



Newsletter numero 285 del 15.10.2020

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Sicurezza ed immunogenicità del vaccino mRNA-1273 contro l'infezione da SARS-COV-2 negli anziani
- Trattamento del bolloso autoimmune malattie durante gravidanza e allattamento: una revisione incentrata su Pemfigo e Pemfigoide gestazionale
- Farmaci per la cefalea prima e durante la gravidanza: uno studio di coorte retrospettivo (studio ATENA)
- Vaccino anti HPV e rischio di cancro cervicale invasivo
- Tracciabilità dell'acquisto degli antibiotici usati in età pediatrica in Italia: risultati di un'analisi dei dati di utilizzazione nazionali nella real world.
- Tisagenlecleucel nei bambini e giovani adulti: ricerca traslazionale inversa con l'utilizzo dei dati di sicurezza "real-word"

Sicurezza ed immunogenicità del vaccino mRNA-1273 contro l'infezione da SARS-CoV-2 negli anziani

A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

La pandemia da SARS-CoV-2 (COVID-19) è un'emergenza sanitaria pubblica internazionale con gravi disagi sociali ed economici e conseguenze potenzialmente devastanti per la salute. L'unica soluzione definitiva a questo problema è lo sviluppo di un vaccino sicuro ed efficace da produrre e distribuire alla maggior parte della popolazione mondiale. Dall'inizio della pandemia, più di trenta vaccini candidati contro la sindrome respiratoria acuta grave da SARS-CoV-2 sono entrati in studi clinici.

Recentemente, in uno studio di fase 1, in aperto, è stato osservato che il vaccino mRNA-1273, che codifica per la proteina spike stabilizzata del SARS-CoV-2, aveva un profilo di sicurezza e immunogenicità accettabile, ed era immunogenico nei partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni. Due iniezioni di questo vaccino, a distanza di 28 giorni l'uno dall'altro, hanno prodotto risposte anticorpali neutralizzanti simili a quelle provocate dal siero ottenuto da pazienti convalescenti che erano guariti dall'infezione COVID-19. Topi e macachi rhesus, a cui è stato somministrato mRNA-1273 e successivamente sottoposti a test con SARS-CoV-2 intranasale ad alte dosi, hanno rapidamente eliminato il virus dalle vie aeree superiori e inferiori.

Visti i risultati promettenti di questi studi clinici su adulti e giovani adulti ma anche preclinici in vivo su topi e macachi, gli autori di questo studio di fase 1 hanno analizzato preliminarmente l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino mRNA-1273 negli adulti con età pari o superiore a 56 anni. L'analisi di questa fascia di età è dovuta principalmente al fatto che essi rappresentano la maggior parte dei casi gravi e dei decessi provocati dalla malattia. Inoltre, la risposta immunitaria ad altri vaccini diminuisce con l'aumentare dell'età, e pertanto è indispensabile ottenere maggiori informazioni in tale fascia di età.

Lo studio è stato condotto presso il Kaiser Washington Health Research Institute di Seattle, la Emory University School of Medicine di Atlanta e il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Vaccine Research Center di Bethesda, nel Maryland. I volontari sani arruolati nello studio hanno fornito un consenso informato scritto prima di sottoporsi a qualsiasi procedura di studio. È importante sottolineare che non è stata esaminata l'evidenza di infezione da SARS-CoV-2 passata o attuale testando campioni di sangue o nasali prima dell'arruolamento.

Lo studio condotto era un trial clinico di fase 1, a dose-escalation, in aperto, su mRNA-1273, coinvolgendo partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni, in cui sono state valutate dosi di 25 µg, 100 µg e 250 µg. Successivamente lo studio è stato ampliato per includere 40 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni e che sono stati stratificati in due sottogruppi: quelli di età compresa tra 56 e 70 anni e quelli di età pari o superiore a 71 anni. A causa della immunogenicità sistemica clinicamente significativa osservata nei partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni alla dose di 250 µg, i partecipanti di età uguale o superiore a 56 anni hanno ricevuto dosi di 25 µg o 100 µg.

Il vaccino mRNA-1273 è stato somministrato come iniezione intramuscolare da 0,5 ml nel deltoide nei giorni 1 e 29 dello studio. Le visite di follow-up sono state programmate 7 e 14 giorni dopo la somministrazione di ciascuna dose, ed al giorno 57.

