdown on nutritional status of children with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet.* 2021; 34(4): 656-659.
- [82] Benchimol EI, Carroll MW, Geist R, et al. Crohn's and Colitis Canada's 2021 Impact of COVID-19 and Inflammatory Bowel Disease in Canada: Children and Expectant Mothers With Inflammatory Bowel Disease. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology.* 2021; 4(2): S27-S33.
- [83] Del Hoyo J, Millán M, Garrido-Marín A, et al. Changes in the management of IBD patients since the onset of COVID-19 pandemic. A path toward the implementation of telemedicine in Spain?. *Gastroenterología y hepatología.* 2021; S0210-5705(21)00249-1.
- [84] Casciato S, Di Gennaro G. The diagnosis of epilepsy in the COVID-19 era: Dealing with revolution in clinical practice. *Epilepsy Behav.* 2020; 111: 107305.
- [85] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199-207.
- [86] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727-733.
- [87] Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav.* 2020; 108: 107122.
- [88] Celik H, Acikel SB, Ozdemir FMA, et al. Evaluation of the Anxiety Level of Mothers of Children with Epilepsy during the COVID-19 Pandemic Period. *Eur Neurol.* 2021; 84(3): 192-199.
- [89] Kuroda N. Mental health considerations for patients with epilepsy during COVID-19 crisis. *Epilepsy Behav.* 2020; 111: 107198.
- [90] Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol.* 2002; 17 (Suppl. 1): S4-17.
- [91] Granata T, Bisulli F, Arzimanoglou A, et al. Did the COVID-19 pandemic silence the needs of people with epilepsy? *Epileptic Disord.* 2020; 22(4): 439-442.
- [92] Berg A.T., Nickels K., Wirrell E.C., Geerts A.T., Callenbach P.M., Arts W.F. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics.* 2013; 132(1): 124-131.
- [93] Adan GH, Mitchell JW, Marson T. Epilepsy care in the COVID-19 era. *Clin Med (Lond).* 2020; 20(4): e104-e106.

- [94] Crepin S, Godet B, Chassain B, et al. Malnutrition and epilepsy: a two-way relationship. *Clin Nutr.* 2009; 28(3): 219-225.
- [95] Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Updated evidence and narrative review. *Epilepsy Behav.* 2021; 116: 107785.
- [96] Wirrell EC, Grinspan ZM, Knupp KG, et al. Care Delivery for Children With Epilepsy During the COVID-19 Pandemic: An International Survey of Clinicians. *J Child Neurol.* 2020; 35(13): 924-933.
- [97] Grossman SN, Han SC, Balcer LJ, et al. Rapid implementation of virtual neurology in response to the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020; 94(24): 1077-1087.
- [98] Majersik JJ, Reddy VK. Acute neurology during the COVID-19 pandemic: Supporting the front line. *Neurology.* 2020; 94(24): 1055-1057.
- [99] Kuchenbuch M, D'Onofrio G, Wirrell E, et al. An accelerated shift in the use of remote systems in epilepsy due to the COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav.* 2020; 112: 107376.
- [100] Aleboyeh S, Appireddy R, Winston GP, et al. Virtual epilepsy clinics - A Canadian Comprehensive Epilepsy Center experience pre-COVID and during the COVID-19 pandemic period. *Epilepsy Res.* 2021; 176: 106689.
- [101] Adan GH, Mitchell JW, Marson T. Epilepsy care in the COVID-19 era. *Clin Med (Lond).* 2020; 20(4): e104-e106.
- [102] Grippo A, Assenza G, Scarpino M, et al. Electroencephalography during SARS-CoV-2 outbreak: practical recommendations from the task force of the Italian Society of Neurophysiology (SINC), the Italian League Against Epilepsy (LICE), and the Italian Association of Neurophysiology Technologists (AITN). *Neurol Sci.* 2020; 41(9): 2345-2351.
- [103] Assenza G, Lanzone J, Ricci L, et al. Electroencephalography at the time of Covid-19 pandemic in Italy. *Neurol Sci.* 2020; 41(8): 1999-2004.
- [104] Piano C, Di Stasio E, Primiano G, et al. An Italian neurology outpatient clinic facing SARS-CoV-2 Pandemic: Data From 2,167 Patients. *Front Neurol.* 2020; 11: 564.
- [105] Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice.* 2019; 157: 107842.
- [106] DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006; 23(8): 857-66.3
- [107] Bhutta ZA, Salam RA, Gomber A, et al. A century past the discovery of insulin: global progress and challenges for type 1 diabetes among children and adolescents in low-income and middle-income countries. *Lancet (London).* 2021; 398(10313): 1837-1850.
- [108] Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, et al. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes care.* 2020; 43(11): e172-e173.
- [109] Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatric diabetes.* 2021; 22(4): 552-557.
- [110] Atlas G, Rodrigues F, Moshage Y, et al. Presentation of paediatric Type 1 Diabetes in Melbourne, Australia during the initial stages of the COVID-19 pandemic. *Journal of paediatrics and child health.* 2020; 56(10): 1654-1655.
- [111] Alaqeel A, Aljuraibah F, Alsuhaibani M, et al. The Impact of COVID-19 Pandemic Lockdown on the Incidence of New-Onset Type 1 Diabetes and Ketoacidosis Among Saudi Children. *Frontiers in endocrinology.* 2021; 12: 669302.
- [112] Dayal D, Gupta S, Raithatha D, et al. Missing during COVID-19 lockdown: Children with onset of type 1 diabetes. *Acta paediatrica (Oslo).* 2020; 109(10): 2144-2146.
- [113] Elbarbary NS, Dos Santos TJ, Beaufort C de, et al. COVID-19 outbreak and pediatric diabetes: Perceptions of health care professionals worldwide. *Pediatric diabetes.* 2020; 21(7): 1083-1092.
- [114] Güemes M, Storch-de-Gracia P, Enriquez SV, et al. Severity in pediatric type 1 diabetes mellitus debut during the COVID-19 pandemic. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism JPEM.* 2020; 33(12): 1601-1603.
- [115] Hawkes CP, Willi SM. A trend towards an early increase in ketoacidosis at presentation of paediatric type 1 diabetes during the coronavirus-2019 pandemic. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association.* 2021; 38(4): e14461.
- [116] Lazzeroni P, Bernardi L, Pecora F, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset: indirect impact of COVID-19 pandemic. *Acta biomedica Atenei Parmensis.* 2020; 91(4): e2020193.
- [117] Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, et al. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes care.* 2020; 43(11): 2870-2872.
- [118] Basatemur E, Jones A, Peters M, et al. Paediatric critical care referrals of children with diabetic ketoacidosis during the COVID-19 pandemic. *Archives of disease in childhood.* 2021; 106(4): e21.
- [119] Dąygało K, Nowaczyk J, Szwillig A, et al. Increased frequency of severe diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset among children during COVID-19 pandemic lockdown: an observational cohort study. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism.* 2020;26(4): 167-175.
- [120] Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA.* 2020; 324(8): 801-804.
- [121] Loh C, Weihe P, Kuplin N, et al. Diabetic ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Metabolism: clinical and experimental.* 2021; 122: 154842.
- [122] Zubkiewicz-Kucharska A, Seifert M, Stepkowski M, et al. Diagnosis of type 1 diabetes during the SARS-CoV-2 pandemic: Does lockdown affect the incidence and clinical status of patients? *Advances in clinical and experimental medicine official organ Wroclaw Medical University.* 2021; 30(2): 127-134.
- [123] Sarteau AC, Souris KJ, Wang J, et al. Changes to care delivery at nine international pediatric diabetes clinics in response to the COVID-19 global pandemic. *Pediatric diabetes.* 2021; 22(3): 463-468.
- [124] DKA (Ketoacidosis) & Ketones | ADA 2021. Disponibile al sito: <https://www.diabetes.org/diabetes/complications/dka-ketoacidosis-ketones>. Ultimo accesso il 14 novembre 2021.
- [125] Gera S, Longendyke RL, Minich NM, et al. The COVID-19 pandemic and associated worsening of diabetic ketoacidosis presentation in youth. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association.* 2021; 38(10): e14610.
- [126] Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association.* 2021; 38(1): e14417.
- [127] Ng SM, Woodger K, Regan F, et al. Presentation of newly diagnosed type 1 diabetes in children and young people during COVID-19: a national UK survey. *BMJ paediatrics open.* 2020; 4(1): e000884.
- [128] McGlacken-Byrne SM, Drew SEV, Turner K, et al. The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: A multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association.* 2021; 38(9): e14640.
- [129] Bogale KT, Urban V, Schaefer E, et al. The Impact of COVID-19 Pandemic on Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes: A Single-Centre Study in Central Pennsylvania. *Endocrinology, diabetes & metabolism.* 2021; 4(3): e00235.

- [130] Ludvigsson J. Effect of COVID-19 pandemic on treatment of Type 1 diabetes in children. *Acta paediatrica (Oslo)*. 2021; 110(3): 933-934.
- [131] Garnett ER, Recio B, Jung J, et al. Pandemic-Associated Trends in Measurement of HbA1c in Children with Diabetes Mellitus and Validation of Dried Blood Spot as an Alternative Sample Matrix. *Annals of clinical and laboratory science*. 2021; 51(4): 535-539.
- [132] Odeh R, Gharabeh L, Daher A, et al. Caring for a child with type 1 diabetes during COVID-19 lockdown in a developing country: Challenges and parents' perspectives on the use of telemedicine. *Diabetes research and clinical practice*. 2020; 168: 108393.
- [133] Hatun Ş, Yeşiltepe-Mutlu G, Gökçe T, et al. The My Friend Diabetes Camp was Held Online in Turkey This Year Due to the COVID-19 Pandemic. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2021; 13(2): 245-247.
- [134] Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes care*. 2020; 43(3): e40-e42.
- [135] Nwosu BU, Al-Halbouni L, Parajuli S, et al. COVID-19 Pandemic and Pediatric Type 1 Diabetes: No Significant Change in Glycemic Control During The Pandemic Lockdown of 2020. *Frontiers in endocrinology*. 2021; 12: 703905.
- [136] Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2017; 318(14): 1358-1366.
- [137] Predieri B, Leo F, Candia F, et al. Glycemic Control Improvement in Italian Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Followed Through Telemedicine During Lockdown Due to the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in endocrinology*. 2020; 11: 595735.
- [138] Rachmiel M, Lebenthal Y, Mazor-Aronovitch K, et al. Glycaemic control in the paediatric and young adult population with type 1 diabetes following a single telehealth visit - what have we learned from the COVID-19 lockdown? *Acta diabetologica*. 2021; 58(6): 697-705.
- [139] Christoforidis A, Kavoura E, Nemtsa A, et al. Coronavirus lockdown effect on type 1 diabetes management in children wearing insulin pump equipped with continuous glucose monitoring system. *Diabetes research and clinical practice* 2020; 166: 108307.
- [140] Beck RW, Bocchino LE, Lum JW, et al. An Evaluation of Two Capillary Sample Collection Kits for Laboratory Measurement of HbA1c. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021; 23(8): 537-545.
- [141] Roberts AJ, Malik F, Pihoker C, et al. Adapting to telemedicine in the COVID-19 era: Feasibility of dried blood spot testing for hemoglobin A1c. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2021; 15(1): 433-437.
- [142] Bonora BM, Boscari F, Avogaro A, et al. Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy. *Diabetes Ther*. 2020; 11(6): 1-11.
- [143] Khandelwal S, Sengar GS, Sharma M, et al. Psychosocial Illness in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: Prevalence, Pattern and Risk Factors. *Journal of clinical and diagnostic research JCDR*. 2016; 10(9): SC05-SC08.
- [144] Al Agha AE, Alharbi RS, Almohammadi OA, et al. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in children and adolescents. *Saudi medical journal*. 2021; 42(1): 44-48.
- [145] Cheng HP, Wong JSL, Selveindran NM, et al. Impact of COVID-19 lockdown on glycaemic control and lifestyle changes in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2021; 73(3): 499-506.
- [146] Cognigni M, D'Agostin M, Schiulaz I, et al. HbA1c and BMI after lockdown for COVID-19 in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta paediatrica (Oslo)*. 2021; 110(7): 2206-2207.
- [147] Di Riso D, Bertini S, Spaggiari S, et al. Short-Term Effects of COVID-19 Lockdown in Italian Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: The Role of Separation Anxiety. *International journal of environmental research and public health*. 2021; 18(11).
- [148] Shah N, Karguppikar M, Bhor S, et al. Impact of lockdown for COVID-19 pandemic in Indian children and youth with type 1 diabetes from different socio-economic classes. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism JPEM*. 2021; 34(2): 217-223.
- [149] Ceconi V, Barbi E, Tornese G. Glycemic control in type 1 diabetes mellitus and COVID-19 lockdown: What comes after a "quarantine"? *Journal of diabetes*. 2020; 12(12): 946-948.
- [150] Brener A, Mazor-Aronovitch K, Rachmiel M, et al. Lessons learned from the continuous glucose monitoring metrics in pediatric patients with type 1 diabetes under COVID-19 lockdown. *Acta diabetologica*. 2020; 57(12): 1511-1517.
- [151] Di Dalmazi G, Maltoni G, Bongiorno C, et al. Comparison of the effects of lockdown due to COVID-19 on glucose patterns among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: CGM study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020; 8: e001664.
- [152] Cusinato M, Martino M, Sartori A, et al. Anxiety, depression, and glycemic control during Covid-19 pandemic in youths with type 1 diabetes. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism JPEM*. 2021; 34(9): 1089-1093.
- [153] Alessi J, Oliveira GB de, Feiden G, et al. Caring for caregivers: the impact of the COVID-19 pandemic on those responsible for children and adolescents with type 1 diabetes. *Scientific reports*. 2021; 11(1): 6812.
- [154] Avari P, Unsworth R, Rilstone S, et al. Improved glycaemia during the Covid-19 pandemic lockdown is sustained post-lockdown and during the "Eat Out to Help Out" Government Scheme, in adults with Type 1 diabetes in the United Kingdom. *PloS one*. 2021; 16(7): e0254951.
- [155] Rohit Jaswane, Jessica P. Cerdeña. COVID-19 School Closures: Implications for Pediatric Diabetes Management - A Commentary. *Health Behav Policy Rev*. 2020; 7(4).

# UTILIZZO OSPEDALIERO DI PENNE PRERIEMPIE DI INSULINA: ASPETTI GESTIONALI ED ECONOMICI

## Hospital use of pre-filled insulin pens: management and economic aspects

Marida Massa<sup>1</sup>, Maria Emanuela Giordano<sup>1</sup>, Maria Pia Mannelli<sup>2</sup>,  
Filomena Vecchione<sup>1</sup>, Maria Barbato<sup>1</sup>, Gaspare Guglielmi<sup>1</sup>, Paola Saturnino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Farmacia AORN A. Cardarelli Napoli;

<sup>2</sup>UOC Appropriatazza ed Epidemiologia Clinica e Valutativa AORN A. Cardarelli Napoli

### Keywords

Insulin; Diabetes  
Prefilled pen  
Multidose vial  
Economic impact

### Abstract

*Introduction* Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease with a significant socio-economic impact. In the Hospital Therapeutic Handbook, insulin is available in the rapid form (glulisine, lispro and aspart) or as slow-acting insulins (glargine and degludec). Glulisine, lispro and glargine are available as multi-dose vials, while glargine and degludec are also available in pre-filled pens. Our goal was to evaluate, from an economic, organizational, safety, and satisfaction point of view, the advantages and disadvantages of using pre-filled pens compared to the traditional administration with a syringe from a multi-dose vial and to apply the assessments to real consumption in the 2018/2019 period.

*Methods* For the two-year period 2018 and 2019, the number of diabetic patients hospitalized within the Operating Units, the number of days of hospitalization per person, and the average hospital stay by ward were evaluated. First, the cost of pro die insulin therapy was assessed, retrieving the purchase prices from the database of the regional commissioning center. The economic waste for the different insulin formulations was then quantified, due to any insulin not used and remaining in the pen at the time of discharge. A satisfaction questionnaire on the use of the pre-filled pen compared to the traditional method was also distributed.

*Results* The direct costs of insulin therapy with pre-filled pens were higher than with the traditional system. The pen has the advantages of easier administration and accuracy, but has the disadvantage that not all insulin is used during treatment and after patient discharge.

*Conclusions* The study confirms, based on real insulin consumption, that multi-dose vials are to be preferred; especially in those wards with a high turnover of diabetic patients, where risks related to pen custody and the possibility that pens are exchanged between different patients are conceivable.

## Introduzione

Il diabete mellito è una malattia di grande rilievo sociale ed esercita un notevole impatto socio-economico sui vari sistemi nazionali per l'entità della sua diffusione e la gravità delle sue complicanze. Costituisce la principale causa di amputazioni, infarti, ictus, cecità, disturbi della vista e dialisi nella popolazione italiana. A causa del progressivo aumento dei fattori di rischio quali obesità e invecchiamento della popolazione, l'incidenza di tale malattia sta aumentando in modo epidemico: secondo i dati dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) 2019, il 5,6% della popolazione italiana soffre di diabete, ovvero circa 3,3 milioni persone [1]. Circa il 67% dei diabetici si colloca nella fascia di età pari o superiore ai 65 anni.

I farmaci e le tecnologie biomediche hanno trasformato la malattia, un tempo letale, in patologia cronica ed è indubbio come il costo delle cure influisca pesantemente sulle finanze dei vari sistemi sanitari nazionali. In Italia ogni paziente diabetico richiede una spesa complessiva annua per costi diretti di 2.800 euro. La composizione della spesa

Corrispondenza: Marida Massa. UOC Farmacia AORN A. Cardarelli, Via A. Cardarelli 9, 80131, Napoli. E-mail marid.massa@gmail.com

per circa la metà è da riferire ai ricoveri, per il 16% alla specialistica, per il 31% a farmaci diversi dagli anti-iperglicemici, per il 9% ai farmaci anti-iperglicemici e per il 4% ai dispositivi medici. Gran parte dei pazienti sono trattati con anti-iperglicemici diversi dall'insulina, orali o iniettabili, ma una significativa parte di loro (circa il 26%) assume insulina da sola o in combinazione con altri farmaci anti-iperglicemici [2]. A livello ospedaliero l'iperglicemia è un importante fattore di rischio in quanto comporta spesso tempi di degenza più lunghi, maggiore ricorso a terapie intensive, comparsa più frequente di complicazioni, maggiore incidenza di infezioni, aumentata morbilità e mortalità. Pertanto il buon controllo della glicemia è un obiettivo importante da realizzare durante il ricovero. Circa un diabetico su sei viene ricoverato almeno una volta l'anno, l'89% dei ricoverati entra in ospedale per almeno un ricovero ordinario e il 16% per almeno un ricovero in Day Hospital. Il tasso di ricovero ordinario nei diabetici è più che doppio rispetto ai non diabetici (235 contro 99 per 1000 persone) e il numero medio di ricoveri nei diabetici è del 15% più alto rispetto ai non diabetici. La degenza media è superiore nei diabetici di circa 1,5 giorni [2].

Poiché, come si è rilevato dal rapporto dell'Osservatorio sull'Impiego dei Medicinali dell'Agenzia Italiana del Farmaco (OsMed), i farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo incidono sulla spesa per le strutture sanitarie pubbliche, è importante ottimizzare le risorse [3]. In un precedente studio effettuato nel 2016, sono state fatte alcune comparazioni tra le insuline analoghe in flacone (glulisina e lispro) e quella in penna (aspart), valutando gli aspetti di sicurezza, di gradimento e di economicità. È stato dimostrato che, in ambito ospedaliero, la scelta della tipologia di insulina da utilizzare deve essere mirata. Infatti, per terapie brevi (fino a 7 giorni) sono sicuramente da preferire flaconi multi-dose, poiché tutta l'insulina presente nel flacone viene adoperata evitando gli sprechi, mentre in caso di degenze prolungate la scelta deve essere ben ponderata in quanto, anche se la terapia pro die con penna è più economica, occorre valutare i tempi di degenza e la quantità di insulina che non verrà somministrata [4, 5].

L'obiettivo di questo nuovo studio è stato di valutare all'interno della nostra Azienda, da un punto di vista economico, organizzativo, di sicurezza, di gradimento, il rapporto tra vantaggi e svantaggi dell'utilizzo delle penne pre-riempite rispetto alla tradizionale somministrazione con siringa da flaconcino multi-dose e di applicare quanto valutato precedentemente ai reali consumi del biennio 2018/2019, rapportati alla media dei giorni di ricovero dei pazienti diabetici.

## Metodi

Nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero dell'AORN "A. Cardarelli", l'insulina è disponibile in forma rapida glulisina, lispro e aspart, mentre tra le insuline ad azione lenta vi sono la glargine e degludec. Dei prodotti elencati, sono disponibili nella forma di flacone multi-dose glulisina, lispro e glargine, mentre le ultime due sono presenti anche in penna pre-riempita.

Ogni flaconcino di insulina può essere destinato a più pazienti; la procedura di gestione dei flaconcini multidose di insulina prevede, dopo l'apertura, di applicare sul flacone un'etichetta riportante la data della prima apertura e la data entro la quale il prodotto può essere utilizzato (max 28 gg dalla data di apertura); di disinfettare il tappo perforabile prima e dopo ogni utilizzo; di mettere una garza sterile e di riporre il flacone in frigo. Ogni penna pre-riempita è invece destinata a un solo paziente, le cui generalità (nome, nosografico) devono essere riportate sulla penna per ridurre il rischio di errore di somministrazione; occorre inoltre indicare la data di primo utilizzo e la penna deve essere conservata in idoneo luogo e senza ago (ogni ago è infatti da intendersi monouso).

In primo luogo, si è proceduto a valutare il costo terapia pro die delle insuline, comparando i costi complessivi. I prezzi di acquisto sono stati ricavati dalla banca dati della centrale di committenza regionale.

Nel Repertorio dei Dispositivi Medici, sono presenti siringhe da insulina 0,5 ml con doppia scala graduata e ago dotato di sistema di protezione della punta a 0,075 euro + IVA (0,0915 euro IVA compresa) e aghi per penne da insulina con sistema di protezione della punta al costo di 0,16 euro + IVA (0,1952 euro IVA compresa).

Per condurre lo studio sono state analizzate le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) dell'Azienda Ospedaliera, relative agli anni 2018 e 2019. Si è così proceduto a conteggiare il numero di pazienti diabetici ricoverati nelle varie Unità Operative, sia quelli con diabete come diagnosi principale che come diagnosi secondaria, e si è rilevato il numero di giornate di degenza pro capite e la degenza media per reparto. Si è quindi quantizzato lo spreco economico per le diverse formulazioni di insulina, suddiviso per Area di ricovero, dovuto all'eventuale insulina non utilizzata e rimasta nella penna al momento della dimissione.

Per verificare e comparare il gradimento, l'appropriatezza organizzativa e la sicurezza tra la penna pre-riempita e il flacone multi-dose, è stato distribuito durante un corso di formazione obbligatoria organizzato dall'UOC di Farmacia un questionario di soddisfazione anonimo per il personale infermieristico delle Unità Operative che adoperano entrambe le formulazioni (**Figura 1**).