La valutazione della safety dello studio prevedeva l'analisi di eventi avversi (AE) locali e sistemici richiesti dal protocollo (solicited) nei 7 giorni successivi alla vaccinazione, mentre gli AE non previsti dal protocollo (unsolicited) erano registrati nei 56 giorni successivi alla somministrazione del vaccino. Infine, gli AE che richiedevano una visita medica (medically attended events, MAEs), gli AE gravi (serious adverse events, SAE) e lo sviluppo di nuove condizioni mediche (significant new medical conditions, SNMCs) erano raccolti fino a un anno dopo l'ultima dose. I risultati iniziali saranno aggiornati con i dati finali di sicurezza e immunogenicità.

Dopo che i dati di sicurezza riguardanti i partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni erano disponibili, la somministrazione del vaccino è iniziata in modo sequenziale nel sottogruppo di partecipanti con età compresa tra 56 e 70 anni alla dose di 25 µg, seguita dalla dose di 100 µg. Poiché non si sono verificate condizioni che necessitavano la sospensione della sperimentazione, e dopo che erano trascorsi 8 giorni dalla somministrazione del vaccino,

quest'ultimo è stato somministrato in maniera sequenziale nel sottogruppo di partecipanti di età uguale o superiore a 71 anni alla dose di 25 µg, seguita poi dalla dose da 100 µg.

I 40 partecipanti, 10 in ciascuno dei due sottogruppi di età e dose, sono stati arruolati tra il 16 aprile e il 12 maggio 2020. Un partecipante di età compresa tra 56 e 70 anni nel sottogruppo 25 µg non ha ricevuto una seconda vaccinazione, a causa di un evento di paronichia anche se classificata come non correlata al vaccino.

In generale, non sono stati segnalati eventi avversi gravi e non sono state riscontrate interruzioni di trattamento dello studio. Inoltre, la frequenza e la gravità di AE, MAE, SNMC e SAE non erano associati alla somministrazione del vaccino.

Gli AE più comuni e associati alla vaccinazione sono stati cefalea, fatigue, mialgia, brividi e dolore nel sito di iniezione. Gli eventi di reattività locale e sistemica erano prevalentemente di gravità moderata dopo la somministrazione della seconda dose di vaccino. I 10 AE locali classificati come moderati e tutti gli eventi sistemici moderati (ad eccezione di due) si sono verificati dopo la somministrazione della seconda dose. Questi sintomi si sono verificati in genere il giorno della vaccinazione o nelle 24 ore successive e si sono risolti rapidamente.

Tre partecipanti hanno avuto un eritema che è durato da 5 a 7 giorni; tutti i casi erano lievi e sono iniziati il giorno 1 o 2. Un partecipante ha manifestato mialgia lieve iniziata il giorno 3 e durata 5 giorni. Due AE sistemici associati al vaccino sono stati classificati come gravi (grado 3) e si sono verificati dopo la seconda dose. In particolare, un partecipante di età compresa tra 56 e 70 anni nel sottogruppo della dose da 25 µg ha mostrato febbre, mentre un secondo partecipante del gruppo di età ≥ 71 anni ricevente la dose di 100 µg ha riferito fatigue. Sono stati segnalati un totale di 71 AE non richiesti dal protocollo, di cui 17 sono stati considerati dagli sperimentatori correlati al vaccino. Tutti gli AE unsolicited sono stati lievi, ad eccezione di inappetenza di grado moderato in un partecipante di età compresa tra 56 e 70 anni nel sottogruppo della dose da 25 µg. Un evento di ipoglicemia, classificato poi come non correlato al vaccino, è stato osservato in un partecipante di età compresa tra 56 e 70 anni nel sottogruppo della dose da 100 µg, dopo digiuno e un'attività fisica intensa.

Per quanto riguarda l'immunogenicità, le risposte anticorpali erano disponibili per tutti i partecipanti in tutti i punti temporali, eccetto per il periodo successivo al giorno 29 nel partecipante che non aveva ricevuto una seconda dose di vaccino. Le risposte dose-dipendenti alla prima e alla seconda dose di vaccino erano evidenti, e dopo la seconda dose raggiungevano il quartile più alto della distribuzione delle risposte tra coloro che avevano donato plasma nel periodo di convalescenza. In particolare, tale risposta era evidente anche nei due gruppi di pazienti di età 56-71 anni e >71 anni per entrambe le dosi di vaccino (25 µg e 100 µg).

La risposta alla neutralizzazione nella popolazione di partecipanti di età 56 anni è stata paragonabile a quella dei partecipanti di età 18-55 anni.

Infine, il vaccino ha indotto una forte risposta delle citochine da CD4+, ed in particolare da Th1, sia alla dose di 100 µg (in entrambi i sottogruppi di età) che a quella di 25 µg (solo per il sottogruppo di età 56-70 anni). Inoltre, la risposta che coinvolgeva le cellule Th2 (con le citochine IL-4 e IL-13) era minima, indipendentemente dall'età o dalla dose. Le risposte dei linfociti T CD8+ sono state inferiori ed osservate dopo la seconda vaccinazione (dose 100 µg) nei due sottogruppi.

Sebbene i dati di safety siano incoraggianti, e i dati di efficacia altrettanto interessanti soprattutto nel gruppo di pazienti di età ≥ 56 anni, lo studio presenta alcuni aspetti che meritano una attenta discussione. In particolare, è utile considerare che il numero dei partecipanti in ciascun gruppo è limitato, e di conseguenza i confronti statistici tra i sottogruppi non sono rilevanti. Inoltre, è probabile che l'esiguo numero di partecipanti non riesca a mettere in evidenza reazioni rare del vaccino nonostante il lungo follow-up (13 mesi).

In conclusione, il vaccino esaminato ha mostrato, anche nella popolazione di individui di maggiore età (≥ 56 anni di età), un profilo di sicurezza e immunogenicità accettabile, sia a dosi di 25 µg che di 100 µg con AE locali e sistemici di breve durata e di intensità lieve o moderata, che si sono verificati prevalentemente dopo la seconda dose. Non sono state osservate differenze significative nel profilo di reattività tra la coorte più anziana e i partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni.

Conflitti d'interesse: Gli autori non riportano relazioni che potrebbero essere interpretate come un

conflitto d'interesse.

Riferimenti bibliografici: Anderson E.J., Roupael N.G., Widge A.T. et al. 2020 Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. The New England Journal of Medicine, DOI: 10.1056/NEJMoa2028436

Trattamento del bolloso autoimmune malattie durante gravidanza e allattamento: una revisione incentrata su Pemfigo e Pemfigoide gestazionale

A cura del Prof Luca Gallelli

Le malattie bollose autoimmuni (AIBD) rappresentano un gruppo di malattie mucocutanee che racchiudono diverse condizioni caratterizzate dalla presenza di anticorpi autoreattivi diretti contro le molecole di adesione epiteliali. Tra le varie forme di AIBD, quelle che maggiormente coinvolgono le donne in età fertile sono rappresentate dal pemfigo volgare (PV) e dal pemfigoide gestazionale (PG), quest'ultimo è considerato una dermatosi specifica della gravidanza. Comunque, il pemfigo volgare (PV) il pemfigo foliaceo (PF) coinvolgono le giovani donne e la gravidanza può indurre l'insorgenza o l'esacerbazione di questi malattie.

In queste condizioni cliniche, il trattamento con farmaci immunosoppressori induce insicurezza durante la gravidanza o l'allattamento. D'altra parte, il raggiungimento del controllo della malattia può essere ostacolato dalla gravidanza a causa dei cambiamenti ormonali e delle complicanze della gravidanza (preeclampsia, diabete gestazionale, limitazioni della crescita intrauterina, e parto pretermine). Sia nel pemfigo che nel PG materno gli autoanticorpi possono esser trasferiti al neonato con lo sviluppo di vesciche. Le Malattie neonatali si risolvono spontaneamente entro 1-4 settimane e, solo in casi rari si possono utilizzare i farmaci corticosteroidi orali.

Lo scopo di questo studio è stato quello di effettuare una revisione sistemica della letteratura al fine di definire il trattamento dell'AIBD durante la gravidanza e l'allattamento, concentrandosi su pemfigo e PG.