**Figura 1** Questionario di soddisfazione del personale infermieristico nell'uso della penna insulinica pre-riempita.

<b>Scheda di soddisfazione del personale infermieristico nell'uso della penna insulinica pre-riempita</b>		
	<b>Siringa</b>	<b>Penna</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>
Preferisce il metodo tradizionale per la somministrazione di insulina?		
Preferisce l'uso della penna insulinica pre-riempita?		
La <b>preparazione</b> del prodotto risulta più semplice con la penna o con la siringa?		
La <b>somministrazione</b> del prodotto risulta più semplice con la penna o con la siringa?		
Il <b>tempo</b> necessario alla <b>somministrazione</b> del prodotto risulta abbreviato con la penna o con la siringa?		
Il <b>tempo di insegnamento</b> al paziente risulta ridotto con la penna o con la siringa?		
L'accuratezza nella somministrazione risulta aumentata con la penna?		
Sono stati segnalati casi di punture accidentali con metodo tradizionale?		
Sono stati segnalati casi di punture accidentali con penna?		
La gestione della penna monopaziente risulta complicata?		
La gestione della penna monopaziente è causa di errore?		
Indicare il tempo impiegato per educare il paziente all'utilizzo della penna	t.	t.
Indicare il tempo impiegato per educare il paziente all'uso della siringa	t.	t.
Il paziente preferisce la penna al metodo tradizionale?		
Su ogni singola penna è riportato ben evidenziato il nome del paziente? Come?		
Le penne, prima dell'uso, sono conservate in frigo?		
Le penne, una volta aperte, sono conservate a temperatura ambiente? Dove?		
Le penne sono tenute lontano da fonti di calore?		
Le penne sono separate ordinatamente le une dalle altre?		
Vengono utilizzate penne preriempite o insulina portate dal paziente?		
La penna viene sempre utilizzata interamente?		
Una volta dimesso il paziente, la penna viene posta tra i rifiuti speciali? Oppure?		

## Risultati

Dalla Banca dati So.Re.Sa. (Società Regionale per la Sanità), centrale acquisti della Regione Campania, si è ricavato il costo per flacone o penna delle insuline presenti nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO). In **Tabella 1** sono riportati i costi delle insuline ad azione rapida. Sono stati confrontati, a parità di dose (dose media considerata: 10 UI), i costi complessivi di terapia giornaliera, considerando la somministrazione di 3 dosi/die (30 UI/die). Ai costi giornalieri dell'insulina sono stati sommati quelli delle siringhe per i flaconi (€ 0,0915) e degli aghi per le penne (€ 0,1952).

**Tabella 1** Insuline ad azione rapida presenti in PTO e costi/terapia associati.

Insulina ad azione rapida	Costo flacone o penna	Costo per unità	Costo giornaliero (30U/die)	Costo giornaliero compreso di siringhe/ago
Glulisina FI 100U/ml 10 ml	16,21 €	0,016 €	0,48 €	0,75 €
Lispro FI 100U/ml 10 ml	9,79 €	0,009 €	0,27 €	0,54 €
Lispro Pen. 100U/ml 3 ml	2,74 €	0,009 €	0,27 €	0,84 €
Aspart Pen. 100U/ml 3 ml	6,62 €	0,022 €	0,66 €	1,23 €
Aspart biosimilare Pen. 100U/ml 3 ml	6,29 €	0,021 €	0,63 €	1,20 €

Da tale comparazione (costo/terapia) fra i flaconi multi-dose e le penne, si è evidenziato che quando vengono utilizzati gli analoghi rapidi in flacone con 10 ml è possibile somministrare 100 dosi da 10 UI ciascuna, pari a circa 33 giorni di terapia; con gli analoghi in penna con 3 ml si effettuano mediamente 30 somministrazioni da 10 UI, pari a 10 giorni di terapia monopaziente. Confrontando le insuline disponibili in entrambe le formulazioni, si evidenzia un costo giornaliero maggiore per la formulazione in penna. L'insulina in penna inoltre essendo monopaziente comporta il rischio che parte dell'insulina rimanga inutilizzata.

Dalla consultazione delle SDO è stato possibile calcolare i tempi di degenza media dei pazienti per area assistenziale (tutte le tipologie di pazienti: diagnosi diabete primaria e secondaria) negli anni 2018 e 2019. Conoscendo i tempi di degenza sono stati quantizzati per gli anni in esame e per le diverse aree assistenziali (internistica, chirurgica, emergenza e critica), i giorni di spreco e le unità di insulina in penna non somministrate (**Tabella 2**). Conoscendo le unità sprecate e il costo unitario, è stato possibile calcolare lo spreco economico (**Tabella 3**).

**Tabella 2** Unità sprecate di insuline rapide durante le degenze, biennio 2018-2019.

Area assistenziale	Media gg degenza		Giorni spreco		Unità sprecate	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Area internistica	15,52	10,44	4,48	9,56	134,4	286,8
Area chirurgica	15,22	11,8	4,78	8,22	143,4	246,6
Area emergenza	6,5	14	3,5	6	105	180
Area critica	14,83	9,43	5,17	0,57	155,1	17,1

**Tabella 3** Calcolo dello spreco economico nell'utilizzo di insuline rapide negli anni 2018 e 2019 nelle diverse aree assistenziali (n.b. l'Aspart biosimilare era disponibile solo nel 2019).

Area assistenziale	2018		2019		
	Lispro Pen. 100U/ml 3 ml	Aspart Pen. 100U/ml 3 ml	Lispro Pen. 100U/ml 3 ml	Aspart Pen. 100U/ml 3 ml	Aspart bios Pen. 100U/ml 3ml
Area internistica	1,21 €	2,96 €	2,58 €	6,31 €	6,02 €
Area chirurgica	1,29 €	3,15 €	2,22 €	5,42 €	5,17 €
Area emergenza	0,95 €	2,31 €	1,62 €	3,96 €	3,78 €
Area critica	1,40 €	3,41 €	0,15 €	0,38 €	0,36 €

Lo stesso percorso è stato seguito per le insuline ad azione lenta. In **Tabella 4** sono riportati i costi delle insuline ad azione lenta presenti in PTO. Da un punto di vista economico, sono stati confrontati, a parità di dose/die (25 UI/die), i costi complessivi di terapia giornaliera. Ai costi giornalieri sono sommati i costi delle siringhe per i flaconi (€ 0,0915) e degli aghi per le penne (€ 0,1952).

**Tabella 4** Insuline ad azione lenta presenti in PTO e costi associati.

Insulina ad azione lenta	Costo flacone o penna	Costo per unità	Costo giornaliero (25U/die)	Costo giornaliero compreso di siringa/ago
Glargine Pen. 100U/ml 3 ml	6,73 €	0,022 €	0,55 €	0,74 €
Glargine FI 100U/ml 10 ml	29,33 €	0,029 €	0,72 €	0,81 €
Degludec Pen. 100U/ml 3 ml	10,58 €	0,035 €	0,87 €	1,06 €

Si è rilevato che con 3 ml si effettuano mediamente 12 somministrazioni da 25 UI, pari a 12 giorni di terapia monopaziente. Conoscendo i tempi di degenza, sono stati quantizzati, per gli anni 2018 e 2019 e per le diverse aree assistenziali, i giorni di spreco e le unità di insulina sprecate per l'insulina lenta in penna (**Tabella 5**). Infine è stato quantizzato il costo dell'insulina che rimane inutilizzata (**Tabella 6**). Anche per le insuline lente si evince che la penna risulta antieconomica, perché non utilizzata completamente.

**Tabella 5** Unità sprecate di insulina lenta durante le degenze, biennio 2018-2019.

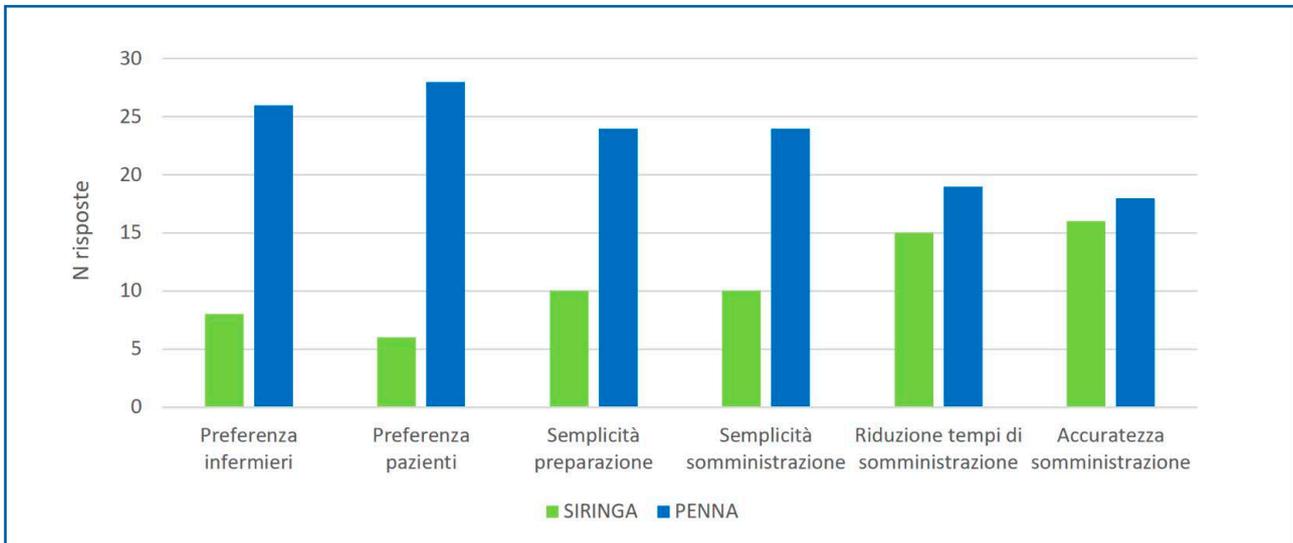
Area assistenziale	Media gg degenza		Giorni spreco		Unità sprecate	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Area internistica	15,52	10,44	8,48	1,56	212	39
Area chirurgica	15,22	11,8	8,78	0,2	219,5	5
Area emergenza	6,50	14,00	5,5	10	137,5	250
Area critica	14,83	9,43	9,17	2,57	229,25	64,25

**Tabella 6** Calcolo dello spreco economico nell'utilizzo di insuline lente negli anni 2018 e 2019 nelle diverse aree assistenziali.

Area assistenziale	2018		2019	
	Glargine Pen. 100U/ml 3 ml	Degludec Pen. 100U/ml 3 ml	Glargine Pen. 100U/ml 3 ml	Degludec Pen. 100U/ml 3 ml
Area internistica	4,66 €	7,42 €	0,86 €	1,37 €
Area chirurgica	4,82 €	7,68 €	0,11 €	0,18 €
Area emergenza	3,03 €	4,81 €	5,5 €	8,75 €
Area critica	5,04 €	8,02 €	1,41 €	2,25 €

Dal questionario di soddisfazione, a cui hanno risposto 34 infermieri tutti esperti di terapia insulinica, si evince una preferenza della penna rispetto al metodo tradizionale (77%). Secondo il personale infermieristico inoltre, l'82% dei pazienti preferisce le penne pre-riempite. Il 71% ha dichiarato che la preparazione e somministrazione del prodotto risultano più semplici con la penna, il 53% che la somministrazione mediante penna è più accurata. Il 56% ritiene che il tempo necessario alla somministrazione risulti abbreviato con la penna e che il tempo impiegato per istruire il paziente risulta essere più lungo per il metodo tradizionale (15 min) vs penna pre-riempita (7 minuti) (**Figura 2**).

Il 76% ha dichiarato che la gestione della penna monopaziente non risulta complicata e il 79% che non è causa di errore. Le penne sono conservate correttamente, separatamente le une dalle altre nel 76% dei casi, tuttavia il 38% non riporta il nome del paziente sulla singola penna, e nel 76% dei casi non viene utilizzata interamente. D'altra parte, il 24% ha dichiarato che la gestione della penna risulta essere più complicata; ciò è vero soprattutto nelle Unità Operative di emergenza, reparti con elevato turn-over di pazienti e personale, dove l'ingente attività nell'arco delle 24 ore fa aumentare il rischio di interscambio tra pazienti e di possibile errore. Emerge inoltre che spesso vengono utilizzate penne in possesso del paziente (53%) (**Figura 3**).



**Figura 2** Risultati della scheda di soddisfazione del personale infermieristico nell'uso della penna pre-riempita rispetto al metodo tradizionale.



**Figura 3** Risultati della scheda di soddisfazione del personale infermieristico sulla gestione in reparto della penna pre-riempita di insulina.

Per quanto riguarda la sicurezza, il 91% ha dichiarato che sono stati segnalati casi di punture accidentali con il metodo tradizionale, mentre solo il 10% con la penna. Dall'analisi di valutazione del rischio associato ai dispositivi taglienti o acuminati, è emerso che alla somministrazione di insulina è associato un basso rischio per quantità di esposizione al sangue per dispositivo. Tuttavia l'alta frequenza di lesioni impone l'utilizzo di dispositivi di sicurezza e una corretta formazione del personale [6]. L'utilizzo della penna e quello di siringhe con ago protetto hanno equivalente sicurezza, in quanto con entrambe si riduce il rischio di punture accidentali.

## Discussione

Lo scopo dello studio è stato quello di analizzare i dati dell'azienda ospedaliera relativi al biennio 2018 e 2019, effettuando una valutazione dei costi della terapia insulinica con metodo tradizionale e penna preriempita e calcolando lo spreco economico conseguente all'uso delle penne nelle diverse aree assistenziali. Dai calcoli effettuati, è stato evidenziato con l'utilizzo della penna uno spreco di unità insuliniche in tutte le aree assistenziali, con un massimo spreco di 286,8 unità di insulina rapida calcolato nel 2019 in area internistica.

È opportuno evidenziare i punti di forza e i limiti dell'utilizzo ospedaliero di penne pre-riempite di insulina. Per quanto riguarda i punti di forza, molti studi hanno mostrato come la terapia con insulina in penna è associata a una migliore persistenza e aderenza al trattamento, con diminuzione dell'ipoglicemia e maggior controllo del diabete rispetto al metodo con fiala e siringa, senza alcun aumento dell'utilizzo o dei costi dell'assistenza sanitaria totale [7-9].

Le penne per insulina stanno sostituendo quasi completamente le tradizionali siringhe utilizzate per la somministrazione del farmaco, in quanto sono risultate molto utili nel ridurre gli errori nella preparazione della dose di insulina da somministrare. Tali risultati sono evidenti soprattutto nella gestione del paziente a domicilio [7, 10]. Infatti, in questo caso, non vi sono dubbi che l'utilizzo di penne comporti una riduzione dei costi, dovuta soprattutto alla diminuzione di trattamenti per eventi ipoglicemici e di ricoveri urgenti, e che si traduca in una migliore *compliance* [11]. I pazienti diabetici, infatti, preferiscono l'insulina in penna grazie alla facilità d'uso, a una maggiore praticità, al minore dolore da iniezione, alla più semplice manipolazione [12, 13].

Diversa è però la situazione in ambiente ospedaliero, dove sono ipotizzabili rischi legati alla custodia delle penne, alla diversa tipologia di aghi da impiegare sulla penna per la somministrazione, alla possibilità che le penne siano scambiate tra i diversi pazienti, soprattutto in quei reparti ad alto turnover di pazienti diabetici. È indiscutibile che ogni penna sia per uso personale e deve essere etichettata con il nome del paziente; infatti, nella fase finale dell'erogazione dell'insulina, avviene un'aspirazione di materiale che può contaminare la penna [14].

Dal questionario proposto è emersa una preferenza da parte degli infermieri per l'utilizzo di penne da insulina, in quanto la preparazione e la somministrazione del prodotto risultano più semplici e comportano una riduzione del tempo necessario alla somministrazione e del tempo impiegato per istruire il paziente. Tuttavia, il 38% ha dichiarato di non riportare il nome del paziente su ogni singola penna e il 24% ha dichiarato che la gestione della penna risulta essere più complicata, con un aumento del rischio di errori. Inoltre il 76% degli infermieri intervistati ha affermato che le penne non vengono utilizzate interamente. Si è perciò evidenziato che l'utilizzo di penne non è sempre appropriato, infatti può rappresentare uno spreco economico conseguente al fatto che quasi mai la penna è utilizzata completamente. I costi diretti della terapia insulinica intraospedaliera con penne pre-riempite sono risultati superiori rispetto al sistema tradizionale, in quanto il sistema flaconcino (con o senza siringhe di sicurezza), una volta aperto, ha stabilità di un mese e consente l'utilizzo di un unico flaconcino per più pazienti, con un risparmio sui costi. Invece, le penne non completamente utilizzate (e non consegnate ai pazienti alla dimissione) possono essere considerate causa di uno "spreco" di insulina durante il ricovero.

Nello studio precedente effettuato nel 2016 si era concluso che nelle aree di lungodegenza (Unità Operative internistiche e aree critiche) la scelta della penna di insulina poteva essere appropriata [4]. Tuttavia nel presente studio si è evidenziato come in tutti gli ambiti assistenziali si verifici uno spreco: nel periodo di riferimento in esame, proprio alle aree internistiche era associato un maggior spreco economico nell'utilizzo di insuline rapide. Spesso, anche in caso di degenze prolungate, non è possibile conoscere con precisione quando avverrà la dimissione del paziente e quindi valutare la quantità di insulina che verrà somministrata. In uno studio simile, condotto da Davis nel 2008, che mirava a confrontare l'uso delle penne per insulina con le siringhe in ambito ospedaliero, è stato riscontrato un risparmio di 36\$ per paziente che utilizza penne rispetto alle siringhe, ma va notato che nella loro esperienza la gestione del rischio non consentiva l'uso di uno stesso flaconcino per più di un paziente [15]. In un altro studio invece il passaggio dai flaconcini da 10 ml alle penne da 3 ml è stato associato a un aumento dei costi del 10,1% [16]. La letteratura in merito all'argomento proposto è scarsa, ed essendo il diabete mellito una malattia con notevole impatto socio-economico sul Sistema Sanitario Nazionale per l'entità della sua diffusione, risulta importante richiamare l'attenzione sullo spreco economico e i possibili rischi di gestione delle penne insuliniche monopaziente in ospedale.

## Conclusioni

Il nostro studio consente di confermare, sulla base dei consumi reali di insulina nell'A-ORN "A. Cardarelli" di Napoli negli anni 2018 e 2019, come siano sicuramente da preferire flaconi multidose, soprattutto in quelle realtà ospedaliere (Dipartimento di Emergenza di II livello) in cui il Pronto Soccorso accoglie un numero elevatissimo di utenti con i relativi problemi di sovraffollamento e di carenza di personale sanitario. Questa tipologia di assistenza espone l'operatore sanitario a facile errore, in quanto il confondimento dei dispositivi, nell'emergenza continua, può verificarsi molto facilmente.

Diversa è la situazione nella gestione a domicilio del paziente diabetico dove, invece, le penne risultano vantaggiose ed economiche in quanto tutta l'insulina viene utilizzata, non necessitano di conservazione a temperatura controllata, le manovre di preparazione e somministrazione sono semplificate, e il tutto si traduce in una migliore aderenza alla terapia e in una migliore *compliance* per il paziente [15].

È utile monitorare ogni aspetto dell'utilizzazione e del consumo di insulina per garantire la migliore assistenza e continuità terapeutica. Il personale dei reparti ospedalieri va educato sulle norme e le buone pratiche in modo continuo e per questo vanno stimolate e incoraggiate le attività di formazione. Sono stati proposti dall'UOC di Farmacia corsi di formazione dal titolo "Le raccomandazioni ministeriali, il rischio clinico e le ispezioni di reparto", allo scopo di richiamare l'attenzione del personale sanitario sulla corretta gestione dei farmaci, con particolare riguardo ai farmaci ad alto livello di attenzione (FALA), tra cui l'insulina. È stata inoltre stilata una "Procedura Operativa per l'utilizzo delle penne pre-riempite e dei flaconi multidose di insulina nelle Unità Operative" al fine di superare le criticità in termini di sicurezza.

Di cruciale importanza risulta l'implementazione di un percorso assistenziale ospedaliero relativo al paziente diabetico, anche per regolamentare consuetudini vietate dalle normative nazionali vigenti quali, ad esempio, l'utilizzo ospedaliero di penne in possesso del paziente, per i tempi necessari all'approvvigionamento da parte dei reparti garantendo la continuità terapeutica, o la consegna alla dimissione della penna contenente quote residuali di insulina non utilizzate, riducendo gli sprechi. Su questi aspetti è opportuno vigilare per mettere in campo strategie idonee e auspicare una revisione normativa.

L'impatto economico conseguente e le implicazioni organizzative, non solo in ambito ospedaliero ma anche sul territorio, sono da considerarsi di primaria importanza ma sarà necessaria un'attenta verifica dell'effettiva implementazione di quando indicato sia in termini di ottimizzazione dell'assistenza ospedaliera che di utilizzo delle risorse economiche.

## Bibliografia

- [1] Rapporto annuale ISTAT 2019 - La situazione del paese.
- [2] Cineca-SID "Osservatorio ARNO Diabete Il profilo assistenziale della popolazione con diabete" - Rapporto 2019 Volume XXXI - Collana Rapporti ARNO
- [3] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali L'uso dei Farmaci in Italia. OsMed. 2018.
- [4] Monti I, Serio C et al. Utilizzo in ospedale di penne preriempite di insulina: aspetti gestionali ed economici. GIfaC. 2016; 30(4): 199-203.
- [5] Saturnino P, Barbato M, Mannelli MP, Gallo A, Vecchione F. HTA Focus. Pills of clinical governance. 2017; 4(1): 27-35.
- [6] Toolkit for implementation of European Directive on Prevention from sharps injuries (Council Directive 2010/32/EU) in Member States - European Biosafety Network.
- [7] Davis SN, Wei W, Garg S. Clinical impact of initiating insulin glargine therapy with disposable pen versus vial in patients with type 2 diabetes mellitus in a managed care setting. EndocrPract. 2011; 17(6): 845-852.
- [8] Pawaskar MD, Camacho FT, Anderson RT, Cobden D, Joshi AV, Balkrishnan R. Health care costs and medication adherence associated with initiation of insulin pen therapy in medicaid-enrolled patients with type 2 diabetes: a retrospective database analysis. Clin Ther. 2007; 29 Spec No: 1294-305.
- [9] Grabner M, Chu J, Raparla S, Quimbo R, Zhou S, Conoshenti J. Clinical and economic outcomes among patients with diabetes mellitus initiating insulin glargine pen versus vial. Postgrad Med. 2013; 125(3): 204-13.
- [10] Xie L, Zhou S, Pinsky BW, Buysman EK, Baser O. Impact of initiating insulin glargine disposable pen versus vial/syringe on real-world glycemic outcomes and persistence among patients with type 2 diabetes mellitus in a large managed care plan: a claims database analysis. Diabetes Technol Ther. 2014; 16(9): 567-575.
- [11] Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi V, Pashos LC. Medication Adherence And the Associated Health-Economic Impact Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Converting to Insulin Pen Therapy: An Analysis of Third-Party Managed Care Claims Data. Clinical Therapeutic. 2006; 28(10): 1712-1715.

- [12] Ahmann A, Szeinbach SL, Gill J, Traylor L, Garg SK. Comparing patient preferences and healthcare provider recommendations with the pen versus vial-and-syringe insulin delivery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2014; 16(2): 76-83.
- [13] Molife C, Lee LJ, Shi L, Sawhney M, Lenox SM. Assessment of patient-reported outcomes of insulin pen devices versus conventional vial and syringe. *Diabetes Technol Ther.* 2009; 11(8): 529-538.
- [14] Herdman ML, Larck C, Schliesser SH, Jelic TM. Contaminazione biologica delle penne per insulina in ambiente ospedaliero. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70 (14): 1244-1248.
- [15] Davis EM, Christensen CM, Nystrom KK, Foral PA, Destache C. Soddisfazione del paziente e costi associati all' insulina somministrata mediante dispositivo a penna o siringa durante il ricovero. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008; 65: 1347-1357.
- [16] Edmondson G, Criswell J, Krueger L, Eby EL. Economic impact of converting from 10-mL insulin vials to 3-mL vials and pens in a hospital setting. *Am J Health Syst Pharm.* 2014; 71(17): 1485-1489.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

## TRATTAMENTO DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA: UNA REVISIONE DELLE TERAPIE ATTUALMENTE DISPONIBILI O IN FASE DI STUDIO

### TREATMENT OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA: A REVIEW OF THERAPIES IN THE PIPELINE

Xu J, Ashjian E, et al.

*Journal of Pharmacy Practice 2021; 0: 1–12*

#### Introduzione

L'ipertrigliceridemia è una anomalia comunemente osservata nella pratica clinica. Tra il 2013 e il 2016, circa il 22,2% degli adulti statunitensi presentava livelli elevati di trigliceridi (TG). L'*ACC Expert Consensus Decision Pathway* sulla gestione della riduzione del rischio di malattia aterosclerotica (ASCVD) in pazienti con ipertrigliceridemia persistente del 2021 definisce l'ipertrigliceridemia da lieve a moderata come TG a digiuno  $\geq 150$  mg/dL o TG non a digiuno  $\geq 175$  mg/dL e l'ipertrigliceridemia grave come TG a digiuno  $\geq 500$  mg/dL in particolare  $\geq 1000$  mg/dL. Nell'ipertrigliceridemia moderata, l'eccesso di trigliceridi viene trasportato in circolo grazie all'aumento del colesterolo VLDL (*very-low density lipoprotein cholesterol*, VLDL-C), che si ritiene sia anch'esso aterogenico. Nell'ipertrigliceridemia grave, i livelli di VLDL-C e di chilomicroni aumentano, con un conseguente aumento del rischio di pancreatite acuta.

Il rischio residuo di malattia cardiovascolare aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) può essere dovuto all'aumento dei TG nonostante un adeguato abbassamento del colesterolo LDL (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C). Nello studio *Treating to New Targets* (TNT), i pazienti con storia di ASCVD e LDL-C  $< 130$  mg/dL in trattamento con atorvastatina 80 mg/die hanno sperimentato una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) del 22%. Nonostante l'LDL-C fosse diminuito fino a valori medi di 77 mg/dL, persisteva un rischio residuo dell'8,7%. Quindi, sebbene l'associazione tra l'abbassamento dei TG e la riduzione del rischio di ASCVD rimanga controversa a causa del ruolo confondente di ulteriori marcatori, come il colesterolo HDL (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C), VLDL-C e apolipoproteina B, i pazienti con ipertrigliceridemia possono costituire un sottogruppo che necessita di un trattamento aggiuntivo per ridurre ulteriormente questo rischio residuo.

Le linee guida internazionali raccomandano interventi non farmacologici tra cui la perdita di peso, l'attività fi-

sica e una dieta con pochi grassi alimentari e poco alcol, nonché la gestione di fattori secondari, come l'ottimizzazione del controllo del diabete per gli adulti di età  $\geq 20$  anni con ipertrigliceridemia moderata. Dopo aver corretto lo stile di vita e i fattori secondari, si può prendere in considerazione l'inizio o l'intensificazione della terapia con statine per i pazienti di età compresa tra 40 e 75 anni con ipertrigliceridemia moderata o grave e rischio di ASCVD a 10 anni  $\geq 7,5\%$ , con l'obiettivo di ridurre il rischio cardiovascolare. Per i pazienti con ipertrigliceridemia grave, è ragionevole aggiungere fibrati o acidi grassi omega-3 (O3FA) per prevenire la pancreatite acuta.

#### Terapie farmacologiche

##### Terapie a base di acidi grassi omega-3

Gli O3FA comprendono l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA). Il meccanismo d'azione dei O3FA non è stato completamente chiarito, ma è probabilmente multifattoriale, comprendendo la riduzione della secrezione epatica di lipoproteine ricche in TG e l'inibizione della diacilglicerolo-aciltransferasi, il principale enzima che catalizza la formazione di TG nel fegato. Gli esteri etilici omega-3 da prescrizione contengono una miscela di EPA e DHA. Alla dose approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) di 4 g/die, sono generalmente ben tollerati ed efficaci con una riduzione della trigliceridemia superiore al 30% nei pazienti con TG  $\geq 500$  mg/dL.

L'uso di O3FA (da 0,5 g/die a 5 g/die) per la prevenzione primaria e secondaria è stato valutato in una revisione sistematica di Cochrane del 2020 che ha incluso 86 studi randomizzati e controllati su 162.796 partecipanti. Gli autori hanno concluso che EPA e DHA hanno un effetto scarso o nullo sulla mortalità per tutte le cause, sulla mortalità cardiovascolare o sugli eventi cardiovascolari. Icosapent etile (Vazkepa), una formulazione di estere etilico dell'EPA, ha prodotto risultati positivi per gli esiti cardiovascolari nello studio REDUCE-IT, che includeva 8179 pazienti ad alto rischio in terapia stabile con statine. Per l'endpoint composito primario di MACE, icosapent etile 2 g due volte al giorno ha determinato una riduzione statisticamente significativa del rischio relativo del 25% rispetto all'olio minerale usato come placebo (17,2% vs 22%). Un'altra terapia a base di O3FA, in particolare di acido omega-3-carbossilico (Epanova), è disponibile nella formulazione sotto forma di acidi grassi liberi per aumentarne la biodisponibilità senza la necessità di somministrazione concomitante con il cibo. L'approvazione iniziale della FDA per Epanova è stata concessa per l'ipertrigliceridemia grave sulla base dei risultati dello studio EVOLVE, in cui l'acido omega-3-carbossilico ha prodotto una riduzione statisticamente significativa dei

TG del 25-31%, rispetto al 4,3% del placebo, in pazienti con TG  $\geq$ 500 mg/dL. Tuttavia, lo studio STRENGTH su 13.078 adulti ad alto rischio o con malattia cardiovascolare (CVD) trattati con statine e successivamente randomizzati ad acido omega-3-carbossilico 4 g/die o a olio di mais come placebo, è stato interrotto nel gennaio 2020 a causa della bassa probabilità di dimostrare benefici cardiovascolari, poiché gli eventi MACE si erano verificati nel 12% dei trattati con acido omega-3 carbossilico vs il 12,2% del gruppo placebo ( $p=0,84$ ), nonostante una riduzione del 19% dei TG rispetto al basale.

Similmente all'acido omega-3-carbossilico, una formulazione a base di olio di krill contenente DHA ed EPA (CaPre) è stata pensata per aumentare l'assorbimento indipendentemente dall'assunzione di cibo. Gli studi iniziali di fase 2 TRIFECTA e COLT hanno mostrato una riduzione assoluta statisticamente significativa dei TG, fino al 14,4% con 4 g/die. Successivamente, due studi paralleli di fase 3, TRILOGY 1 e TRILOGY 2, non sono riusciti a dimostrare una riduzione significativa dei TG rispetto al gruppo placebo.

Un nuovo O3FA sintetico di seconda generazione, attualmente in studio di fase 3, è epeleuton, un 15-idrossi estere etilico di EPA, derivato da un metabolita dell'EPA. Il primo studio di fase 2 sulla steatosi epatica non alcolica (NAFLD) ha mostrato che epeleuton 1000 mg assunto due volte al giorno ha ridotto i TG del 13,9%. Poiché l'analisi nel sottogruppo di pazienti con HbA1c  $>6,5\%$  ha rilevato una riduzione di A1c dell'1,1% ( $p=0,047$ ), è stato avviato un secondo studio di fase 2 in soggetti adulti con ipertrigliceridemia (TG 200-750 mg/dL) e diabete di tipo 2 (HbA1c 7,5 - 9,5%).

#### *Modulatori selettivi di PPAR $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )*

Gli agonisti del recettore alfa attivato dal proliferatore dei perossisomi (PPAR $\alpha$ ), noti anche come fibrati, sono raccomandati per l'ipertrigliceridemia grave. PPAR fa parte di una famiglia di recettori nucleari e comprende gli isotipi PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  e PPAR $\gamma$ . L'attivazione di PPAR $\alpha$  determina una sovra-regolazione della sintesi dell'apolipoproteina A-I, proteina di trasporto degli acidi grassi e della lipasi lipoproteica (LPL), con conseguente aumento della clearance del VLDL-C e dell'eliminazione delle particelle ricche in TG. Tuttavia, i limiti dei fibrati includono un aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi dovuto alle interazioni farmacologiche con le statine, in particolare per gemfibrozil, incrementi transitori della creatinina sierica per fenofibrato e aumento degli enzimi epatici. Questo ha stimolato la ricerca di modulatori di PPAR $\alpha$  selettivi con potenza maggiore ed effetti indesiderati ridotti.

Pemafibrato è stato valutato in studi di fase 2 e 3 in pazienti giapponesi adulti con dislipidemia e non in terapia con statine, portando a una diminuzione statisticamente significativa dei TG, compresa tra il 30,9% e il 46,2%, rispetto al fenofibrato o al placebo. La sua efficacia sugli esiti cardiovascolari è in fase di valutazione nello studio PROMINENT. In Giappone, il pemafibrato è stato appro-

vato per il trattamento dell'iperlipidemia a giugno 2017. Poiché il pemafibrato è un substrato di diversi citocromi, la co-somministrazione con ciclosporina o rifampicina è controindicata e si deve usare cautela quando si somministra con inibitori del CYP3A4, induttori del CYP3A4, quali colestiramina e clopidogrel.

#### *Inibitori antisense dell'mRNA dell'apolipoproteina C-III (apoC-III)*

L'apolipoproteina C-III è una glicoproteina aminoacidica che inibisce la lipolisi delle lipoproteine ricche in TG attraverso l'inibizione dell'attivazione di LPL, mostrando effetti aterogeni intrinseci. Pertanto, sono in fase di sviluppo nuovi oligonucleotidi antisense per inibire la produzione di apoC-III con l'obiettivo di ridurre il rischio cardiovascolare. Volanesorsen è un inibitore oligonucleotidico antisense dell'mRNA di apoC-III. Nello studio APPROACH, di fase 3, ha determinato una riduzione del 77% dei TG rispetto a un aumento del 18% nel gruppo placebo dopo tre mesi ( $p<0,001$ ). Tuttavia, nell'agosto 2018, la FDA ha respinto l'approvazione per l'uso nella FCS (*familial chylomicronemia syndrome*) a causa di gravi emorragie e trombocitopenia, mentre nel 2019 l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per l'uso in FCS, specificando che volanesorsen è controindicato nei pazienti con trombocitopenia cronica o non spiegata da altre cause.

Un altro agente mirato all'apoC-III, AKCEA-APOCIII-LRx, è in fase di sperimentazione in uno studio di fase 2, mentre un terzo agente, AROAPOC3, è attualmente in fase 1.

#### *Anticorpi contro ANGPTL3*

ANGPTL3 (*angiopoietin-like protein 3*) regola i livelli lipidici inibendo l'idrolisi mediata da LPL e lipasi endoteliale (EL) di TG e HDL-C. Gli individui che sono portatori eterozigoti di mutazioni con perdita di funzione per ANGPTL3 mostrano una riduzione del 17% dei TG e del 12% di LDL-C, associata a una riduzione del 34% del rischio di malattia coronarica.

I nuovi agenti sviluppati per inibire ANGPTL3 includono evinacumab, vupanorsen e ARO-ANG3. Evinacumab è un anticorpo monoclonale interamente umano inibitore dell'ANGPTL3 inizialmente studiato nell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) nello studio ECLIPSE. Gli esiti secondari di ECLIPSE includevano una riduzione del 55% di TG rispetto al basale con evinacumab e una riduzione del 4,6% con placebo. Questa grande riduzione dei TG può indicare un potenziale utilizzo nei pazienti con ipertrigliceridemia.

Un altro agente diretto contro ANGPTL3, vupanorsen, è un oligonucleotide antisense coniugato con N-acetil galattosamina. Uno studio di fase 1 su 44 adulti sani ha rilevato una riduzione del 33,2-63,1% dei TG dopo 6 settimane di trattamento sottocutaneo con vupanorsen senza eventi avversi gravi, e in uno studio di fase 2a con dosaggi scalari della molecola la variazione percentuale

dei TG rispetto al basale dopo 6 mesi era statisticamente significativa con valori ridotti fino al 47%, rispetto al 16% nel gruppo placebo. Gli effetti indesiderati più comuni sono state reazioni lievi al sito di iniezione.

Un terzo agente diretto contro ANGPTL3 è ARO-ANG3, un siRNA (*short-interfering RNA*) progettato per inibire l'espressione di ANGPTL3 nel fegato. A luglio 2020, ARO-ANG3 ha completato uno studio di fase 1 che ha valutato la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di dosi singole e multiple sottocutanee in 52 adulti sani e pazienti dislipidemici. I risultati hanno rilevato che nei pazienti con TG >300 mg/dL allo screening, ARO-ANG3 ha prodotto una riduzione media dei TG del 75% che è stata mantenuta per almeno 12 settimane dopo la seconda dose.

### Conclusioni

Attualmente, icosapent etile è l'unico farmaco approvato dalla FDA per la riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con ipertrigliceridemia. Tuttavia, la generalizzabilità dei risultati di REDUCE-IT è limitata dalle caratteristiche specifiche dei pazienti nella coorte studiata. I risultati degli studi di fase 3 per CaPre (TRILOGY 1 e 2), pemafibrato (PROMINENT) e volanesorsen (COMPASS), nonché ulteriori evidenze da farmaci in studio con nuovi meccanismi d'azione (inibitori antisense dell'mRNA di apoC-III e anticorpi contro ANGPTL3) aiuteranno a guidare le future considerazioni sulla farmacoterapia per i pazienti affetti da ipertrigliceridemia.

## PANDEMIA DA COVID-19 E IMPLICAZIONI NELLA GESTIONE DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE E DEI SUOI FATTORI DI RISCHIO

### IMPLICATIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC FOR CARDIOVASCULAR DISEASE AND RISK-FACTOR MANAGEMENT

Lau D, McAlister FA.

*Can J Cardiol* 2021; 37: 722-732

### Introduzione

Da quando è comparsa per la prima volta nella provincia di Hubei in Cina, la nuova sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus-2 (SARS-CoV-2) si è estesa a livello globale, causando 223.297 casi di COVID-19 e 10.023 morti registrati in Canada al 28 ottobre 2020. Le complicanze cardiovascolari (CV) acute da COVID-19 sono più comuni di quanto inizialmente si pensasse e possono includere miocardite, pericardite, infarto miocardico, insufficienza cardiaca scompensata, ictus, ed embolia polmonare. Inoltre, un numero di terapie antivirali e di modulatori della risposta immunitaria attualmente in studio per il trattamento di COVID-19 presentano effetti indesiderati CV e interagiscono potenzialmente con i farmaci CV. Non si conosce nulla riguardo le possibili complicanze CV nel lungo termine dell'infezione da COVID-19, a questo stadio iniziale della pandemia. Tuttavia, le conseguenze CV dovute al COVID-19 si estenderanno sicuramente oltre il danno CV diretto legato all'infezione stessa. L'intervento sanitario contro la pandemia, volto a mitigare la morbilità e la mortalità date dalla forma acuta di COVID-19, potrebbe avere l'involontaria conseguenza di aumentare il rischio CV in fasce molto più ampie della popolazione generale, inclusi quei soggetti non infetti da Sars-CoV-2.

### Impatto diretto dell'infezione da SARS-CoV-2 sul rischio CV

SARS-CoV-2 si lega ai recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2). A livello fisiologico, ACE2 contrasta l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone degradando l'angiotensina 2 ad angiotensina 1-7. Angiotensina 2 è un potente vasocostrittore implicato nella fisiopatologia della malattia CV, mentre l'angiotensina 1-7 si è dimostrato avere azioni cardioprotettive, potenzialmente mediate da effetti vasodilatatori, anti-fibrotici, antinfiammatori e antitrombotici, incluse l'inibizione delle citochine pro-infiammatorie e una ridotta formazione di trombi attraverso i *pathway* dell'ossido nitrico e delle prostaciline. La down-regolazione del recettore ACE2 indotta dal legame e dall'endocitosi di SARS-CoV-2 potrebbe portare a uno squilibrio di angiotensina 2 e angiotensina 1-7, con conseguenti alterazioni della normale omeostasi circolatoria, in particolare nell'endotelio dei capillari polmonari, dove questo squilibrio potrebbe contribuire alla coagulopatia microvasco-

lare immunotrombotica associata alla compromissione respiratoria in COVID-19.

Altri meccanismi di danno CV includono la diretta infezione delle cellule endoteliali così come il danno mediato dal rilascio di mediatori infiammatori e da altri aspetti della risposta immunitaria contro COVID-19. Estesi trombi microvascolari coronarici potrebbero causare infarti miocardici anche nei pazienti con arterie coronarie non ostruite e determinare aumenti nei livelli di troponine (riscontrati in un terzo dei pazienti ospedalizzati con COVID-19). Uno studio di coorte, pubblicato di recente, ha evidenziato che tre quarti dei sopravvissuti a COVID-19, la maggior parte dei quali non aveva necessitato neanche di ospedalizzazione, aveva evidenza di coinvolgimento cardiaco alla risonanza magnetica cardiaca, e il 60% mostrava un'infiammazione miocardica persistente per oltre due mesi dalla risoluzione dei sintomi di COVID-19. Se l'infezione da SARS-CoV-2 porterà a sequele di rischio CV nel lungo termine tra i sopravvissuti a COVID-19 è un quesito aperto che richiederà l'analisi di registri prospettici dei pazienti COVID-19 per poter essere risolto. Sicuramente, appare chiaro che la malattia COVID-19 potrebbe causare diabete dato dall'infezione virale diretta attraverso i recettori ACE2, che sono presenti in abbondanza sulle cellule  $\beta$  pancreatiche; sono stati infatti riportati casi di COVID-19 che si manifestano come diabete di nuova insorgenza e di chetoacidosi.

#### **Effetti secondari causati dalle restrizioni sanitarie legate alla pandemia e dall'infodemia**

##### *Passaggio da visite ambulatoriali di persona alle cure virtuali*

Nonostante la frequenza delle visite virtuali sia cresciuta esponenzialmente dall'inizio della pandemia, non ha pienamente compensato il marcato calo delle visite ambulatoriali dovuto alle restrizioni imposte dopo l'esordio della pandemia. Un recente studio della *US Veterans Health Administration* ha documentato che i contatti totali per visite ambulatoriali, sia virtuali che in presenza, erano ancora inferiore del 30% dopo marzo 2020, rispetto alla primavera degli anni precedenti. Visite ambulatoriali meno frequenti si rifletteranno senza dubbio in un controllo meno rigoroso dei fattori di rischio CV, dal momento che molti pazienti e medici hanno rimandato la gestione di questi fattori durante la pandemia. Infatti, un recente studio dagli Stati Uniti ha confermato che nonostante le visite di telemedicina siano aumentate notevolmente nel secondo trimestre del 2020, il numero totale di visite di assistenza primaria è comunque diminuito del 21%, e l'inizio di nuovi trattamenti terapeutici del 26%. Fatto ancor più preoccupante, le misurazioni della pressione sanguigna sono diminuite del 50% e quelle dei livelli di colesterolo del 37%. Inoltre, non è chiaro se le visite ambulatoriali virtuali abbiano lo stesso effetto di quelle in presenza nel coinvolgere i pazienti nell'autogestione del rischio CV.

#### *Interventi acuti evitati o ritardati a causa dei timori legati a COVID-19*

Da quando è stata dichiarata la pandemia, si è osservato un marcato declino delle visite al pronto soccorso e in ospedale per condizioni non correlate al COVID, anche per condizioni CV acute come infarto miocardico, insufficienza cardiaca scompensata e ictus. Analogamente, ci sono state segnalazioni di un aumento di tre volte negli arresti cardiaci al di fuori dell'ospedale durante la pandemia, rispetto agli anni precedenti. Quando i pazienti con condizioni acute si presentavano, lo facevano più tardi rispetto al dovuto, e anche il loro trattamento era ritardato dopo l'arrivo, portando a esiti peggiori. I ritardi nel presentarsi in ospedale potrebbero essersi verificati per il timore dei pazienti di contrarre COVID-19, per i messaggi di salute pubblica volti ad evitare l'accesso al pronto soccorso per condizioni non legate a COVID-19, o per il limitato accesso ai servizi medici di emergenza (dovuto al ridotto personale per malattia o obbligo di isolamento). Dal momento che i ritardi negli accessi in ospedale e nel trattamento sono diventati più comuni, è possibile che si vedano incrementi nella morbilità CV causata dall'aumentato tasso di insufficienza cardiaca, disabilità fisiche e sequele strutturali cardiache nei sopravvissuti a eventi acuti. È importante notare che dopo l'epidemia da SARS-CoV-1 del 2003, il tasso di visite ospedaliere e ambulatoriali non si è ristabilito ai livelli pre-epidemici fino a circa 4 anni dopo; quindi, questo potrebbe essere un fenomeno meno breve di quanto si possa pensare o sperare.

#### *Riduzione degli esami di laboratorio ambulatoriali di routine*

Gli esami di laboratorio di routine svolgono un ruolo importante nella riduzione del rischio CV. La terapia medica per diabete, ipertensione, e dislipidemia implica la misurazione di routine dei parametri di laboratorio, sia per motivi di sicurezza sia per guidare la gestione terapeutica personalizzata sulla base del raggiungimento o meno degli obiettivi. Tra marzo e maggio 2020, molti laboratori ambulatoriali hanno sospeso o limitato le analisi del sangue di routine o non essenziali per proteggere i pazienti e il personale dal contrarre il virus. Nonostante la maggior parte di questi abbia poi ripreso le analisi del sangue di routine, molti pazienti continuano a nutrire ansia riguardo il sottoporsi agli esami.