Trattamento del Pemfigo

I farmaci immunosoppressori come micofenolato e ciclofosfamide sono comunemente utilizzati per trattare il pemfigo, ma l'FDA li ha inclusi nella categoria D dei farmaci in gravidanza e per tale motivo sono controindicati in gravidanza sia dalla Società di Reumatologia che di Ginecologia. Ugualmente l'uso delle tetracicline, che è stato documentato essere efficace in alcuni casi di pemfigo, è anche scoraggiato dalla FDA a causa del rischio teratogeno.

Dati sulla sicurezza dell'azatioprina (categoria D di gravidanza della FDA) in gravidanza sono controversi. Infatti, mentre alcuni studi documentano un aumentato rischio di difetti congeniti in bambini nati da madri trattate con azatioprina, studi più recenti non hanno documentato alcuna associazione tra l'esposizione fetale all'azatioprina e difetti neonatali o basso peso alla nascita. Le recenti (2020) linee guida e raccomandazioni approvate dal Collegio americano di Reumatologia documentano che l'azatioprina è compatibile con la gravidanza.

Comunque, le donne in trattamento con micofenolato mofetile, metotrexato o ciclofosfamide devono interrompere la terapia 6 settimane, 3 mesi e un ciclo di ovulazione prima del concepimento, rispettivamente. Al contrario l'esposizione paterna a farmaci immunosoppressori non ha effetti su fertilità, gravidanza e prole.

Pemfigoide Gestazionale

Il PG normalmente si risolve dopo il parto, ma alcune volte può mostrare riacutizzazioni dopo il parto, durante le mestruazioni o in associazione con l'uso di contraccettivi ormonali. Il trattamento non è standardizzato, il trattamento con corticosteroidi topici ad alta potenza in monoterapia possono essere utilizzati nei casi lievi, mentre i corticosteroidi sistemici (prednisone 0,5 mg / kg / giorno) dovrebbero essere riservati ai casi da moderati a gravi. In caso di risposta inadeguata, è ragionevole aumentare il dosaggio di corticosteroidi sistemici o prendere in considerazione l'aggiunta / sostituzione sistemica dei corticosteroidi con un agente risparmiatore di steroidi (ad es. dapsons o terapia immunoglobulinica endovenosa [IVIg]).

Opzioni terapeutiche per il trattamento del pemfigo e del pemfigoide gestazionale durante la gravidanza

Corticosteroidi sistemici (gravidanza FDA Categoria C)

In pazienti in gravidanza con pemfigo, i corticosteroidi sistemici da soli o in combinazione con corticosteroidi topici o agenti risparmiatori di steroidi come l'azatioprina o l'IVIg, sono il cardine di trattamento. I corticosteroidi sistemici a basso dosaggio (meno di 20 mg / giorno), grazie al buon profilo di efficacia e sicurezza durante la gravidanza e l'allattamento sono i farmaci di prima linea nel trattamento del pemfigo. I corticosteroidi sistemici, a volte combinati con corticosteroidi topici, sembrano essere il cardine anche per il trattamento del PG lieve/moderato.

Corticosteroidi topici (FDA Categoria C)

I corticosteroidi topici possono rappresentare un trattamento di prima linea in pazienti con pemfigo stabile, sia in monoterapia in malattia lieve o in combinazione con corticosteroidi sistemici in casi più gravi. I corticosteroidi topici molto potenti applicati sulla pelle delle palpebre, dei genitali e sulle pieghe possono causare limitazioni della crescita fetale a causa del loro assorbimento sistemico. I corticosteroidi topici possono essere utilizzati nelle forme lievi di PG o nelle forme di lesioni cutanee localizzate durante la gravidanza ma anche dopo il parto, per lievi ricadute (ad es. durante le mestruazioni)

Inibitori topici della calcineurina (FDA Categoria C)

Il tacrolimus e il pimecrolimus topici sono scarsamente assorbiti sistemicamente perché la loro dimensione molecolare previene la penetrazione nella pelle. Per questo motivo, sebbene non ci siano studi controllati in donne in gravidanza con AIBD, il loro uso su piccole aree cutanee è ammissibile in assenza di alternative.

Dapsone (FDA categoria C)

Il dapson è un antibiotico appartenente alla classe dei solfoni consigliato per il trattamento della lebbra. Grazie alle proprietà antinfiammatorie, è utilizzato nel trattamento dell'AIBD. I dati sul suo utilizzo per il trattamento del pemfigo durante la gravidanza sono limitati.