#### **Effetti terziari causati dalle restrizioni sociali ed economiche legate alla pandemia**

##### *Perdita di guadagno e disoccupazione*

Una parte consistente di letteratura ha esaminato l'effetto della riduzione del reddito, della disoccupazione e dello stress dato dal lavoro sui fattori di rischio CV. Lo sconvolgimento economico senza precedenti generato dal COVID-19 e le misure contenitive volte a ridurre il propagarsi della malattia probabilmente causeranno un peggioramento del controllo dei fattori di rischio CV e degli esiti anche negli anni a venire.

### *Inattività fisica causata dalle disposizioni di rimanere a casa*

Un recente studio, analizzando i dati individuali di 455.404 utilizzatori dell'App per smartphone Argus (Azumio, Palo Alto, CA) provenienti da 187 Paesi, ha documentato una riduzione del 27% nella conta dei passi a livello mondiale nel mese successivo alla dichiarazione dello stato di pandemia da COVID-19 da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, con un chiaro collegamento tra il grado delle restrizioni locali di confinamento e la ridotta attività fisica. Data l'importanza di una regolare attività fisica nel ridurre il rischio di eventi CV e ictus, non c'è dubbio che le limitazioni legate alla pandemia avranno un impatto negativo sulla salute CV, in particolare dal momento che gli effetti dannosi sulla funzionalità CV e sugli aumentati fattori di rischio possono manifestarsi dopo 1-4 settimane di inattività.

### *Isolamento sociale, depressione e ansia*

La pandemia da COVID-19 è stata associata a un aumento senza precedenti del tasso di depressione e ansia nella popolazione generale. Nelle indagini iniziali dalla Cina durante il periodo di ordini mandatori di rimanere a casa, più della metà dei pazienti ha riportato un impatto psicologico, da moderato a severo, con un 16,5% che ha riferito sintomi depressivi da moderati a gravi, e un 28,8% che ha riferito sintomi ansiosi da moderati a gravi.

### **Conclusioni**

La pandemia da COVID-19 probabilmente avrà un impatto ampio e duraturo sul controllo dei fattori di rischio CV e sugli esiti per la popolazione generale e non solo per i sopravvissuti a COVID-19. La minaccia di un 'imminente tsunami' di morbilità e mortalità CV negli anni a venire è reale. Molte delle sfide alla gestione del rischio CV causate dalla pandemia richiederanno politiche sociali ed economiche lungimiranti cui fare riferimento. Sarà necessaria una nuova comunicazione da parte delle autorità sanitarie pubbliche, che finora si sono focalizzate sulla prevenzione di infezioni acute da COVID-19: comunicazione che considera le esigenze sanitarie complessive della popolazione, includendo la prevenzione primaria e secondaria delle malattie CV, dato che la pandemia e i suoi risvolti si protrarranno nel tempo. È anche necessario affrontare questa sfida trovando nuovi modi per riadattare l'erogazione delle cure e migliorare l'efficacia e l'efficienza della gestione del rischio CV durante la pandemia da COVID-19.



## EFFETTI NEUROLOGICI DEGLI ANTI-PCSK9: UN'ANALISI DEL DATABASE FAERS

### Neurologic effects of anti-PCSK9: an analysis of FAERS database

**Francesco Bianco, Manuela Casula, Elena Tragni**

Progetto di stage svolto presso il Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP),  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

#### Keywords

Evolocumab  
Alirocumab  
Anti-PCSK9 antibodies  
Neurocognitive effects  
FAERS

#### Abstract

**Background:** Recently, a concern related to a potential association between anti-PCSK9 antibodies and neurocognitive adverse events is emerged.

**Objectives:** To evaluate potential associations of evolocumab and alirocumab with neurocognitive adverse events using Pharmacovigilance databases.

**Methods:** A review of the literature has been performed to search studies reporting neurocognitive adverse reactions associated with anti-PCSK9 monoclonal antibodies, evolocumab and alirocumab. Then, from the articles, neurocognitive adverse effects were selected and MedDRA SOCs, including these reactions, were identified. Based on the identified reactions, a research was performed on EUDRAVIGILANCE, VIGIBASE and FAERS databases to collect relevant data. Finally, a set of raw data from FAERS, on medical products and adverse drug reactions of interest, was downloaded and managed with SPSS program to extract data and compute reporting odds ratio (ROR) for alirocumab, evolocumab, both anti-PCSK9 antibodies, statins, and all lipid-lowering drugs.

**Results:** Ten PTs belonging to two MedDRA SOC have been identified and used as a basis for extracting individual case safety reports (ICSRs) from pharmacovigilance databases. During the period of observation, in the FAERS database, there were 1452 reports for evolocumab and 432 for alirocumab concerning the association between these two drugs and at least one PT of interest. ROR for alirocumab was 1,12 (95% CI 1.02-1.24), for evolocumab was 0,84 (95% CI 0.79-0.88), for anti-PCSK9 antibodies was 0,89 (95% CI 0.85-0.93), for statins was 1,4 (95% CI 1.37-1.5), for all lipid-lowering drugs was 1,09 (95% CI 1.06-1.13).

**Conclusion:** Our disproportionality analysis produced conflicting results on the potential association between anti-PCSK9 antibodies and neurologic PTs, so it is not possible to draw solid conclusions; instead, it could be said that these adverse effects occur with an uncommon frequency.

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari (*cardiovascular disease*, CVD) rappresentano la principale causa di mortalità nel mondo ed hanno come causa comune l'aterosclerosi, un processo patologico progressivo e degenerativo del sistema arterioso. Si tratta di un processo

Corrispondenza: Francesco Bianco. E-mail: francescobianco687@gmail.com

a più stadi, in cui le fasi avanzate sono caratterizzate da lesioni delle placche ateromasiche nei vasi sanguigni, costituite da cellule necrotiche, lipidi e cristalli di colesterolo. Sebbene il meccanismo fisiopatologico preciso non sia ancora chiaro, l'ipotesi della risposta alla lesione endoteliale è ampiamente accettata. Questa prevede disfunzione endoteliale, infiammazione vascolare, proliferazione e alterazione della matrice con conseguente accumulo di tessuto fibroso nella tonaca intima della parete del vaso. La crescita della placca fibrosa porta, di conseguenza, ad un ulteriore rimodellamento vascolare, ad una progressiva ostruzione del lume vasale, ad anomalie nel flusso sanguigno ed infine ad un ridotto apporto di sangue all'organo bersaglio. La trombosi da rottura della placca può comportare una sua crescita progressiva accompagnata da embolizzazione od occlusione del lume vascolare parziale o completa, che può precipitare in un evento ischemico.

Fattori di rischio come obesità, ipertensione, ipercolesterolemia e diabete accelerano i cambiamenti vascolari associati [1]. L'ipercolesterolemia può essere geneticamente determinata. È il caso dell'ipercolesterolemia familiare (FH), una malattia genetica caratterizzata da alti livelli plasmatici di colesterolo lipoproteico a bassa densità (C-LDL) e, di conseguenza, da un alto rischio di CVD. Nella maggior parte dei casi, il genotipo prevede una mutazione con perdita di funzione nel gene che codifica per il recettore delle LDL (LDLR) [2]; è caratterizzata da un aumento dei livelli del C-LDL di 2-3 volte nei soggetti eterozigoti e di 6-8 volte negli omozigoti, rispetto ai soggetti normolipemici, tanto che gli adulti affetti hanno livelli di colesterolo superiori ai 300 mg/dL. Studi epidemiologici condotti su popolazioni diverse hanno confermato il legame tra livelli elevati di lipidi plasmatici e l'incidenza di CVD [3], per cui la terapia in grado di abbassare questi livelli rappresenta uno dei principali approcci per la riduzione del rischio di CVD.

## Terapie ipolipemizzanti

Molte terapie mirate alla riduzione dei livelli circolanti di lipidi sono state rese disponibili nel corso degli anni, a partire da una corretta dieta valutata nello studio Seven Countries [4] nel 1953, cioè il primo studio che ha collegato i grassi alimentari alla malattia coronarica.

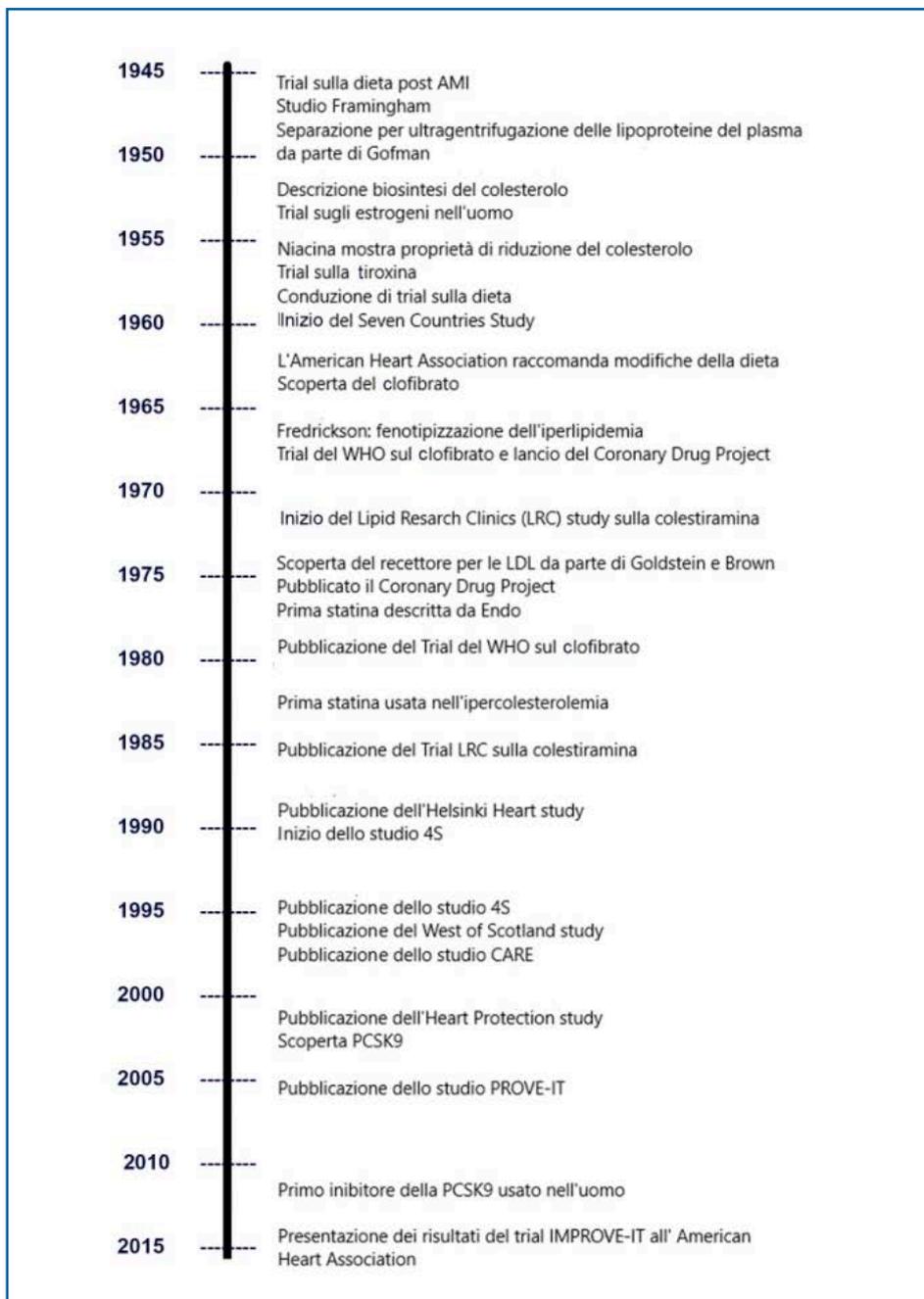
In **Figura 1** è mostrata la timeline delle principali tappe riguardanti le terapie ipocolesterolemizzanti.

La niacina (acido nicotinico) è stata una delle prime (utilizzata inizialmente nel 1955) e poco costose terapie di riduzione dei lipidi; riduce il C-LDL del 10-20%, mentre aumenta le lipoproteine ad alta densità (HDL) del 15-30%. Tuttavia, molti studi non hanno evidenziato benefici significativi nei pazienti con CVD [5].

I sequestranti degli acidi biliari (bile acid sequestrant, BAS), come la colestiramina, si legano ai sali biliari carichi negativamente nell'intestino, impedendone il riassorbimento e favorendone l'escrezione fecale; questo aumenta la sintesi degli acidi biliari, aumenta l'espressione epatica di LDLR e riduce la concentrazione circolante di C-LDL [1]. Lo studio LRC-CPPT del 1984 ha dimostrato una riduzione delle C-LDL del 20% rispetto al placebo ed una riduzione dal 19 al 24% del rischio cardiovascolare [6].

I fibrati sono una classe di acidi carbossilici anfipatici, tra cui clofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, bezafibrato e ciprofibrato. Sono stati identificati dei recettori che potrebbero essere attivati dai fibrati; questi recettori nucleari, che mediano la risposta alla proliferazione dei perossisomi, sono chiamati *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR) [7] e comprendono tre sottotipi: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  e PPAR $\beta/\delta$ . L'attivazione di PPAR $\alpha$  riduce il livello di trigliceridi ed è coinvolta nella regolazione dell'omeostasi energetica; l'attivazione di PPAR $\gamma$  causa la sensibilizzazione all'insulina e migliora il metabolismo del glucosio, mentre l'attivazione di PPAR- $\beta/\delta$  aumenta il metabolismo degli acidi grassi [8]. I fibrati sono altamente espressi nel fegato, nei reni e nel cuore. I fibrati, quindi, promuovono la lipolisi dei trigliceridi (TG) aumentando l'attività e l'espressione genica della lipoproteina lipasi, aumentando l'espressione di apo-A5 e diminuendo l'espressione di apo-C3 e apo-A1. Sembrano promuovere la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi (FA) attraverso l'up-regolazione di vari geni che sono coinvolti nell'assorbimento e nella  $\beta$ -ossidazione dei FA. Negli studi clinici, i fibrati da soli provocano una diminuzione significativa dei TG del 20-50% e un aumento del C-HDL plasmatico

**Figura 1** Timeline delle terapie ipolipemizzanti.  
 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; AHA: American Heart Association; AMI: acute myocardial infarction; CARE: The Cholesterol and Recurrent Events Trial; IMPROVE-IT: Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; LDL: low-density lipoprotein; LRC: lipid research clinics; PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; PROVE IT: The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy [10].



del 14-20%, ma la diminuzione del C-LDL da parte dei fibrati rimane marginale (5-15%) [7]. L'*Helsinki Heart Study* (HHS) ha valutato gli effetti del gemfibrozil sui principali eventi cardiovascolari (CV) studiando come endpoint primari l'infarto miocardico (MI), fatale e non fatale, e la morte cardiaca. I risultati hanno mostrato che il gemfibrozil ha ridotto significativamente gli endpoint primari del 34% rispetto al placebo [9]. Durante gli anni '50, la via di sintesi del colesterolo è stata completamente studiata e ne è stato identificato lo stadio limitante, cioè la trasformazione del  $\beta$ -idrossi- $\beta$ -metil glutaril-CoA (HMG-CoA) in mevalonato e su questa base, alcuni anni dopo, le prime statine sono state isolate, con l'approvazione della FDA (*Food and Drug Administration*) arrivata nel 1987 sia per lovastatina che per simvastatina [10]. Le statine riducono la biosintesi del colesterolo attraverso l'inibizione della tappa determinante nella biosintesi degli isoprenoidi e degli steroli, catalizzata dalla 3-idrossi-3-metil glutaril

coenzima-A reduttasi (HMGCoA-R). Le statine si legano ai siti attivi di questo enzima, precludendo il legame con l'HMG-CoA, e hanno un'affinità tre volte maggiore per HMGCoA-R rispetto al 3-idrossi-3-metil-glutaril coenzima-A (HMG-CoA). La riduzione media del C-LDL prodotta dalle statine è del 63% per rosuvastatina, 57% per atorvastatina, 46% per simvastatina, 41% per pitavastatina, 40% per lovastatina, 34% per pravastatina e 31% per fluvastatina, quando impiegate alla rispettiva massima dose approvata. Le statine riducono anche i livelli di altre particelle contenenti apo-B, comprese le lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e le lipoproteine a densità intermedia (IDL) e i livelli dei TG, e aumentano modestamente i livelli di C-HDL [7]. La metanalisi di Baigent e colleghi racchiude quattordici studi clinici randomizzati in cui è stata valutata l'efficacia delle statine su diversi eventi clinici e in molti di questi trial, come controllo, è stato usato il placebo [11]. La mortalità per ogni causa ha mostrato una riduzione del 12% nel gruppo delle statine rispetto al controllo (RR: 0,88; IC 95%: 0,84-0,91), mentre la mortalità cardiovascolare una riduzione del 19% (RR: 0,81; IC 95%: 0,76-0,85). C'è stata anche una significativa riduzione del 23% nell'incidenza dei primi eventi coronarici maggiori, tra cui infarto miocardico non fatale e morte per malattia coronarica (RR: 0,77; IC 95%: 0,74-0,80). È stata riscontrata, anche, una riduzione del 21% nell'incidenza degli eventi CV maggiori, definiti come esiti combinati di eventi coronarici maggiori, ictus fatale e non fatale o rivascolarizzazione coronarica (RR: 0,79; IC 95%: 0,77-0,81). In questa metanalisi, è stata osservata una riduzione del 10% nell'incidenza di eventi vascolari maggiori durante il primo anno di trattamento e una riduzione di circa il 20-30% durante ogni anno successivo. La riduzione assoluta del C-LDL tendeva ad essere minore tra quelli che presentavano livelli basali più bassi, ma la riduzione nell'incidenza degli eventi era indipendente da questi livelli [11].

Le statine rappresentano quindi il trattamento di scelta per abbassare il C-LDL, producendo riduzioni sostanziali nella morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti in prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria. Sono generalmente ben tollerate e gli effetti indesiderati gravi sono rari; tuttavia, molti pazienti possono soffrire di problemi muscolari associati alla terapia e non sono in grado di assumere alcuna dose di farmaco o di aumentarne sufficientemente il dosaggio per il raggiungimento dell'obiettivo, anche dopo aver provato una statina alternativa. È stato quindi necessario identificare ulteriori approcci terapeutici efficaci sia in questi pazienti intolleranti alle statine, sia nei soggetti con livelli molto alti di C-LDL e un elevato rischio cardiovascolare non controllati con le sole statine [12].

Ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo che, legandosi alla proteina Niemann-Pick C1 Like 1, riduce i livelli di colesterolo bloccando l'assorbimento degli steroli nell'intestino tenue senza influenzare l'assorbimento delle vitamine liposolubili o dei TG, con una riduzione del C-LDL del 15-20%. La combinazione ezetimibe+statina riduce sia le fonti intestinali che quelle epatiche di colesterolo e consente di ottenere diminuzioni maggiori del C-LDL rispetto a quelle ottenute con uno dei due farmaci da solo [7]. Lo studio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), il più ampio e lungo trial clinico randomizzato mai condotto nei pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) aveva lo scopo di verificare se un'ulteriore riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL, ottenuta aggiungendo ezetimibe 10 mg/die a simvastatina 40 mg/die, fosse in grado di ottenere un beneficio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (combinazione di mortalità per cause CV, eventi coronarici maggiori, quali IMA non fatale, angina instabile con necessità di ricovero o procedura di rivascolarizzazione coronarica dopo almeno 30 giorni dalla randomizzazione, e ictus non fatale). I risultati hanno confermato la presenza di un significativo beneficio clinico aggiuntivo se, per effetto della terapia ipolipemizzante combinata, i livelli plasmatici di C-LDL vengono ridotti a 54 mg/dL, ben al di sotto del valore di 70 mg/dL, raggiunto nel gruppo di pazienti trattati con sola simvastatina e finora considerato quale 'target' della terapia nei pazienti con ACS. Nel gruppo simvastatina+ezetimibe (SE) a tale riduzione incrementale del C-LDL attribuibile all'ezetimibe è corrisposta, all'analisi 'intention-to-treat' a 7 anni, una significativa diminuzione di 2 punti percentuali dell'end point primario (32,7% nel gruppo SE e 34,7% nel gruppo in sola statina). Questi effetti sono stati più marcati nei sottogruppi di pazienti over 75 anni e nei diabetici [1].

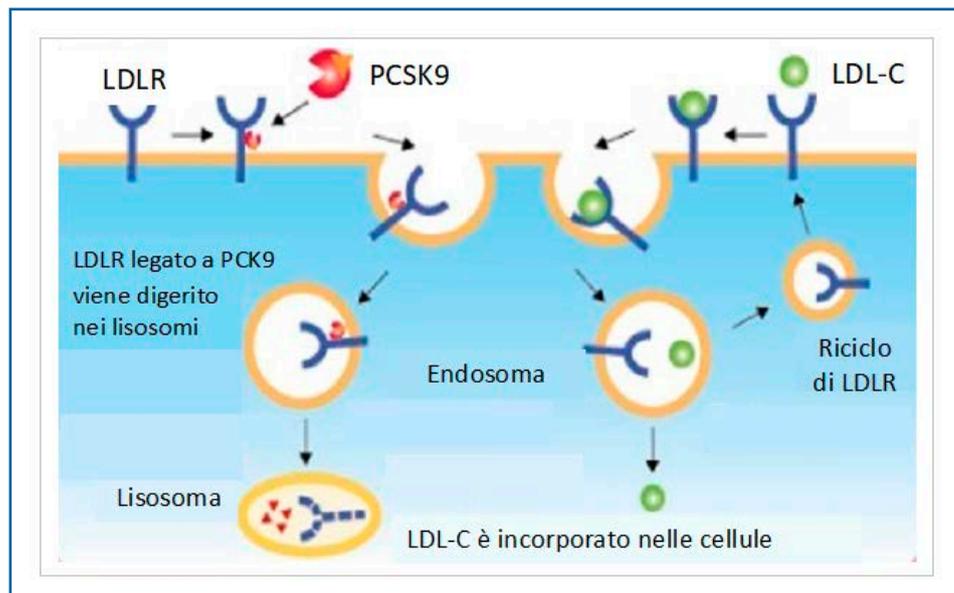
## Inibitori della PCSK9

La proteina PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*) un enzima coinvolto nell'omeostasi del colesterolo, interviene inducendo la degradazione lisosomiale del LDLR, ha un ruolo chiave nell'ipercolesterolemia e svolge un'azione cruciale non solo nell'attivazione e nell'aggregazione piastrinica, ma anche nella calcificazione della valvola aortica.