Il dapson in monoterapia o in associazione a corticosteroidi sistemici può essere una buona opzione nei pazienti con PG persistente post-parto

Rituximab (FDA categoria C)

Rituximab è un monoclonale chimerico umanizzato anti-CD20 anticorpo che esercita i suoi effetti sul pemfigo attraverso l'inibizione delle Cellule B, responsabili della produzione di autoanticorpi antidesmogleina.

Dati i possibili effetti teratogeni legati al passaggio transplacentare, si consiglia alle donne di provare a concepire almeno 12 mesi dopo l'ultima somministrazione di rituximab. Comunque, alcuni recenti lavori hanno documentato che rituximab può essere utilizzato nella fase del concepimento ed iniettato in gravidanza. Inoltre, il rituximab è utilizzato anche dopo il parto per il trattamento di PG recidivante e durante la gravidanza per prevenire le ricadute di PG.

Terapia immunoglobulinica endovenosa (IVIg) (FDA Categoria C)

La terapia IVIg è un'opzione terapeutica usata nei pazienti con pemfigo con risposta inadeguata o intolleranza al sistemico corticosteroidi o immunosoppressori convenzionali. L'IVIg agisce bloccando la porzione Fc del recettore sulla superficie dei macrofagi e inibendo la produzione di autoanticorpi. L'IVIg non aumenta il rischio di infezione e sembrano ridurre il rischio di pemfigo neonatale. A causa dell'alto costo è un farmaco di seconda linea in gravidanza nei pazienti con pemfigo che non risponde ai corticosteroidi. Vari studi hanno dimostrato che IVIg (2g/kg/ciclo) può essere utile e sicuro nel trattamento di pazienti in gravidanza con PV. Inoltre, IVIg rappresenta una buona opzione per PG durante il periodo gestazionale sia in monoterapia che in associazione a corticosteroidi sistemici

Plasmaferesi

La plasmateresi è utilizzata come opzione terapeutica alternativa per il trattamento pemfigo grave o refrattario. La plasmateresi è una procedura sicura durante la gravidanza, e può essere utilizzata da sola o in combinazione con successo corticosteroidi sistemici non solo per il trattamento del PV ma anche del PG.

Inibitori del Fattore di necrosi tumorale α (TNF- α)

Sebbene sia stato suggerito che il TNF- α svolga un ruolo nell'induzione acantolisi nel pemfigo non si hanno dati definitivi di efficacia di Inibitori del TNF- α , come etanercept e infliximab, in AIBD. La task force EULAR raccomanda l'uso degli antagonisti del TNF- α durante la prima parte della gravidanza e ha suggerito etanercept e certolizumab per l'uso durante la gravidanza a causa del basso tasso di passaggio transplacentare. Non sono ad oggi disponibili dati per il trattamento della PG con TNF α inibitori.

Trattamento delle malattie autoimmuni bollose durante l'allattamento

I corticosteroidi topici e gli inibitori topici della calcineurina possono essere usati durante l'allattamento a meno che non vengano applicati nell'area del capezzolo prima dell'allattamento al seno. Nello stesso modo, i corticosteroidi sistemici sono considerati compatibili con allattamento, con l'avvertenza che dovrebbero essere somministrati almeno 4 ore prima dell'allattamento al seno. Non sono stati rilevati effetti avversi associati all'azatioprina.

Ugualmente malgrado non vi siano dati certi, è possibile che IVIg e plasmateresi siano sicure durante l'allattamento.

Sebbene sia stato raccomandato di evitare il rituximab durante allattamento al seno a causa della mancanza di dati, tale farmaco può essere considerato compatibile con l'allattamento al seno in mancanza di altre opzioni disponibili, poiché viene escreto in quantità minime nel latte materno umano, probabilmente a causa delle sue grandi dimensioni molecolari che impediscono il trasferimento attraverso i tessuti mammari.

Antagonisti del TNF α , che sono escreti in minima parte nel latte materno, sono compatibili con l'allattamento al seno. Al contrario, il metotrexato, la ciclofosfamide e il micofenolato non sono compatibili con l'allattamento a causa di alto rischio di essere trasferiti nel latte materno.

In conclusione, in gravidanza si deve sempre usare la dose minima efficace, al fine di prevenire le riacutizzazioni della malattia, che sono collegate a gravidanze avverse. Il trattamento sia del pemfigo che del PG si basa principalmente sui corticosteroidi sistemici. Tuttavia, i pazienti che sono refrattari o intolleranti a questi agenti possono essere trattati con farmaci risparmiatori di steroidi, come dapsons, IVIg, o plasmateresi.