Una relazione inversa tra i livelli plasmatici di PCSK9 e il numero di LDLR si traduce in una ridotta *clearance* plasmatica delle LDL. Mutazioni "gain-of-function" nel gene PCSK9 determinano un fenotipo assimilabile a quello di soggetti FH dovuta a compromissioni di moderata entità dell'attività recettoriale. Studi epidemiologici hanno osservato invece che mutazioni "loss of function" nel gene PCSK9 sono associate a livelli plasmatici di C-LDL e apoB bassi per tutta la vita, risultando così cardioprotettive [1]. Lo studio epidemiologico prospettico ARIC del 2006 ha rilevato che una mutazione con perdita di funzione nel gene PCSK9 era associata a riduzione dei livelli di C-LDL del 28% e del 15% rispettivamente negli afroamericani e nei caucasici, con un minor rischio di eventi coronarici [13]. Una successiva metanalisi del 2010 ha dimostrato una riduzione del rischio di cardiopatia ischemica del 23% nei portatori della mutazione PCSK9 (allele 46L) rispetto ai non portatori [14].

Negli ultimi anni, l'inibizione di PCSK9 è emersa come un approccio promettente per il trattamento dell'ipercolesterolemia; la strategia comporta l'uso di anticorpi monoclonali che si legano irreversibilmente alla molecola e le impediscono di legarsi al complesso LDLR/C-LDL, portando a una maggiore espressione epatica del recettore e a livelli plasmatici più bassi di C-LDL (**Figura 2**) [15].

**Figura 2** Meccanismo d'azione degli inibitori della PCSK9. Modificata da Casolo et al. [16].



Alla luce dei promettenti risultati degli studi di fase II e III sulla riduzione dei lipidi circolanti, nel 2015 la FDA e l'EMA (*European Medicines Agency*) hanno approvato l'uso di due anticorpi monoclonali contro PCSK9, evolocumab e alirocumab. I due prodotti sono indicati per l'uso negli adulti con la forma eterozigote familiare o non familiare di ipercolesterolemia primaria o con dislipidemia mista, sia in aggiunta al trattamento con le statine sia come monoterapia quando il trattamento con le statine non è tollerato o è controindicato; evolocumab ha ricevuto l'autorizzazione anche per l'uso nella FH omozigote [17].

Il trattamento con questi anticorpi monoclonali mostra una riduzione media del 60% dei livelli di C-LDL, indipendentemente dai livelli basali di C-LDL o dalle caratteristiche dei pazienti [18, 19].

La metanalisi di Casula e colleghi racchiude ventotto studi clinici randomizzati su 62281 pazienti in cui sono state valutate efficacia e sicurezza di evolocumab e alirocu-

mab, per lo più in aggiunta alla terapia con statine, usando come confronto il placebo [20]. Il trattamento con gli inibitori della PCSK9 era associato a una riduzione significativa degli eventi CV rispetto a placebo (OR 0,83; IC 95 0,78-0,87). Risultati analoghi sono stati osservati per l'IMA e l'ictus, mentre non era significativa la riduzione della mortalità CV. Gli effetti sui singoli outcome sembrano aumentare in funzione del tempo di esposizione, indicando che la traslazione della riduzione del C-LDL in un beneficio CV richiede tempo, in particolare in quei pazienti che stanno già assumendo una terapia ipolipemizzante ottimale. Probabilmente trattamenti più lunghi di quelli studiati nei trial potrebbero portare a effetti positivi anche in termini di mortalità cardiovascolare.

## Sicurezza degli agenti ipolipemizzanti

Come altri farmaci, anche i farmaci ipolipemizzanti possono causare effetti indesiderati. I sintomi gastrointestinali, come costipazione, dolore addominale e cattivo gusto, sono le reazioni avverse più comunemente riportate per colestiramina (sequestranti degli acidi biliari), mentre la steatorrea è stata riportata con dosi più elevate [21].

I fibrati sono associati a una serie di effetti avversi. La rhabdomiolisi acuta è stata riportata durante il trattamento con ciprofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato e clofibrato [22]. Una grave insufficienza renale reversibile è stata descritta con bezafibrato e gemfibrozil. Gli aumenti degli enzimi epatici non sono insoliti con fenofibrato, e gli effetti gastrointestinali sono comuni con gemfibrozil. Sia fenofibrato che gemfibrozil possono causare rash, affaticamento, mal di testa, disfunzione erettile, formazione di calcoli biliari e, più raramente, anemia, leucopenia, angioedema ed epatite. Perault e collaboratori hanno riportato un danno epatico citolitico causato da ciprofibrato [23]. Le statine possono causare una grave epatotossicità, che non è comune (riportata in meno dell'1% dei soggetti trattati), e gli effetti avversi sulla funzione epatica si verificano principalmente entro i primi 3 mesi di terapia; l'1-3% dei pazienti sperimenta un aumento delle transaminasi. Le manifestazioni di ipersensibilità nei pazienti che ricevono statine sono rare ma ben riconosciute. Il principale effetto avverso delle statine è la miopatia dose-correlata, definita come dolore o debolezza muscolare associata a livelli di CK (creatina chinasi) fino a 110 volte il limite superiore di normalità. Se la miopatia non viene riconosciuta e la terapia con le statine viene continuata, possono verificarsi rhabdomiolisi e insufficienza renale acuta [22].

Ezetimibe in monoterapia è stato associato a diversi casi di miopatia e ad aumenti delle transaminasi epatiche, anche se clinicamente non significativi e reversibili. In letteratura sono presenti casi di lesioni epatiche attribuite a ezetimibe. Anche pancreatite acuta e malattie della cistifellea (per esempio colelitiasi) sono state riscontrate con ezetimibe [24].

Il profilo di sicurezza di evolocumab e alirocumab è generalmente buono. Nasofaringite e lievi reazioni al sito di iniezione sono gli eventi avversi più comuni, ma sono state riscontrate anche manifestazioni allergiche al sito di iniezione, la produzione non comune di anticorpi anti-farmaco (ADA, che non sembrano attenuare significativamente l'effetto di riduzione dei lipidi) e la riduzione dei livelli di vitamina E o di vitamina K al di sotto del limite inferiore del range di normalità [25]. Nello studio ODISSEY OUTCOMES sono state riportate reazioni avverse locali al sito di iniezione, di lieve o moderata intensità, e la formazione di ADA, rispettivamente nel 3,8% e 0,5% dei pazienti trattati con alirocumab rispetto al 2,1% e 0,1% dei pazienti trattati con il placebo [26]. I livelli di vitamine liposolubili sono stati misurati come parte delle analisi di sicurezza negli studi a lungo termine con gli inibitori della PCSK9. Nel trial ODYSSEY LONG TERM i livelli di vitamina E e di vitamina K sono risultati al di sotto del limite inferiore del range di normalità nel gruppo con alirocumab, ma non ci sono stati cambiamenti clinicamente importanti [25]. Dati derivanti dalla sperimentazione clinica riportano che alirocumab è associato anche a influenza, infezioni del tratto urinario, diarrea, bronchite, mialgia, spasmi muscolari, sinusite e tosse, mentre evolocumab ad infezioni del tratto respiratorio superiore, mal di schiena, nausea, mialgia e vertigini [27]. Per evolocumab, nello studio FOURIER, le reazioni avverse locali al sito di iniezione sono state riportate nel 2,1% dei soggetti trattati rispetto all'1,6% che ha ricevuto il placebo, mentre la formazione di ADA era riportata nello 0,3% dei pazienti esposti all'anticorpo monoclonale [28].

## Effetti neurocognitivi

La correlazione tra i farmaci che riducono i livelli dei lipidi, come le statine e gli anticorpi anti-PCSK9, e gli effetti avversi neurocognitivi non è nuova. Infatti, nel 2012, la FDA aveva comunicato ai produttori di statine di aggiornare le etichette includendo effetti neurocognitivi, come perdita della memoria e confusione mentale [29]. Nel 2014 sempre la FDA ha incoraggiato i produttori di anticorpi monoclonali anti-PCSK9 a monitorare gli effetti avversi neurocognitivi e a prendere in considerazione l'esecuzione di test mirati in almeno un sottoinsieme di partecipanti agli studi clinici in fase finale [30, 31].

Le statine sono state associate a deterioramento cognitivo reversibile a breve termine fin dai primi test di sicurezza e tollerabilità. Durante uno studio clinico di fase I con atorvastatina, dosi crescenti di farmaco hanno causato reazioni avverse dose-dipendenti, in particolare lievi e transitorie irrequietezza, euforia e confusione mentale [32]. Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, ha mostrato effetti avversi di lovastatina in quattro test neuropsicologici che valutavano attenzione, memoria di lavoro ed efficienza mentale generale [33].

Oltre alla sperimentazione clinica, anche la farmacovigilanza può essere utile per raccogliere dati su questa possibile associazione; infatti, la sorveglianza post-marketing può rilevare effetti indesiderati non identificati negli studi clinici. Una revisione di 60 case report ha descritto che la perdita di memoria a breve termine si è verificata alcuni mesi dopo l'inizio della terapia con una statina o dopo un aumento del dosaggio; inoltre, in diversi casi è stata osservata la risoluzione del deterioramento cognitivo alla sospensione della statina e la ricomparsa alla riassunzione del farmaco [34]. Alcuni ricercatori hanno identificato 2597 segnalazioni di deterioramento cognitivo e una proporzione significativamente più alta di segnalazioni avverse di disfunzioni cognitive associate a statine lipofile ad alta potenza, in particolare, atorvastatina e simvastatina, rispetto alle statine meno lipofile; quindi, dosi elevate e lipofilia possono giocare un ruolo significativo nell'incidenza del deterioramento cognitivo reversibile [35].

Recentemente stanno emergendo alcune evidenze, non sempre concordanti, anche per gli anticorpi anti-PCSK9; nello studio ODISSEY OLE sono stati riportati effetti neurocognitivi in 17 pazienti (1,7%) in alirocumab, di cui cinque (0,5%) hanno mostrato un danno grave. Un paziente che aveva ricevuto il farmaco durante lo studio principale ha interrotto il trattamento a causa di demenza di intensità moderata [3]. Stein e collaboratori hanno confrontato alirocumab (n=62) vs placebo (n=15) in pazienti con HeFH e C-LDL  $\geq 100$  mg/dL in dieta stabile e in terapia con statine con o senza ezetimibe; sono stati riportati disturbi del sistema nervoso in 9 pazienti (14,5%) nel braccio di trattamento [17].

In conseguenza a queste evidenze non sempre concordanti, con il progetto di stage abbiamo voluto valutare la potenziale associazione tra gli anticorpi anti-PCSK9, evolocumab e alirocumab, e gli eventi avversi neurocognitivi utilizzando i database di farmacovigilanza. È stata studiata anche questa associazione per altri farmaci ipolipemizzanti, come ezetimibe e statine (sia in monoterapia che in combinazione).

## Metodi

### Revisione della letteratura

È stata eseguita una revisione della letteratura per identificare gli articoli che riportassero reazioni avverse neurocognitive per evolocumab e alirocumab.

Gli articoli sono stati ricercati, nel periodo compreso tra maggio 2021 e novembre 2021, utilizzando il database PubMed e il browser di ricerca Google attraverso una combinazione dei seguenti termini: alirocumab, evolocumab, anticorpi anti-PCSK9, inibitori della PCSK9, effetti neurocognitivi, reazioni avverse neurocognitive (in lingua italiana e inglese).

Molti articoli non presentavano la codifica MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*; **Box 1**) per le reazioni avverse; quindi, sono stati selezionati nelle pubblicazioni analizzate tutti gli effetti avversi cognitivi associati all'uso di statine e anticorpi anti-PCSK9. Questi effetti sono stati ricercati in MedDRA per identificare i PT (*Preferred Term*) selezionati e le relative SOC (*System Organ Class*).

## Box 1

Il MedDRA è un dizionario che contiene la terminologia medica convalidata utilizzata nei processi regolatori. È organizzato con una struttura gerarchica composta da cinque livelli e ogni livello riflette una specificità variabile. Il primo livello (*Lowest Level Term*, LLT) fornisce la massima specificità, ma include termini molto vaghi, ambigui, troncati, abbreviati. Il secondo livello, il *Preferred Term* (PT), riguarda un concetto medico singolo come sintomo, segno, malattia, diagnosi, indicazione terapeutica, indagine, procedura chirurgica o medica, e caratteristica medica, sociale o storia familiare, e dovrebbe essere non ambiguo e il più specifico e auto-descrittivo possibile. L'*High Level Term* (HLT) è il terzo livello ed è un descrittore sovraordinato per i PT ad esso collegati. Poi c'è l'*High Group Level Term* (HGLT) che è un descrittore sovraordinato per uno o più HLT collegati in base ad anatomia, patologia, fisiologia, eziologia o funzione. Infine, il *System Organ Class* è il livello più alto della gerarchia che fornisce il concetto medico più ampio e comprende raggruppamenti per: eziologia (ad esempio, SOC infezioni e infestazioni), sito di manifestazione (ad esempio, SOC disturbi gastrointestinali) e scopo (ad esempio, SOC procedure chirurgiche e mediche) [36].

Sono stati identificati 10 PT neurocognitivi appartenenti a 2 diverse SOC (**Tabella 1**):

*SOC 1: Disordini del sistema nervoso*

AMNESIA, DEMENTIA, DEFICIT MENTALE, DEFICIT DELLA MEMORIA, DISORDINI COGNITIVI e DISTURBO DELL'ATTENZIONE.

*SOC 2: Disordini psichiatrici*

DELIRIO, STATO CONFUSIONALE, DISORDINI MENTALI, PENSIERO ANORMALE.

**Tabella 1** PT di interesse e relative SOC dal MedDRA in lingua originale utilizzati per la ricerca di ADR nei database di farmacovigilanza.

PT	SOC	
	SOC 1 NERVOUS SYSTEM DISORDERS	SOC 2 PSYCHIATRIC DISORDERS
PT 1= AMNESIA		PT 7= DELIRIUM
PT 2= DEMENTIA		PT 8= CONFUSIONAL STATE
PT 3= MENTAL IMPAIRMENT		PT 9= MENTAL DISORDERS
PT 4= MEMORY IMPAIRMENT		PT 10= THINKING ABNORMAL
PT 5= COGNITIVE DISORDERS		
PT 6= DISTURBANCE IN ATTENTION		

Per raccogliere i dati di frequenza degli effetti neurologici di interesse segnalati per evolocumab ed alirocumab e ottenere una valutazione preliminare su una eventuale associazione, è stata effettuata una ricerca nei seguenti database:

- EudraVigilance (*European adverse reactions reporting database*)
- Vigibase (*WHO adverse reactions reporting database*)
- FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*).

È stata utilizzata la consultazione *dashboard* di questi database di farmacovigilanza per accedere ai dati aggregati (**Box 2**).

## Box 2

Una Dashboard è uno strumento web interattivo che permette al pubblico di accedere alle informazioni relative agli eventi avversi segnalati alle agenzie regolatorie dall'industria farmaceutica, dagli operatori sanitari e dai consumatori [37]

Link per EudraVigilance (EMA): <https://www.adrreports.eu/it/search.html>

Link per Vigibase (WHO): <http://www.vigiaccess.org/>

Link per FAERS (FDA): <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>

## Analisi di disproporzionalità

### FONTI DEI DATI

Per quest'analisi è stato utilizzato il FAERS, un database contenente le segnalazioni spontanee di eventi avversi, *medication error* e reclami sulla qualità dei prodotti con conseguenti eventi avversi che sono stati sottoposti alla FDA e che coinvolgevano farmaci e prodotti biologici terapeutici ad uso umano [38]. Il database è progettato per supportare il programma MedWatch (**Box 3**).

### Box 3

MedWatch è il programma di segnalazione della sicurezza dei prodotti medici della FDA indirizzato a operatori sanitari, pazienti e consumatori. MedWatch riceve le segnalazioni contenute nel FAERS sui prodotti regolati dalla FDA che sono nello specifico: farmaci su prescrizione e da banco (OTC), biologici (come componenti del sangue, derivati del sangue/plasma e terapie geniche), dispositivi medici (come pacemaker), prodotti combinati (come siringhe pre-riempite di farmaci), prodotti nutrizionali speciali (come alimenti medici), cosmetici (come shampoo) e alimentari (come bevande e ingredienti aggiunti agli alimenti). Il sistema Medwatch ha lo scopo di rilevare i segnali di pericolo per la sicurezza dei prodotti medici; se viene rilevato un segnale, e quando è appropriato, la FDA può emettere avvisi di sicurezza dei prodotti medici oppure ordinare il richiamo del prodotto, il ritiro o il cambiamento dell'etichettatura per proteggere la salute pubblica [39].

Nel database FAERS gli eventi avversi e i *medication error* segnalati sono codificati utilizzando i termini del MedDRA [38].

È possibile scaricare dal sito della FDA (<https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>) un insieme di dati grezzi relativi alle segnalazioni di sospette ADR che coinvolgono tutti i prodotti farmacologici, estratti dal FAERS, per l'intervallo di tempo interessato [40]. Per ogni trimestre viene reso disponibile un set di 7 database in un unico pacchetto:

- 1) DEMO (contenente informazioni demografiche e amministrative sui pazienti)
- 2) DRUG (contenente informazioni su farmaci/biologici segnalati per un evento)
- 3) REAC (contenente tutti i termini PT-MedDRA corrispondenti a reazioni avverse)
- 4) OUTC (contenente l'esito del paziente per l'evento)
- 5) RPSR (contenente le fonti di segnalazione per l'evento)
- 6) THER (contenente le date di inizio e fine della terapia farmacologica per i farmaci segnalati)
- 7) INDI (contiene tutti i termini MedDRA codificati per le indicazioni d'uso o le diagnosi dei farmaci segnalati).

I dataset sono linkabili tra loro attraverso una variabile chiave che identifica il caso inserito nel sistema di farmacovigilanza (ICSR, *Individual case safety report*). I dati sono forniti in due diversi formati: ASCII e XML.

### GESTIONE DEI DATI

Poiché alirocumab ed evolocumab sono stati commercializzati a partire dal 2015, sono stati scaricati dal sito della FDA i file trimestrali, in formato ASCII, relativi al periodo gen 2015 - mar 2021. Per questa analisi, sono stati utilizzati tre dei sette file precedentemente menzionati: DRUG, DEMO e REAC. I dataset sono stati importati nel programma SPSS® versione 21. Su questi tre file sono state effettuate operazioni di pulizia ed eliminazione delle variabili non utili all'analisi.

Dal file DRUG sono stati ottenuti cinque file:

1. file DRUG-E contenente gli ICSR con evolocumab come primo sospetto (PS)
2. file DRUG-A contenente gli ICSR con alirocumab come PS
3. file DRUG-PCSK9 contenente gli ICSR con alirocumab ed evolocumab come PS
4. file DRUG-STAT contenente gli ICSR con una statina (sia in monoterapia che in combinazione con altri farmaci) come PS
5. file DRUG-IpoL contenente gli ICSR con almeno uno dei suddetti farmaci ipolipemizzanti (evolocumab, alirocumab, ezetimibe e statine) come PS.

Si è scelto di considerare solo i casi dove i farmaci di interesse sono stati riportati come PS in modo da avere la più stretta relazione possibile tra farmaci ed eventi ed escludere i casi dubbi (**Box 4**).

#### Box 4

In ciascun ICSR il segnalatore può indicare se il farmaco inserito è ritenuto:

1. primo sospetto (PS)
2. secondo sospetto (SS)
3. concomitante (C)
4. interagente (I) (per questa evenienza è possibile anche riportare il PT "drug-drug interaction")

Dal dataset REAC è stato ottenuto un file riguardante solo i PT neurologici (REAC-PT). Tutti i file creati sono stati uniti al file DEMO e successivamente uniti tra loro.

#### CALCOLO DEL ROR

Dai diversi file ottenuti nei merge, sono stati ricavati i dati necessari per calcolare il *Reporting Odds Ratio* (ROR) e l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) per:

- 1) alirocumab
- 2) evolocumab
- 3) anticorpi anti-PCSK9 (evolocumab + alirocumab)
- 4) statine (monoterapia e in associazione con altri farmaci)
- 5) farmaci ipolipemizzanti (evolocumab + alirocumab + statine + ezetimibe).

Il ROR è definito come la probabilità che un certo evento si verifichi con uno o più prodotti medici rispetto alla probabilità che lo stesso evento si verifichi con tutti gli altri prodotti medici contenuti nel database. Il calcolo si basa su una tabella 2x2 ed è stato effettuato come segue:

	Almeno un PT neurologico	Tutti gli altri PT
Farmaco di interesse (PS)	A	B
Tutti gli altri farmaci (PS)	C	D

$$ROR = A * D / B * C$$

Dove:

- A = casi che coinvolgono sia la reazione avversa di interesse che il farmaco di interesse  
 B = casi che coinvolgono il farmaco di interesse, ma non la reazione avversa di interesse  
 C = casi che riguardano la reazione avversa d'interesse, ma non il farmaco d'interesse  
 D = casi che non riguardano né il farmaco d'interesse né la reazione avversa d'interesse.

## Risultati

### Revisione della letteratura

In letteratura sono stati identificati articoli relativi alla eventuale associazione tra anticorpi anti-PCSK9 ed eventi avversi neurocognitivi; dall'analisi di tali contributi emergono alcune evidenze su questa possibile associazione (**Tabella 2**).

**Tabella 2** Eventi avversi neurocognitivi riportati negli studi clinici con anticorpi anti-PCSK9.

Studio	Intervento	Risultati
<b>Odissey Options 2</b> [41]	Alirocumab in aggiunta a rosuvastatina (n=145) vs altre terapie ipolipemizzanti in aggiunta a rosuvastatina (n=165)	Eventi avversi neurocognitivi in 1 paziente (1%) per ogni gruppo
<b>Odissey FH 1</b> [42]	Alirocumab (n=323) vs placebo (n=163) in pazienti con FH eterozigote con o senza storia di eventi CV e C-LDL elevato (>=100mg/dL per la prevenzione primaria o >=70mg/dL per la prevenzione secondaria)	Eventi avversi neurocognitivi per 2 (0,6%) pazienti in alirocumab e per 2 pazienti (1,2%) in placebo
<b>Odissey Combo 2</b> [43]	Alirocumab (n=479) vs ezetimibe (n=241), come terapia aggiuntiva a quella massima tollerata con le statine in pazienti ad alto rischio CV con ipercolesterolemia non adeguatamente controllata	Eventi avversi neurocognitivi in 4 (0,8%) pazienti in alirocumab e in 3 (1,2%) pazienti in ezetimibe
<b>Odissey Long Term</b> [3]	Alirocumab (n=655) vs placebo (n=330) in pazienti con FH eterozigote	Eventi avversi neurocognitivi nell'1,2% dei pazienti in alirocumab e nello 0,5% dei pazienti in placebo

>>> Segue

>>> *Continua*

Studio	Intervento	Risultati
<b>Odyssey Japan</b> [44]	Alirocumab (n=144) vs placebo (n=72) in pazienti giapponesi con FH o ad alto rischio CV che richiedevano una terapia farmacologica aggiuntiva per ottenere C-LDL <120 o 100 mg/dL	Eventi avversi neurocognitivi per 143 soggetti (1,5%) nel braccio dell'alirocumab e per 167 soggetti (1,8%) nel braccio del placebo
<b>Fourier</b> [28]	Evolocumab (n=13.784) vs placebo (n=13.780) in pazienti con malattia CV aterosclerotica e C-LDL $\geq$ 70 mg/dL in terapia con statine	Eventi avversi neurocognitivi per 217 soggetti (1,6%) nel braccio dell'evolocumab e per 202 soggetti (1,5%) nel braccio del placebo
<b>Osler 1 e 2</b> [21]	Evolocumab più la terapia standard (n=2.976) vs la sola terapia standard (n=1.489) in pazienti con ipercolesterolemia	Eventi avversi neurocognitivi per 27 soggetti (0,9%) nel braccio dell'evolocumab e per 4 soggetti (0,3%) nel braccio della sola terapia standard
<b>EBBINGHAUS</b> [45]	Evolocumab (n=586) vs placebo (n=618) in pazienti con malattia aterosclerotica CV e C-LDL $\geq$ 70mg/dl che ricevono statine	Eventi avversi neurocognitivi per 11 pazienti (1,9%) nel braccio di evolocumab e per 8 pazienti (1,3%) nel braccio del placebo

In particolare, negli studi OSLER 1 e OSLER 2, sono stati riportati eventi avversi neurocognitivi in 27 soggetti (0,9%) nel braccio in evolocumab e in 4 soggetti (0,3%) nel braccio della sola terapia standard; gli effetti riportati riguardavano delirio, confusione, demenza e disturbi cognitivi, dell'attenzione, del pensiero, e della percezione e disturbi mentali [21]. Anche nello studio FOURIER, sono stati riportati eventi avversi cognitivi tra cui problemi di memoria o difficoltà di concentrazione in 217 soggetti (1,6%) nel braccio dell'evolocumab e in 202 soggetti (1,5%) nel braccio del placebo [26]. Nello studio ODISSEY JAPAN, sono stati riportati disturbi neurocognitivi per 143 soggetti (1,5%) nel braccio dell'alirocumab e per 167 soggetti (1,8%) nel braccio del placebo [44].

Come accennato in precedenza, molti studi non presentavano la classificazione MedDRA per le reazioni avverse e riportavano quest'ultime, genericamente, sotto la dicitura "disordini neurocognitivi" senza ulteriore specifica. Perciò le reazioni avverse neurocognitive sono state selezionate sulla base di quei soli articoli [3, 17, 46] che riportavano, in modo più specifico, gli effetti avversi cognitivi associati all'uso delle statine e degli anticorpi anti-PCSK9, ma soprattutto sulla base dei più comuni disordini associati al declino neurocognitivo come demenza, stato confusionale, amnesia e deficit della memoria [47]. Le reazioni avverse neurocognitive sono state elencate in precedenza nella **Tabella 1** del paragrafo 'MedDRA'.

## EudraVigilance, Vigibase and FAERS: dati Dashboard

I dati raccolti dai database di farmacovigilanza EudraVigilance, Vigibase e FAERS per i farmaci e i PT di interesse sono mostrati nelle **Table 2-4**.

**Tabella 2** Dati dal database FAERS su SOC e PT neurologici per evolocumab ed alirocumab.

		<b>EVOLOCUMAB</b> (N <sub>TOT</sub> =75.415)	<b>ALIROCUMAB</b> (N <sub>TOT</sub> =16.506)
<b>Disordini del Sistema Nervoso</b>	Amnesia	263	94
	Demenza	49	18
	Deficit mentali	62	8
	Deficit della memoria	800	198
	Disordini cognitivi	119	48
	Disturbi dell'attenzione	107	30
	<b>Totale</b>	<b>7901</b>	<b>2245</b>
<b>Disordini psichiatrici</b>	Delirium	5	5
	Stato confusionale	266	134
	Disordini mentali	35	9
	Pensiero anormale	51	23
	<b>Totale</b>	<b>2882</b>	<b>759</b>

N<sub>TOT</sub>: numero totale di ICSR presenti nel FAERS per il farmaco di interesse come PS.

**Tabella 3** Dati dal database Vigibase su SOC e PT neurologici per evolocumab ed alirocumab.

		<b>EVOLOCUMAB</b> (N <sub>TOT</sub> =78.215)	<b>ALIROCUMAB</b> (N <sub>TOT</sub> =18.199)
<b>Disordini del Sistema Nervoso</b>	Amnesia	258	108
	Demenza	45	18
	Deficit mentali	54	7
	Deficit della memoria	812	217
	Disordini cognitivi	118	58
	Disturbi dell'attenzione	129	44
	<b>Totale</b>	<b>8172</b>	<b>3079</b>
<b>Disordini psichiatrici</b>	Delirium	4	5
	Stato confusionale	263	146
	Disordini mentali	37	12
	Pensiero anormale	49	14
	<b>Totale</b>	<b>2518</b>	<b>902</b>

N<sub>TOT</sub>: numero totale di ICSR presenti in Vigibase per il farmaco di interesse come PS.

**Tabella 4** Dati dal database EudraVigilance su SOC e PT neurologici per evolocumab ed alirocumab.

		<b>EVOLOCUMAB</b> (N <sub>TOT</sub> =6.950)	<b>ALIROCUMAB</b> (N <sub>TOT</sub> =4.040)
<b>Disordini del Sistema Nervoso</b>	Amnesia	53	24
	Demenza	16	17
	Deficit mentali	13	6
	Deficit della memoria	86	46
	Disordini cognitivi	34	21
	Disturbi dell'attenzione	38	17
	<b>Totale</b>	<b>1245</b>	<b>775</b>
<b>Disordini psichiatrici</b>	Delirium	2	3
	Stato confusionale	45	30
	Disordini mentali	10	8
	Pensiero anormale	2	1
	<b>Totale</b>	<b>381</b>	<b>258</b>

N<sub>TOT</sub>: numero totale di ICSR presenti in EudraVigilance per il farmaco di interesse come PS.

## Analisi di disproporzionalità

### FREQUENZE

Nel database FAERS (dal 2015 al 2021) erano presenti 432 segnalazioni che riguardavano l'associazione tra alirocumab, come PS, e almeno un PT neurologico (**Tabella 5**). Il PT più segnalato era il "deficit della memoria" con 135 segnalazioni. Il 63% erano report iniziali e il 37% report di follow-up; il 52,1% si riferiva a soggetti di sesso femminile e il 38,7% a soggetti di sesso maschile, con il dato non riportato nel 9,2% dei casi.

**Tabella 5** Numero di ICSR con la coppia PT neurologici - alirocumab.

<b>PT</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Amnesia	91	29,8
Disordini cognitivi	43	14,1
Demenza	11	3,6
Disturbi dell'attenzione	18	5,9
Deficit della memoria	135	44,3
Deficit mentali	7	2,3
<b>Totale SOC 1</b>	<b>305</b>	<b>100,0</b>

>>> Segue

>>> *Continua*

PT	N	%
Stato confusionale	111	87,4
Delirium	2	1,6
Disordini mentali	6	4,7
Pensiero anormale	8	6,3
<b>Totale SOC 2</b>	127	100,0
<b>Totale SOC 1 e SOC 2</b>	432	100,0

Nel database FAERS (dal 2015 al 2021) erano presenti 1.452 segnalazioni che riguardavano l'associazione tra evolocumab e almeno un PT neurologico (**Tabella 6**). Il PT più segnalato era il "deficit della memoria" con 647 segnalazioni. Il 49,4% erano report iniziali e il 50,6% report di follow-up; il 59,4% si riferiva a soggetti di sesso femminile e il 39,3% a soggetti di sesso maschile, con il dato non riportato nell'1,3% dei casi.

**Tabella 6** Numero di ICSR con la coppia PT neurologici - evolocumab.

PT	N	%
Amnesia	251	21,6
Disordini cognitivi	108	9,3
Demenza	40	3,4
Disturbi dell'attenzione	80	6,9
Deficit della memoria	647	55,6
Deficit mentali	37	3,2
<b>Totale SOC 1</b>	1.163	100,0
Stato confusionale	227	78,5
Delirium	4	1,4
Disordini mentali	24	8,3
Pensiero anormale	34	11,8
<b>Totale SOC 2</b>	289	100,0
<b>Totale SOC 1 e SOC 2</b>	1.452	100,0

Nel database FAERS (dal 2015 al 2021) erano presenti 1.920 segnalazioni che riguardavano l'associazione tra le statine e almeno un PT neurologico (**Tabella 7**). Il PT più segnalato era l'"amnesia" con 554 segnalazioni. Il 73,7% erano report iniziali e il 26,3% report di follow-up; il 47,2% si riferiva a soggetti di sesso femminile e il 44,7% a soggetti di sesso maschile, con l'8,1% non riportato.

**Tabella 7** Numero di ICSR con le coppie PT neurologici - statine.

PT	N	%
Amnesia	554	39,5
Disordini cognitivi	173	12,3
Demenza	64	4,6
Disturbi dell'attenzione	157	11,2
Deficit della memoria	404	28,8
Deficit mentali	49	3,5
<b>Totale SOC 1</b>	1.401	100,0
Stato confusionale	414	79,8
Delirium	58	11,2
Disordini mentali	33	6,4
Pensiero anormale	14	2,7
<b>Totale SOC 2</b>	519	100,0
<b>Totale SOC 1 e SOC 2</b>	1.920	100,0

Nel database FAERS (dal 2015 al 2021) erano presenti complessivamente 3.859 segnalazioni che riguardavano l'associazione tra tutti i principali farmaci che riducono i livelli dei lipidi (evolocumab + alirocumab + statine sia in associazione che in monoterapia + ezetimibe) e almeno un PT neurologico (**Tabella 8**). Il PT più segnalato era il "deficit della memoria" con 1.196 segnalazioni. Il 63,3% erano report iniziali e il 36,7% report di follow-up; il 52,5% si riferiva a soggetti di sesso femminile e il 41,0% a soggetti di sesso maschile, con il 6,5% non riportato.

**Tabella 8** Numero di ICSR con le coppie PT neurologici - farmaci ipolipemizzanti.

PT	N	%
Amnesia	909	31,3
Disordini cognitivi	327	11,3
Demenza	119	4,1
Disturbi dell'attenzione	257	8,8
Deficit della memoria	1.196	41,2
Deficit mentali	97	3,3
<b>Totale SOC 1</b>	<b>2.905</b>	<b>100,0</b>
Stato confusionale	768	80,5
Delirium	65	6,8
Disordini mentali	65	6,8
Pensiero anormale	56	5,9
<b>Totale SOC 2</b>	<b>954</b>	<b>100,0</b>
<b>Totale SOC 1 e SOC 2</b>	<b>3.859</b>	<b>100,0</b>

#### REPORTING ODDS RATIO

Di seguito sono riportate le tabelle 2x2 e i rispettivi calcoli dell'ROR (IC 95%) per tutti i farmaci o gruppi di farmaci considerati, come PS.

##### ALIROCUMAB

	Almeno un PT neurologico	Tutti gli altri PT
Alirocumab (PS)	432	14.861
Tutti gli altri farmaci (PS)	213.619	8.255.374

$$ROR = A*D/B*C = 3.566.321.568/3.174.591.959 = \mathbf{1,12} \text{ (IC 95\% 1,02-1,24)}$$

##### EVOLOCUMAB

	Almeno un PT neurologico	Tutti gli altri PT
Evolocumab (PS)	1.452	67.083
Tutti gli altri farmaci (PS)	212.599	8.203.152

$$ROR = A*D/B*C = 11.910.976.704/14.261.778.717 = \mathbf{0,84} \text{ (IC 95\% 0,79-0,88)}$$

##### Anticorpi anti-PCSK9

	Almeno un PT neurologico	Tutti gli altri PT
Anti-PCSK9 (PS)	1.884	81.944
Tutti gli altri farmaci (PS)	212.167	8.188.291

$$ROR = A*D/B*C = 15.426.740.244/ 17.385.812.648 = \mathbf{0,89} \text{ (IC 95\% 0,85-0,93)}$$

##### STATINE

	Almeno un PT neurologico	Tutti gli altri PT
Statine (PS)	1.920	51.819
Tutti gli altri farmaci (PS)	212.131	8.218.146

$$ROR = A*D/B*C = 15.779.358.720/10.992.416.289 = \mathbf{1,4} \text{ (IC 95\% 1,37-1,5)}$$

##### IpoCT

	Almeno un PT neurologico	Tutti gli altri PT
IpoCT (PS)	3.859	136.813
Tutti gli altri farmaci (PS)	210.192	8.133.422

*IpoCT: tutti i farmaci ipolipemizzanti considerati*

$$ROR = A*D/B*C = 31.386.875.498/28.756.998.096 = \mathbf{1,09} \text{ (IC 95\% 1,06-1,13)}$$

Si osserva una disproporzionalità statisticamente significativa per alirocumab (ROR 1,12), che non era presente per evolocumab (ROR 0,84) e per i due farmaci valutati insieme (ROR 0,89). Da sottolineare il numero degli ICSR ricevuti per evolocumab 4,5 volte superiore rispetto a quelli per alirocumab. Le statine, considerate come classe, risultavano associate a una maggiore segnalazione di effetti avversi neurologici rispetto a tutti gli altri farmaci (ROR 1,4).

## Discussione

Recentemente, è emersa una preoccupazione relativa a una potenziale associazione tra anticorpi anti-PCSK9 ed eventi avversi neurocognitivi, anche in relazione alle evidenze e alle raccomandazioni FDA sulla capacità delle statine di indurre questo tipo di effetti avversi. Lo scopo della presente analisi era di effettuare una valutazione utilizzando i database di farmacovigilanza.

Mediante accesso Dashboard sono state valutate le frequenze di segnalazione di eventi avversi neurocognitivi ritenuti associati alla somministrazione dei due anticorpi monoclonali anti-PCSK9. Nel database europeo EudraVigilance erano presenti 1.626 segnalazioni per evolocumab e 1.033 segnalazioni per alirocumab. Nel database dell'OMS Vigibase erano presenti 11.251 segnalazioni per evolocumab e 3.420 segnalazioni per alirocumab. Nel database americano FAERS erano presenti 10.783 segnalazioni per evolocumab e 3.004 segnalazioni per alirocumab. Il numero di ICSR era decisamente superiore per evolocumab, probabilmente in relazione al maggiore uso del farmaco rispetto ad alirocumab; infatti, il numero totale di segnalazioni presenti nei database per questi farmaci era rispettivamente di 75.415 (FAERS), 78.215 (Vigibase), 6.950 (EudraVigilance) per evolocumab e 16.506 (FAERS), 18.199 (Vigibase), 4.040 (EudraVigilance) per alirocumab.

Il ROR calcolato nell'analisi del segnale è risultato essere 0,84 per evolocumab e 1,12 per alirocumab; entrambi i risultati erano statisticamente significativi, ma di verso opposto per la presenza di una disproporzionalità solo per il secondo, nonostante questi farmaci abbiano lo stesso meccanismo d'azione. Diversa era anche la distribuzione percentuale dei singoli PT: ad es. l'amnesia rappresentava il 21,1% delle segnalazioni dei PT neurologici considerati per alirocumab vs il 17,3% per evolocumab; lo stato confusionale rappresentava il 25,7% per alirocumab vs il 15,6% per evolocumab; i deficit della memoria rappresentavano il 31,3% per alirocumab vs il 44,6% per evolocumab; i disturbi dell'attenzione rappresentavano il 4,2% per alirocumab vs il 5,5% per evolocumab; i disordini mentali rappresentavano l'1,4% per alirocumab vs il 2,5% per evolocumab; il pensiero anormale rappresentava l'1,9% per alirocumab vs il 2,3% per evolocumab.

Il ROR complessivo per i due anticorpi anti-PCSK9 era anch'esso <1 (0,89), essendo predominante il valore calcolato per evolocumab, perchè sostanzialmente da un numero superiore di ICSR, portando alla conclusione di una assenza di disproporzionalità per questa classe di farmaci.

Il ROR per le statine era 1,4, statisticamente significativo, e di senso inverso rispetto a quello della classe degli anti-PCSK9, a supporto dell'ipotesi che eventuali effetti cognitivi non siano esclusivamente legati all'entità della riduzione dei lipidi. Questo valore era anche superiore al ROR calcolato per tutti gli ipolipemizzanti considerati, all'interno dei quali la disproporzionalità per le statine potrebbe essere stata diluita da risultati meno marcati o di effetto contrario. Il ROR per le statine deve tuttavia essere valutato tenendo in considerazione anche che l'analisi è effettuata sull'arco temporale 2015-2021, mentre la prima statina (lovastatina) è stata commercializzata nel 1987. Per confermare o smentire questo risultato, il ROR per le statine è stato calcolato anche sui dati dashboard del FAERS considerando quindi tutte le segnalazioni dei PT neurologici di interesse presenti nel database (dati non mostrati) dalla prima segnalazione per le statine; è stato ottenuto un valore statisticamente significativo (ROR 1,7; IC 95% 1,67-1,73) addirittura maggiore di quello osservato con i dati grezzi del FAERS, confermando l'evidenza di una associazione tra statine ed eventi avversi neurologici.

In un'altra analisi delle segnalazioni spontanee (*Individual Case Safety Report*, ICSR), condotta sul database Eudravigilance, è emerso che il 22,7% di tutti gli ICSR in cui

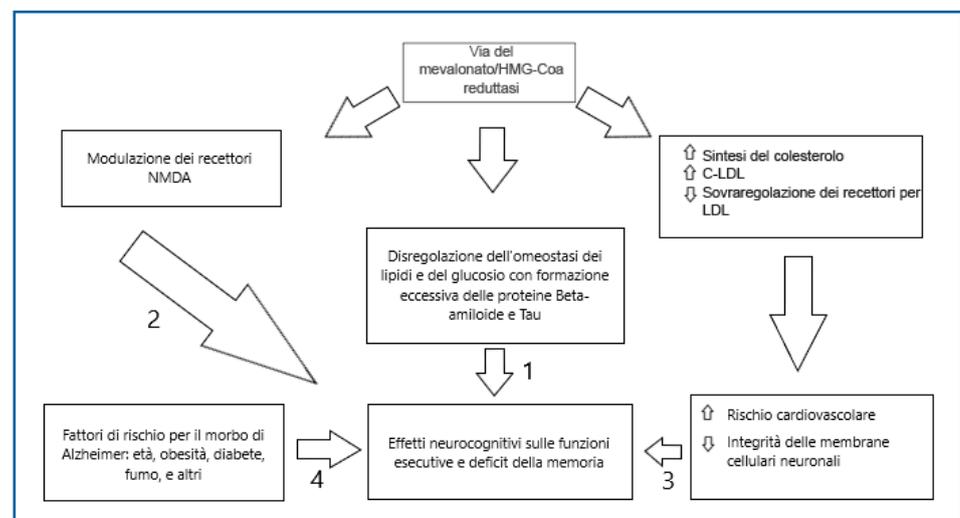
erano coinvolti come farmaci sospetti alirocumab ed evolocumab descrivevano l'occorrenza di ADR neuropsichiatriche. Gli effetti maggiormente riportati erano cefalea, vertigini, disturbi della memoria, parestesia e amnesia [48]. Il calcolo del ROR per i due farmaci considerati insieme non ha prodotto risultati statisticamente significativi (ROR SOC1 1,02 NS; ROR SOC2 1,12 NS).

Pertanto, sulla base dei risultati ottenuti nella presente analisi di disproporzionalità sul FAERS e in quella di Di Mauro su EudraVigilance [48], non è stato possibile trarre conclusioni definitive sulla potenziale associazione tra anticorpi anti-PCSK9 e PT neurologici identificati, sebbene sia sembrato prevalere l'ipotesi di una mancanza di correlazione. Anche in presenza di una associazione (ROR >1 per alirocumab), gli effetti avversi neurologici associati a questi farmaci si presenterebbero con una frequenza molto bassa; infatti, dai risultati degli studi clinici inclusi nella revisione di Yuet e colleghi, l'incidenza degli eventi avversi neurocognitivi con alirocumab o evolocumab variava dallo 0% al 15,4% [17]. Tuttavia, da questi trial sono emerse evidenze contrastanti; come riportato nella **Tabella 2** gli studi clinici hanno riportato effetti avversi neurocognitivi associati all'uso degli anticorpi anti-PCSK9 ma senza differenze rilevanti con il placebo.

Lo studio EBBINGHAUS è uno studio randomizzato controllato con placebo che ha valutato la funzione cognitiva dei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica e C-LDL  $\geq 70$  mg/dL trattati per 19 mesi con evolocumab in aggiunta alla terapia con statine vs placebo+statine. Questo studio costituisce la prima valutazione prospettica sulla possibile associazione tra inibitori della PCSK9 e funzione cognitiva che ha utilizzato uno strumento *ad hoc*, il CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*). Si tratta di un test computerizzato che utilizza la tecnologia digitale *touch screen*. La funzione esecutiva e gli end point secondari di memoria di lavoro, funzione memoria e velocità psicomotoria sono stati valutati al basale e a intervalli temporali predefiniti. Il test CANTAB è stato applicato all'inizio, a 24 settimane, annualmente e al termine dello studio. Alla visita finale, i partecipanti allo studio hanno anche completato un'autovalutazione della cognizione, utilizzando la scala ECog (*Everyday Cognition*) in una versione a 23 item, che valuta la memoria e le funzioni esecutive come la pianificazione, l'organizzazione e l'attenzione. Eventi avversi neurocognitivi come problemi di memoria o difficoltà di concentrazione sono stati riportati in 11 pazienti (1,9%) trattati con evolocumab e in 8 pazienti (1,3%) in placebo, senza differenze significative nei punteggi dei due test applicati [17].

Se la riduzione marcata del C-LDL predisponga agli eventi avversi neurocognitivi è ancora da stabilire, anche alla luce dei nostri risultati che suggeriscono la possibilità che le statine inducano alterazioni neurologiche. In merito alla eziopatologia di queste manifestazioni iatrogene, sono stati proposti differenti meccanismi biochimici (**Figura 3**). Il ruolo del colesterolo a livello del sistema nervoso centrale rimane un punto chiave

**Figura 3** Meccanismi proposti e possibili eventi avversi neurocognitivi da inibitori della PCSK9.  
 HMG-CoA: 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA;  
 C-LDL: colesterolo delle lipoproteine a bassa densità;  
 NMDA: N-metil-d-aspartato;  
 PCSK9: proproteina convertasi subtilisina-kexina tipo 9 [17].



di discussione. L'elevata riduzione dei livelli di colesterolo potrebbe influenzare le funzioni essenziali dei neuroni le cui membrane cellulari e la mielina sono costituite da colesterolo e altri lipidi [17]. Infatti, il colesterolo è un componente principale della mielina, la guaina lipidica che svolge un ruolo essenziale nella segnalazione cellulare e nell'integrità della barriera emato-encefalica. È quindi almeno biologicamente plausibile che l'abbassamento del colesterolo sierico possa avere un impatto sulla funzionalità cerebrale, in particolare nella segnalazione cellulare. Inoltre, la riduzione del colesterolo sierico può anche aumentare la permeabilità della barriera ematoencefalica, esponendo il cervello alle tossine che normalmente vengono bloccate [29]. In base a questi meccanismi che interferiscono con l'omeostasi del colesterolo, è stato ipotizzato un rischio elevato di alterazioni neurologiche anche per gli inibitori della PCSK9 che abbassano drasticamente il C-LDL.

Le patologie neurovegetative, come la malattia di Alzheimer, sono caratterizzate da alterazioni dell'omeostasi del colesterolo nel sistema nervoso centrale. È stato proposto un coinvolgimento della PCSK9 nella genesi di questa forma di demenza collegando gli effetti sul colesterolo all'impatto sulla malattia, quali la riduzione dell'espressione di apoEr2 con promozione dell'apoptosi neuronale, la riduzione dell'espressione del LDLR per cui l'assenza di PCSK9 induce la produzione di beta-amiloide, la riduzione del numero di cellule CD 11b<sup>+</sup>/CD45<sup>ALTA</sup> per cui la somministrazione di un anti-PCSK9 attenua l'aggregazione di beta-amiloide e la neuroinfiammazione [17]. Il passo limitante per la produzione della beta-amiloide è il taglio proteolitico di APP (*Amyloid Precursor Protein*) da parte dell'enzima 1 (*Beta-Site APP-Cleaving Enzyme*, BACE 1) e sembra che PCSK9 contribuisca ad aumentare i livelli di tale enzima. Picard e collaboratori, nel loro studio, hanno notato che le autopsie cerebrali in pazienti con malattia di Alzheimer presentavano elevati livelli di RNA messaggero e di molecole di PCSK9 nella corteccia frontale; inoltre, le concentrazioni di PCSK9 nel liquido cerebrospinale erano significativamente più alte nei pazienti con malattia di Alzheimer rispetto ai controlli (pazienti privi di lesioni neurologiche e non affetti dalla malattia di Alzheimer) [49].

D'altra parte, la mancanza di un evidente effetto neurocognitivo da parte degli inibitori di PCSK9 è probabilmente spiegabile dalla presenza della barriera emato-encefalica, che isola il SNC dal compartimento periferico, con la conseguenza che i livelli plasmatici di colesterolo in periferia non necessariamente riflettono quelli cerebrali [50]. A supporto di questo concetto, nello studio con i portatori di varianti genetiche associate a perdita di funzione di PCSK9, un'esposizione a livelli molto bassi di C-LDL per tutto il corso della vita, non è stata associata all'instaurarsi di disturbi neurocognitivi [51, 52]. Inoltre, la barriera emato-encefalica limita l'accesso al SNC sia di PCSK9 [53] e a maggior ragione di molecole a più elevato peso molecolare come gli anticorpi monoclonali alirocumab ed evolocumab.

I risultati degli studi riportati dimostrano la non comune e ancora discussa occorrenza di effetti avversi neurocognitivi associati all'uso degli anticorpi anti-PCSK9, ma un problema importante è rappresentato, tuttavia, dalla mancanza di una definizione standardizzata di questi effetti indesiderati neurocognitivi; infatti la maggior parte degli studi (tranne lo studio EBBINGHAUS) ha effettuato stime basate su sintomi neurologici auto-rapportati dai pazienti piuttosto che su strumenti appropriati e standardizzati per testare la funzione cognitiva. Inoltre, la durata nella maggior parte degli studi era troppo breve per rilevare eventuali declini definitivi della funzione cognitiva. Per ottenere evidenze più robuste sono, quindi, necessari ulteriori studi che abbiano una durata maggiore e in cui gli effetti neurocognitivi siano l'end point primario. Inoltre, altri studi dovrebbero essere condotti per determinare se questi farmaci accelerano il declino cognitivo nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer o altre forme di demenza, in modo da evitarne, ove possibile, la prescrizione in questi soggetti.

La presente ricerca ha riportato evidenze derivanti da attività di farmacovigilanza, che rappresentano le principali fonti di informazioni sulle reazioni avverse ai medicinali grazie alla grande quantità di dati presenti nei database delle agenzie regolatorie europee, americane e mondiali. Inoltre, l'analisi di disproporzionalità sui dati grezzi scaricati dal FAERS ha consentito di quantificare le potenziali associazioni e ha offerto l'opportunità di un confronto tra classi di farmaci ipolipemizzanti. Sono tuttavia pre-

senti alcune limitazioni: la scarsa qualità dei dati del database FAERS (casi duplicati, dati mancanti e alta percentuale di ICSR da parte dei *consumer*) che potrebbe aver distorto il calcolo dei ROR, e ha reso impossibile condurre analisi stratificate per sesso ed età. Il principale limite è dato dall'*under-reporting*, un fenomeno intrinseco che interessa tutti i sistemi di farmacovigilanza e che è dovuto a vari fattori causali, tra i quali la non adeguata conoscenza delle finalità della segnalazione e degli strumenti disponibili e che coinvolge tutti i potenziali segnalatori, medici, farmacisti e pazienti. L'*under-reporting*, di dimensioni non note, potrebbe alterare qualsiasi evidenza che emerge dall'analisi delle segnalazioni spontanee.

## Conclusioni

Gli anticorpi anti-PCSK9 hanno dimostrato una grande efficacia nella riduzione dei livelli del C-LDL e del rischio cardiovascolare in pazienti con ipercolesterolemia. Sono generalmente ben tollerati, anche per quanto riguarda reazioni avverse comuni per altri farmaci ipocolesterolemizzanti, quale ad es. la miopatia. Tuttavia, è emersa una preoccupazione legata alla potenziale associazione tra questi nuovi farmaci e la funzione neurocognitiva, che ha spinto la FDA, nel 2014, a richiedere ai produttori di valutare questa possibile ma non comune correlazione [31].

I risultati della presente analisi sembrano non supportare la presenza di una relazione causale tra questi farmaci e le reazioni avverse neurocognitive, quando vengono considerate insieme le segnalazioni dei due anticorpi monoclonali, mentre contemporaneamente sembra confermata la capacità delle statine di indurre effetti avversi neurocognitivi. Queste alterazioni funzionali sono difficili da diagnosticare soprattutto nel breve termine, a causa della mancanza di una loro definizione standardizzata e oggettiva. Anche le evidenze dagli studi clinici riguardano nella maggior parte dei casi la raccolta degli eventi avversi occorsi durante la sperimentazione, senza l'utilizzo di strumenti diagnostici appropriati.

Quindi sono necessari ulteriori studi *ad hoc* e con una durata di esposizione maggiore per ottenere evidenze più solide sulla sicurezza neurocognitiva di questi farmaci e per guidare al meglio la decisione clinica sulle terapie ipolipemizzanti. Parallelamente bisognerebbe anche studiare ed approfondire gli eventuali meccanismi fisiopatologici e molecolari alla base delle modificazioni neurocognitive iatrogene di molecole ipolipemizzanti.

## Bibliografia

- [1] Najam O, Lambert G, Ray KK. The past, present and future of lipid lowering therapy. *Clinical Lipidology*. 2015; 10(6):481-498.
- [2] Paolo Larizza. Trattato di medicina interna. Piccin. 1979.
- [3] Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, et al. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program. *Atherosclerosis*. 2018; 278: 307-314.
- [4] Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. The diet and 15 year death rate in the seven countries study. *American Journal of Epidemiology*. 1986; 124(6): 903-915.
- [5] Investigators A-H, Boden WE, Probstfield JL et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365:2255-2267.
- [6] The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. 1984; 251(3): 351-364.
- [7] Tiwari V, Khokhar M. Mechanism of action of anti-hypercholesterolemia drugs and their resistance. *European Journal of Pharmacology*. 2014; 741:156-170.
- [8] Tyagi S, Gupta P, Saini AS, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2011; 2(4):236-240.
- [9] Kim NH, Kim SG. Fibrates Revisited: Potential Role in Cardiovascular Risk Reduction. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020; 44: 213-221.
- [10] Pedersen TR. The Success Story of LDL Cholesterol Lowering. *Circulation Research*. 2016; 118: 721-731.
- [11] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 2005; 366(9493): 1267-78.
- [12] Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015; 9: 758-769.
- [13] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354: 1264-1272.
- [14] Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, et al. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55: 2833-2842.
- [15] Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiology*. 2017; 2: 598-607.
- [16] Casolo G, Giustini S, Lena F, et al. Gestire l'ipercolesterolemia ad alto rischio. *Toscana Medica* 2016; 5.
- [17] Yuet WC, Ebert D, Jann M. Neurocognitive effects associated with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitor use: a narrative review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2021; 12: 1-12.

- [18] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372(16): 1489-99.
- [19] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372(16): 1500-1509.
- [20] Casula M, Tragni E, Catapano AL, et al. Cardiovascular Events with PCSK9 Inhibitors: an Updated Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Pharmacological Research*. 2019; 143: 143-150.
- [21] Knodel LC, Talbert RL. Adverse Effects of Hypolipidaemic Drugs. *Medical Toxicology*. 1987; 2: 10-32.
- [22] Muscari A, Puddu GM, Puddu P. Lipid-Lowering Drugs: Are Adverse Effects Predictable and Reversible? *Cardiology*. 2002; 97: 115-121.
- [23] Perault MC, Fiebre JL, Deyean C. Cytolytic hepatic damage caused by ciprofibrate. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 1992; 16: 609.
- [24] Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know. *International Journal of Clinical Practice*. 2008; 62(1): 88-96.
- [25] Kaddouraa R, Orabia B, Salamb AM. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies: an evidence-based review and update. *Journal of Drug Assessment*. 2020; 9: 129-144.
- [26] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2018; 379(22): 2097-2107.
- [27] Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World Journal of Cardiology*. 2017; 9(2): 76-91.
- [28] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, FOURIER Steering Committee and Investigators, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376(18): 1713-1122.
- [29] <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs>. Last access on September 2021.
- [30] Swiger KJ, Martin SS. PCSK9 Inhibitors and Neurocognitive Adverse Events: Exploring the FDA Directive and a Proposal for N-of-1 Trials. *Drug Safety*. 2015; 38: 519-526.
- [31] <https://www.wsj.com/articles/SB10001424052702304732804579425612487904436>. Last access on September 2021.
- [32] Posvar EL, Radulovic LL, Cilla DD, et al. Tolerance and pharmacokinetics of single-dose atorvastatin, a potent inhibitor of HMGCoA reductase, in healthy subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1996; 36: 728-731.
- [33] Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *The American Journal of Medicine*. 2000; 108: 538-546.
- [34] Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, et al. Statin-Associated Memory Loss: Analysis of 60 Case Reports and Review of the Literature. *Pharmacotherapy*. 2003; 23: 871-880.
- [35] Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Translational Neurodegeneration*. 2018; 7(5): 1-11.
- [36] Introductory Guide MedDRA Version 14.0.
- [37] <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>. Last access on June 2021.
- [38] <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers>. Last access on June 2021.
- [39] <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>. Last access on June 2021.
- [40] <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-latest-quarterly-data-files>. Last access on June 2021.
- [41] Farnier M, Jones P, Severance R, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016; 244: 138-146.
- [42] Kastelein J, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*. 2015; 36(43): 2996-3003.
- [43] Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *European Heart Journal*. 2015; 36(19): 1186-1194.
- [44] Teramoto T, Kobayashi M, Tasaki H, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Japanese Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or at High Cardiovascular Risk With Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Statins – ODYSSEY JAPAN Randomized Controlled Trial. *Circulation Journal*. 2016; 80(9): 1980-1987.
- [45] Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy—A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clinical Cardiology*. 2017; 40(2): 59-65.
- [46] Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. for the LAPLACE-2 Investigators. Effect of Evolocumab or Ezetimibe Added to Moderate High-Intensity Statin Therapy on C-LDL Lowering in Patients With Hypercholesterolemia. *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311: 1870-1882.
- [47] <https://www.psychguides.com/neurological-disorders/cognitive/>. Last access on September 2021.
- [48] Di Mauro G, Zinzi A, Scavone C, et al. PCSK9 Inhibitors and Neurocognitive Adverse Drug Reactions: Analysis of Individual Case Safety Reports from the Eudravigilance Database. *Drug Safety*. 2021; 44: 337-349.
- [49] Picard C, Poirier A, Belanger S, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in Alzheimer's disease: A genetic and proteomic multi-cohort study. *PLOS ONE*. 2019; 14(8): 1-18.
- [50] Olsson AG, Angelin B, Assmann G et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *Journal of Internal Medicine*. 2017; 281: 534-553.
- [51] Mefford MT, Rosenson RS, Cushman M, et al. PCSK9 Variants, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Neurocognitive Impairment: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study (REGARDS). *Circulation*. 2018; 137: 1260-1269.
- [52] Paquette M, Saavedra YGL, Poirier J, et al. Loss of-Function PCSK9 Mutations Are Not Associated With Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2018; 31: 90-96.
- [53] Rousselet E, Marcinkiewicz J, Kriz J, et al. PCSK9 reduces the protein levels of the LDL receptor in mouse brain during development and after ischemic stroke. *Journal of Lipid Research*. 2011; 52: 1383-1391.



## CORSO di PERFEZIONAMENTO in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2020-2021

## IL RISCHIO CLINICO: DEFINIZIONE, METODI E STRUMENTI PER L'IDENTIFICAZIONE, L'ANALISI E LA GESTIONE

### Clinical risk: definition, methods and tools for identification, analysis, and management

**Gabriele Zanzottera**

#### Keywords

Clinical risk identification  
Clinical risk management  
Clinical risk analysis  
methods and tools

#### Abstract

Clinical risk management is an approach to improve the quality and safe delivery of health care by placing special emphasis on the identification of circumstances that put patients at risk of harm and by acting to prevent or control those risks. The consequences for the patient, as a result of mismanagement of care, range from the possible extension of hospitalization to a worsening of health state. Recognition and management of clinical risk focus on and include the elaboration of diagnostic and therapeutic pathways based on a careful analysis of the criticality using criteria, based on epidemiological relevance, level of risk, high variability in clinical management and multi disciplinarity. The clinical risk management is a process that aims at a continuous improvement of clinical practice to make it more secure, identifying risks for patients and getting to their reduction, where possible.

#### Introduzione

Il sistema sanitario è un'organizzazione complessa in cui coesistono molteplici fattori, tra cui la pluralità delle prestazioni sanitarie, delle competenze specialistiche e dei ruoli professionali, tecnico-sanitari ed economico-amministrativi e l'eterogeneità dei processi e risultati da raggiungere.

Come in altri sistemi complessi, anche in ambito sanitario possono verificarsi incidenti ed errori.

Negli ultimi decenni è cresciuta la cultura del rischio correlato agli errori di terapia farmacologica quale causa di eventi potenzialmente dannosi per i pazienti. Dati di letteratura segnalano un'alta frequenza di errore sia in strutture ospedaliere che nel territorio, tant'è che, negli ultimi anni, le autorità regolatorie si sono attivate per ricercare idonee soluzioni organizzative, formative e di prevenzione. Per questi motivi la gestione del rischio clinico è diventata sempre di più elemento cruciale della *Clinical Governance* nella programmazione ministeriale e nei piani dei servizi sanitari regionali. Occorre pertanto progettare e organizzare specifici modelli di controllo del rischio clinico, con l'obiettivo di prevenire il verificarsi di un errore e, qualora questo accada,

Corrispondenza: Gabriele Zanzottera. E-mail zanzottera.gabriele@gmail.com

contenerne le conseguenze. Spesso la possibilità che si verifichi un errore dipende dalla presenza, nel sistema, di “insufficienze latenti”, ovvero mancanze o errori di progettazione, organizzazione e controllo, che restano silenti nel sistema finché un fattore scatenante non li rende manifesti in tutta la loro potenzialità, causando danni più o meno gravi.

Infatti, è per lo più individuabile, come causa diretta e immediata di un evento avverso, una “insufficienza attiva”, un errore umano, una procedura non rispettata, una distrazione o un incidente di percorso che ha direttamente consentito il verificarsi dell’evento stesso. Di contro, l’individuazione dell’errore “attivo” non esclude dalla ricerca degli errori “latenti”, perché sono le insufficienze del sistema che devono essere rimosse se si vuole raggiungere un efficace controllo del rischio, ovvero ridurre la probabilità che si verifichi un errore (*attività di prevenzione*) e contenere le conseguenze dannose degli errori comunque verificatisi (*attività di protezione*).

Le politiche di gestione del rischio, volte sia alla prevenzione degli errori evitabili che al contenimento dei loro possibili effetti dannosi, e, quindi, in ultima analisi, alla garanzia della sicurezza dei pazienti, costituiscono il sistema di gestione del rischio clinico (*Clinical Risk Management*).

## Rischio clinico

### Definizione

Con “rischio clinico” si definisce la possibilità che un paziente subisca un “danno o disagio involontario, imputabile alle cure sanitarie, che causa un prolungamento del periodo di degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte” [1].

### Il rischio clinico e l’errore in medicina

Quando si affronta il tema del rischio clinico è necessario soffermarsi a definire l’errore e i possibili danni che ne possono derivare per il paziente.

In letteratura è possibile ritrovare molte definizioni di “errore”. Tutte condividono alcune caratteristiche sostanziali: l’errore è un’insufficienza del sistema che condiziona il fallimento delle azioni programmate; l’errore è una “azione non sicura” o una “omissione” con potenziali conseguenze negative sull’esito del processo di cura; l’errore è un comportamento che può essere giudicato inadeguato da “pari” di riconosciuta esperienza e competenza, al momento in cui il fatto si verifica, indipendentemente se ci siano state o no conseguenze negative per il paziente. L’errore può causare un evento avverso, cioè un evento indesiderabile che comporta un danno al paziente non dovuto alle sue condizioni cliniche, ma correlato al processo assistenziale. L’evento avverso è, quindi, per sua natura, indesiderabile, non intenzionale, dannoso per il paziente; l’evento avverso derivato da errore è definito “prevenibile”.

Sono state proposte diverse classificazioni dell’errore in sanità con l’intento di definire e condividere un lessico che consenta di individuare, in modo preciso e inequivocabile, il tipo di insufficienza che si è manifestata nel sistema. La definizione del glossario e della tassonomia è un impegno prioritario da parte dell’Organizzazione Mondiale della Sanità, che coordina specifici gruppi di lavoro. Una delle distinzioni più importanti è quella tra errore *attivo* ed errore *latente*. L’errore attivo è per lo più ben identificabile, prossimo, in senso spazio-temporale, al verificarsi dell’evento avverso; spesso è riconducibile ad un’azione sbagliata commessa da un operatore o ad un incidente, ad esempio il malfunzionamento di una strumentazione. Gli errori latenti sono invece, per lo più, insufficienze organizzative-gestionali del sistema, che hanno creato le condizioni favorevoli al verificarsi di un errore attivo. La somministrazione di un farmaco sbagliato è un errore attivo commesso da un operatore, facilmente identificabile come comportamento sbagliato che causa un danno, ma è necessario ripercorrere tutte le fasi del processo di lavoro per individuare le circostanze che, direttamente o indirettamente, lo hanno reso possibile.

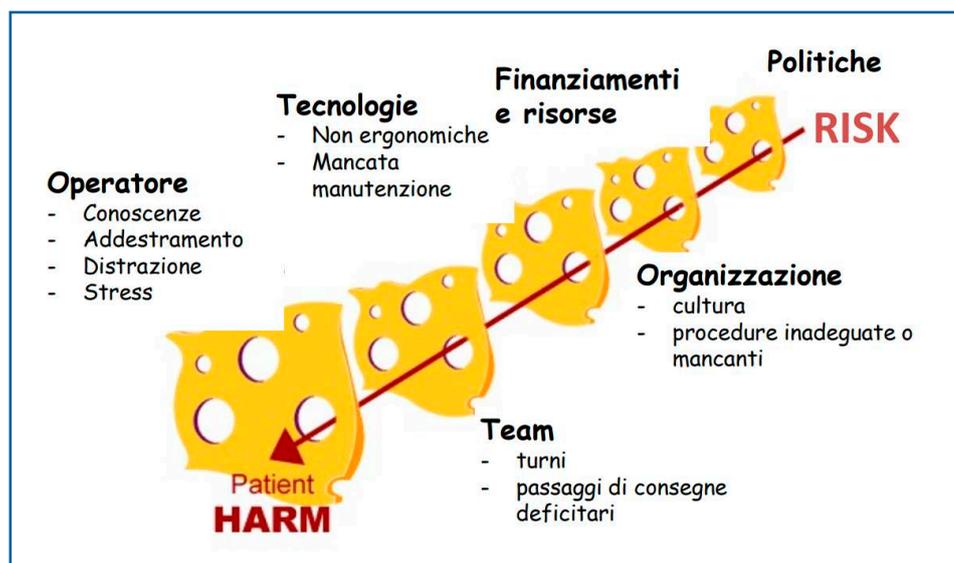
Solo attraverso opportune analisi è possibile identificare le cause di errore, attive e latenti e ridisegnare i processi al fine di ridurre la probabilità che lo stesso errore si ripeta. Se può essere relativamente semplice individuare l’errore attivo, può essere invece piuttosto complesso individuare tutte le insufficienze latenti presenti nel sistema: un errore nel sistema è molto probabile che induca una successione di altri errori,

“secondari” e consequenziali al primo. L’effetto degli errori secondari può essere così evidente e rilevante da eclissare la gravità e la possibilità di identificare e rilevare l’errore “primitivo” [2].

### Rischio clinico e approccio sistemico

La maggior parte degli incidenti in organizzazioni complesse è generato dall’interazione fra le diverse componenti del sistema: tecnologica, umana ed organizzativa. All’inizio degli anni novanta uno psicologo, James Reason ha spiegato ed illustrato efficacemente il problema degli errori nei sistemi complessi; il suo modello, soprannominato del “formaggio svizzero” (**Figura 1**), è utile per la comprensione delle complessità e disomogeneità intrinseche al sistema. Ogni buco rappresenta un errore latente: fintanto che i buchi non si sovrappongono, i sistemi di sicurezza sono in grado di evitare che esso generi un errore attivo. Nel caso in cui i buchi vengano a sovrapporsi, il rischio non è gestito e si verifica l’incidente [3].

**Figura 1** Modello del formaggio svizzero proposto da James Reason.



In ambito sanitario, sono molteplici i fattori che concorrono a definire il “grado di rischio” del sistema; essi possono essere schematicamente raggruppati nelle seguenti classi:

a) fattori strutturali-tecnologici

- caratteristiche del fabbricato sanitario e della impiantistica (progettazione e manutenzione)
- sicurezza e logistica degli ambienti
- apparecchiature e strumentazioni (funzionamento, manutenzione, rinnovo)
- infrastrutture, reti, digitalizzazione, automatizzazione

Particolare attenzione va prestata anche alla valutazione, alla introduzione e all’impiego sul malato di nuove apparecchiature e tecnologie da parte di personale non specificatamente addestrato.

b) fattori organizzativo-gestionali e condizioni di lavoro

- struttura organizzativa (ruoli, responsabilità, distribuzione del lavoro)
- politica e gestione delle risorse umane: organizzazione, stili di leadership, sistema premiante, supervisione e controllo, formazione e aggiornamento, carico di lavoro e turni (che concorrono a determinare fatica e stress)
- sistema di comunicazione organizzativa
- coinvolgimento degli *stakeholder*
- aspetti ergonomici
- politiche per la promozione della sicurezza del paziente: linee guida e percorsi diagnosticoterapeutici, sistemi di segnalazione degli errori

- c) fattori umani (individuali e del team)
  - personale: caratteristiche individuali (percezione, attenzione, memoria, capacità di prendere decisioni, percezione della responsabilità, condizioni mentali e fisiche, abilità psicomotorie) e competenza professionale
  - dinamiche interpersonali e di gruppo e conseguente livello di cooperazione

Le risorse umane rappresentano il fattore di maggiore criticità. L'analisi dei processi cognitivi, che sono alla base della "performance" decisionale, costituisce una delle principali aree di valutazione nella gestione del rischio clinico. La prestazione sanitaria è infatti sempre più un "prodotto" elaborato e complesso, risultato di una pluralità di interventi specialistici, si citano ad esempio l'operato di un'équipe chirurgica in camera operatoria, il percorso clinico di un paziente oncologico, in cui diverse figure professionali devono integrarsi, scambiandosi informazioni critiche in modo tempestivo ed efficace.
- d) caratteristiche dell'utenza
  - epidemiologia ed aspetti socio-culturali (aspetti demografici, etnia, ambiente socio-economico, istruzione, capacità di gestione delle situazioni, complessità e compresenza di patologie acute e croniche)
  - rete sociale
- e) fattori esterni
  - normativa e obblighi di legge
  - vincoli finanziari
  - contesto socio-economico-culturale
  - influenze della opinione pubblica e dei media, delle associazioni professionali e di pubblica tutela
  - assicurazioni [4, 5]

#### Metodi per l'identificazione, l'analisi e la gestione del rischio

Molti sono i metodi per l'analisi dell'errore e la gestione del rischio che sono stati sviluppati nel corso degli ultimi decenni a livello internazionale, ed introdotti anche in molte realtà sanitarie italiane. La finalità dei metodi di analisi è individuare le insufficienze nel sistema che possono contribuire allo scatenarsi di un evento avverso e di individuare e progettare le idonee barriere protettive.

Nonostante l'obiettivo finale sia comune, essi possono seguire fondamentalmente due diversi approcci che non si escludono a vicenda:

- **Approccio proattivo:** l'analisi parte dalla revisione dei processi e delle procedure esistenti, identificando, nelle diverse fasi, i punti di criticità. Questo approccio può essere utilizzato anche nella ideazione e progettazione di nuove procedure, di processi e di tecnologie per realizzare barriere protettive che impediscano l'errore umano/attivo;
- **Approccio reattivo:** l'analisi parte da un evento avverso e ricostruisce a ritroso la sequenza di avvenimenti con lo scopo di identificare i fattori che hanno causato o che hanno contribuito al verificarsi dell' evento.

## Strumenti per l'identificazione del rischio

### Sistemi di segnalazione (reporting)

Un sistema di reporting efficace costituisce una componente essenziale di un programma per la sicurezza del paziente. È una modalità strutturata per la raccolta di informazioni relative al verificarsi di eventi avversi. Lo scopo è di disporre di informazioni sulla natura degli eventi e sulle relative cause per poter apprendere ed intervenire con le appropriate misure preventive e, più in generale, per diffondere le conoscenze e favorire la ricerca specifica nelle aree a maggior criticità.

Per quanto riguarda i contenuti, il sistema può essere:

- aperto, ovvero, raccogliere qualunque tipo di dato relativo ad eventi avversi o quasi eventi, riferiti a tutta la gamma delle prestazioni
- predefinito, ovvero, raccogliere dati relativi ad una lista definita di eventi (ad esempio, eventi sentinella) o ad una area specifica (ad esempio, farmaci).

Per quanto riguarda la modalità di segnalazione, essa può avvenire tramite formato prefissato o testo libero, inviato con e-mail o tramite l'utilizzo di segnalazione telefonica, mettendo in atto le opportune forme di tutela della riservatezza della segnalazione.

Un sistema di reporting deve permettere l'identificazione di nuovi rischi, ad esempio complicazioni mai riconosciute associate all'uso di farmaci o di nuovi presidi, e pertanto alla raccolta deve sempre seguire l'analisi dei dati. Il sistema di segnalazione degli eventi avversi consente di acquisire le informazioni relative a casi simili già occorsi ad altre organizzazioni, offrendo l'opportunità di generalizzare il problema e sviluppare soluzioni più efficaci. Spesso però, nelle organizzazioni sanitarie, la mancanza di investimenti in risorse umane o strumenti volti a incrementare queste operazioni, porta ad un deficit di segnalazione che inevitabilmente si esprime in una scarsa aderenza al reporting.

### Briefing sulla sicurezza

Il briefing sulla sicurezza è uno strumento semplice da utilizzare per assicurare una cultura ed un approccio condiviso alla sicurezza del paziente. E' un metodo che consente di creare un ambiente in cui la sicurezza del paziente viene vista come una priorità, in un clima che stimoli la condivisione di informazioni circa le situazioni di rischio, effettive o potenziali. In termini quantitativi, permette una facile misurazione del raggiungimento di obiettivi di sicurezza. Il briefing sulla sicurezza deve essere un momento di condivisione ben definito, regolare, preciso ed applicabile alle diverse realtà lavorative ed ai molteplici contesti in cui è utilizzabile.

Il briefing può essere effettuato all'inizio del turno, coinvolgendo tutti gli operatori che si occupano della cura del paziente. Si parte con la rilevazione di problemi, dati, osservazioni (in caso di assenza di situazioni specifiche si può fare riferimento a problemi potenziali). Alla fine del turno, va effettuato un *debriefing*, con lo scopo di indagare se si sono verificate delle situazioni potenzialmente rischiose nel corso delle attività o se vi sono domande da parte dei pazienti o dei familiari. L'introduzione del metodo va adattata alle esigenze dell'unità operativa, garantendo comunque regolarità, continuità e risposta ai problemi emergenti.

### Safety walkaround

Questo metodo consiste in "visite" che i referenti della sicurezza, con mandato della direzione, effettuano nelle unità operative per identificare con il personale i problemi legati alla sicurezza. Il personale viene invitato a raccontare eventi, fattori causali o concomitanti, quasi eventi, problemi potenziali e possibili soluzioni. Un valore aggiunto importante deriva dal fatto che le informazioni raccolte in questo processo spesso hanno già la soluzione nella descrizione dell'evento e quindi possono portare talvolta alla introduzione di una immediata modifica che migliora da subito il processo assistenziale e la sicurezza. I referenti identificano delle priorità fra gli eventi e l'équipe clinico-assistenziale sviluppa soluzioni condivise con tutto lo staff. La raccolta deve essere anonima e i problemi che emergono vengono inseriti in un database che registra le segnalazioni e le conseguenti azioni correttive. Questa modalità ha il vantaggio di essere a basso costo, consente di identificare i rischi e i cambi necessari nel contesto specifico, non richiede personale, strutture o infrastrutture.

### Focus group

Il focus group è una metodologia tipica della ricerca sociale, da anni introdotta anche in sanità, che serve per identificare tutti gli aspetti di un problema partendo dalle esperienze e dalle percezioni delle persone che sono entrate in contatto con il problema stesso. Quindi, possono essere effettuati sia con singole figure professionali che con l'équipe, con i pazienti, i familiari e con altri *stakeholder*. Durante la discussione è possibile far emergere eventi avversi, insufficienze latenti, nonché gli elementi essenziali che concorrono a determinare la cultura locale della sicurezza, utili per individuare le strategie più efficaci da introdurre nello specifico contesto.

### Revisione di cartelle cliniche

La revisione delle cartelle cliniche ha rappresentato la pietra miliare negli studi sugli errori in sanità. È il metodo impiegato da più tempo per la valutazione di qualità, permette indagini sui processi decisionali e osservazioni di esito, analizzando l'aderenza a linee guida e protocolli. Le revisioni delle cartelle cliniche possono avvenire in modo

esplicito quando il revisore cerca specifici tipi di dati o eventi oppure in modo implicito, laddove un clinico esperto emette un giudizio relativo ad un evento avverso e/o errore, ad esempio le conseguenze legate alla mancata visione di un esame di laboratorio o la mancata modifica di una terapia dopo la segnalazione di reazioni avverse. Il processo di revisione delle cartelle può essere anche usato per monitorare i progressi nella prevenzione degli eventi avversi quando, ad esempio, si introducono pratiche più sicure e, attraverso la revisione, si valuta il livello di adozione delle stesse.

Il grado di rilevazione degli eventi attraverso questo processo è molto discusso e si basa sostanzialmente sulla qualità e quantità delle informazioni. Mentre gli eventi avversi gravi sono quasi sempre riportati, gli errori e le condizioni sottostanti non lo sono quasi mai. Ne consegue che le cartelle sono utili per indagini preliminari, ma danno informazioni contestuali molto limitate. Altre limitazioni all'utilizzo di questa tecnica, oltre ai *bias* informativi citati, sono il costo elevato, la necessità di una preparazione omogenea dei rilevatori, la necessità di preparazione di griglie di lettura.

### Screening dei dati in archivio

Questo metodo ha lo scopo di identificare possibili eventi avversi utilizzando i dati disponibili nei sistemi sanitari. Le banche dati possono essere interrogate in modo retroattivo o in tempo reale, oppure si possono consultare gli archivi cartacei tradizionali. In questo modo si identifica la presenza di determinati eventi, precedentemente identificati come "segnalatori", ad esempio un ritorno in camera operatoria o un ricovero ripetuto per lo stesso problema, o la prescrizione di un antidoto nel caso di eventi avversi da farmaci.

### Osservazione

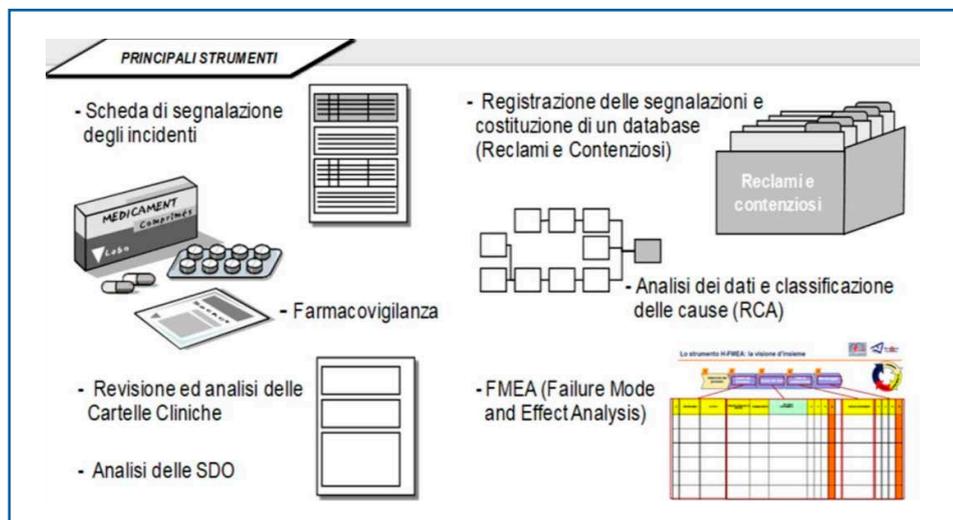
L'osservazione per scoprire errori è una metodologia che va utilizzata in modo mirato e limitato nel tempo. Si avvale di un osservatore esterno ed esperto, chiamato a rilevare, anche con l'ausilio di griglie, la discordanza tra il processo assistenziale messo in atto e gli standard attesi. Il metodo viene usato prevalentemente per rilevare errori in terapia. L'osservazione richiede molto lavoro e quindi ha costi elevati, tuttavia essa offre informazioni molto ricche che facilitano la comprensione non solamente rispetto all'accaduto, ma anche sul processo e sulle dinamiche che portano all'evento [6, 7].

## Strumenti di Analisi del Rischio Clinico

Un programma di gestione del rischio clinico utilizza diverse tipologie di strumenti per l'analisi del rischio, analizzando gli eventi, quando occorsi, con metodi di tipo reattivo o analizzando i processi per prevenire gli eventi con modalità di tipo proattivo.

Molti sono gli approcci possibili per la valutazione della qualità e sicurezza delle cure (**Figura 2**), ma se l'obiettivo è realizzare un processo sanitario sicuro, l'approccio proattivo è da preferire a quello reattivo.

**Figura 2** Strumenti di Analisi del Rischio Clinico.



## Root Cause Analysis

La *Root Cause Analysis* (RCA) è uno strumento reattivo per il miglioramento della qualità, che aiuta gli individui e le organizzazioni ad identificare le cause e i fattori contribuenti correlati a un evento avverso, e sulla base dei risultati possono essere sviluppati progetti di miglioramento.

La RCA è un'analisi retrospettiva che consente di comprendere cosa, come e perché è accaduto un evento. Essa può essere applicata a tutti gli ambiti sanitari: ospedali per acuti, area dell'emergenza, riabilitazione, malattie mentali, ospedalizzazione a domicilio e nelle varie derivazioni delle cure extra-ospedaliere.

Requisiti della RCA sono:

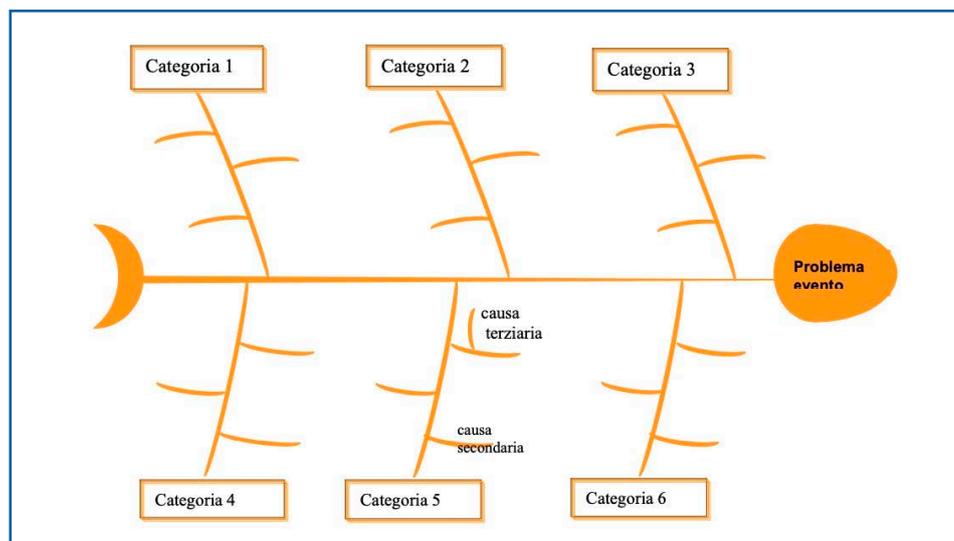
- la costituzione di un gruppo interdisciplinare in cui devono essere inseriti esperti della materia
- la partecipazione di coloro che sono stati coinvolti nell'evento
- l'imparzialità nell'evidenziare potenziali conflitti d'interesse.

Il processo della RCA si svolge con un approccio coordinato in cui vi è una prima fase durante la quale un numero ristretto di operatori raccoglie le informazioni necessarie per la comprensione iniziale dell'evento, effettua la descrizione cronologica e quindi riferisce al gruppo di lavoro; occorre inoltre raccogliere informazioni anche attraverso interviste agli operatori per aggiungere elementi rilevanti per l'analisi.

Gli intervistatori devono ripercorrere la catena degli eventi cercando di fare emergere, con domande mirate, informazioni sulle possibili cause, sui fattori contribuenti e, laddove possibile, raccogliere suggerimenti su misure di prevenzione e barriere. Parallelamente alla fase di istruttoria, è necessario effettuare una ricognizione accurata della letteratura relativa all'evento. Al termine di questa prima fase, il gruppo di lavoro redige un documento che raccoglie informazioni di metodo e contenuti. Segue quindi una seconda fase di analisi e confronto all'interno del gruppo, in cui devono essere messi in evidenza tutti i fattori che hanno contribuito all'evento avverso, partendo dall'identificazione dei fattori contribuenti prossimi all'evento [8].

Un aspetto importante del processo è capire come i vari fattori contribuenti siano correlati l'uno all'altro. Vengono utilizzati a tal fine alcuni diagrammi, quali quello di Ishikawa e il diagramma ad albero, per visualizzare graficamente le relazioni; questi diagrammi sono chiamati di causa-effetto o diagrammi dei fattori contribuenti. È prioritario pertanto identificare le classi di cause oggetto di analisi che possono ricadere in vari ambiti: comunicazione, addestramento formazione, fatica e programmazione del lavoro, procedure locali, ambiente e attrezzature, barriere. Il Diagramma a spina di pesce o di Ishikawa (**Figura 3**) assomiglia allo scheletro di un pesce in cui la spina principale rappresenta l'evento avverso e le altre spine rappresentano le cause e i fattori contribuenti [9].

**Figura 3** Diagramma a spina di pesce o di Ishikawa.



## Failure Mode and Effect Analysis

La FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*) è un metodo molto utilizzato per identificare le vulnerabilità dei processi in maniera proattiva. L'obiettivo del suo utilizzo nei sistemi sanitari è quello di evitare gli eventi avversi che potrebbero causare danni ai pazienti e agli operatori. E' un metodo per scandagliare un processo, prospetticamente, con l'ottica di anticipare le possibili vulnerabilità e quindi ridisegnarlo (**Figura 4**).



**Figura 4** Rappresentazione schematica della FMEA.

Esso si basa sull'analisi sistematica di un processo, eseguita da un gruppo multidisciplinare, per identificare le modalità del possibile insuccesso di un processo o progetto, gli effetti che ne potrebbero conseguire e i possibili miglioramenti. L'applicazione del metodo prevede in primo luogo l'identificazione di un responsabile, che organizzi un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da operatori ed esperti. La prima fase, istruttoria, prevede l'analisi della letteratura, la raccolta della documentazione ed eventuali interviste agli operatori. Segue la seconda fase di analisi, durante la quale il processo viene scomposto in macroattività, ogni macroattività viene analizzata sulla base dei singoli compiti da portare a termine, per ogni singolo compito vengono individuati i possibili errori (modi di errore). Si valuta, quantitativamente, la probabilità di errore e, qualitativamente, la gravità delle sue conseguenze. Per effettuare la "stima del rischio", si analizzano le modalità di accadimento di errore o guasto (*failure mode*) e i loro effetti (*failure effect*). Si tratta pertanto di una analisi di tipo qualitativo e quantitativo.

L'analisi dell'intero processo comporta dunque l'identificazione delle aree con priorità di intervento e si articola nei seguenti 4 punti:

1. scomposizione del processo in fasi con l'elaborazione di un diagramma di flusso o flow chart
2. definizione del "che cosa potrebbe non funzionare" (*failure mode*)
3. definizione del "perché potrebbe accadere l'insufficienza" (*failure causes*)
4. definizione dei possibili effetti (*failure effects*).

Il gruppo assegna a ciascuna fase un numero di priorità di rischio (RPN) o indice di priorità di rischio (IPR) che si compone di:

- probabilità di occorrenza (punteggio da 1 a 10)
- probabilità di rilevabilità (punteggio da 1 a 10)
- gravità (punteggio da 1 a 10)

L'applicazione di questa tecnica è ampia e può essere impiegata prima di introdurre nuovi processi, per modificare processi esistenti, per utilizzare in altri contesti processi già consolidati ed infine per prevenire il ripetersi di un evento già occorso [10].

### Farmacovigilanza e Risk Management Plan (RMP)

La farmacovigilanza, nell'ambito della "Strategia europea di gestione del rischio", è costituita da un insieme di misure di osservazione e sorveglianza volte ad ottimizzare la gestione dei problemi di sicurezza dei farmaci nella fase immediatamente successiva all'autorizzazione alla immissione in commercio, in aggiunta ai dati raccolti con la segnalazione spontanea per l'identificazione dei segnali. In questo ambito, il *Risk Management Plan* (RMP) viene definito e rappresentato come un piano multidisciplinare per descrivere il rischio, la tolleranza e la mitigazione di quest'ultimo. Il sistema di gestione del rischio è stato introdotto nella legislazione europea nel 2004, ma il RMP trova la sua contestualizzazione regolatoria nel 2012 con l'entrata in vigore della nuova legislazione che lo ha reso obbligatorio per ogni nuova autorizzazione all'immissione in commercio (anche per i farmaci generici).

Tra le caratteristiche di un RMP, occorre ricordare che viene progettato e sviluppato proporzionalmente al rischio di riferimento.

Gli obiettivi del RMP comprendono:

- la definizione del profilo di sicurezza di un medicinale
- l'indicazioni di come caratterizzare ulteriormente il suddetto profilo
- la descrizione delle misure per prevenire o minimizzare i rischi, inclusa una valutazione dell'efficacia di tali interventi
- la specifica degli eventuali obblighi post-autorizzativi che sono stati imposti come condizione all'AIC.

Oggi la farmacovigilanza è integrata nell'intero ciclo di vita di un farmaco e, nei paesi dell'UE, si identifica come un'attività continua, che va dalla pianificazione delle attività di gestione dei rischi durante la fase di pre-marketing fino alle ispezioni e al *capacity building* della fase post-marketing. [11]

### Conclusioni

Il *clinical risk management* è un processo che mira ad un miglioramento continuo della pratica clinica per renderla sempre più sicura, partendo dall'identificazione dei rischi per i pazienti fino ad arrivare alla loro riduzione, quando possibile. Rincorrendo un approccio multidisciplinare, è fondamentale sviluppare e aggiornare programmi per la promozione delle politiche di gestione del rischio clinico, coinvolgere le organizzazioni professionali, scientifiche e le organizzazioni sanitarie, attivare il monitoraggio, utilizzare un efficiente sistema informativo ed informatico, diffondere le pratiche migliori, assicurare canali di informazione, promuovere attività di comunicazione e formazione degli operatori.

### Bibliografia

- [1] Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. Editors Committee on Quality of Health Care in America INSTITUTE OF MEDICINE 1999, November.
- [2] Building a safer NHS for patients: implementing an organisation with a memory; 2000; UK Department of Health.
- [3] Reason J. Human error. New York: Cambridge University Press; 1990.
- [4] Leape LL, Error in medicine, 1994, JAMA.
- [5] Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA et al. The nature of adverse events in hospitalized patients II, New England J. Of Medicine.
- [6] Ministero della Salute, Dipartimento della qualità, direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema, 2014.
- [7] Weingart SN, McL Wilson R, Gibberd RW, Harrison B. Epidemiology of medical error, 2000, British Medical Journal, 320.
- [8] Medical risk management associates - <http://www.rootcauseanalysis.com>
- [9] Ammerman M. The Root Cause Analysis Handbook: A Simplified Approach to Identifying, Correcting and Reporting Workplace Errors. Quality Resources, New York, 1998
- [10] Andersen B, Fagerhaug T. Root Cause Analysis: Simplified Tools and Techniques. Milwaukee, ASQ Quality Press, 2000.
- [11] Kondo Y. Kaoru Ishikawa: What he Thought and Achieved, a Basis for Further Research, Quality Management Journal; 1994; 4: 86-90.