Conflitto di interessi

Alcuni autori non hanno dichiarato conflitto di interesse.

Riferimenti bibliografici

Genovese et al., *Treatment of Autoimmune Bullous Diseases During Pregnancy and Lactation: A Review Focusing on Pemphigus and Pemphigoid Gestationis*. *Front. Pharmacol* 2020; 11:583354.

Farmaci per la cefalea prima e durante la gravidanza: uno studio di coorte retrospettivo (studio ATENA)

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La cefalea, con una prevalenza del 20% nella popolazione generale femminile, risente dell'influenza dei cambiamenti ormonali, anche durante la gravidanza, sebbene lo stato di gestazione, soprattutto gli ultimi due trimestri, sia solitamente associato ad una diminuzione della frequenza e della gravità degli attacchi emicranici. Tuttavia, il 4-8% delle donne in gravidanza riporta un peggioramento della sintomatologia che si riferisce a cefalea di tipo tensivo o ad emicrania, e in alcuni soggetti, l'emicrania compare per la prima volta nel primo trimestre di gravidanza.

Se non trattata o gestita male, la cefalea, e in particolare l'emicrania, di per sé è un fattore di rischio per complicazioni gestazionali, come ipertensione, preeclampsia e ictus ischemico, e

può comportare un ridotto apporto nutrizionale, disidratazione, privazione del sonno, stress elevato e depressione associata ad esiti negativi sul benessere materno e fetale. Tuttavia, tra i trattamenti raccomandati, l'uso a lungo termine di paracetamolo è stato associato ad esiti sullo sviluppo neurologico, disturbo da deficit di attenzione e iperattività e disturbi ipercinetici nei bambini, e al rischio di asma infantile, mentre i triptani ad un aumento significativo del tasso di aborti spontanei, in assenza di aumento del rischio di malformazioni fetali o prematurità. Nonostante l'elevata prevalenza di cefalea nelle donne in età fertile, quindi candidate al consumo di farmaci durante la gravidanza, mancano ancora evidenze sulla sicurezza delle terapie in gravidanza, così come è scarsa la percezione delle pazienti sui rischi della mancata o inappropriata gestione della cefalea.

Il presente studio retrospettivo trasversale ha lo scopo di valutare i trattamenti farmacologici della cefalea prima e durante la gravidanza, in termini di attitudine delle pazienti al loro uso, alla necessità di informazioni e di percezione dei potenziali rischi sul feto derivanti dal loro utilizzo.

Sono state arruolate donne di almeno 18 anni che tra il 12 luglio 2017 e il 2 settembre 2017, erano ricoverate presso il Reparto Materno-Infantile, dell'Ospedale Universitario di Careggi, per un parto programmato o perché avevano partorito nei 7 giorni precedenti. Alle pazienti che hanno riferito di aver avuto cefalea prima e/o durante la gravidanza è stato chiesto di compilare il questionario di Amundsen, tradotto e adattato in italiano. Il questionario autosomministrato era costituito da sette sezioni principali: informazioni personali, informazioni sulla gravidanza, storia e manifestazione della cefalea, farmaci assunti prima e durante la gravidanza, atteggiamento nei confronti di questi trattamenti e percezione del loro rischio fetale e ricerca di informazioni al riguardo.

La metà (n= 139) delle 271 donne selezionate hanno riferito una storia di cefalea, prima o durante la gravidanza, e il 37% (n= 100) ha firmato il consenso informato e partecipato allo studio. Quasi la metà delle donne intervistate aveva almeno 36 anni (47%), un alto livello di istruzione (60%) e non soffriva di patologie croniche (70%). Il 77% delle donne aveva partorito nei 7 giorni precedenti e il 22% era in procinto del parto (età gestazionale: $37,3 \pm 4,2$ settimane). Il 14% era primipara, il 54% alla seconda e il 21% alla terza gravidanza. Il 10% delle donne ha riferito di aver fumato durante la gravidanza, mentre il 63% ha interrotto.

Il 90% delle donne ha dichiarato di aver avuto il primo episodio di cefalea, in media, all'età di 17,3 anni ($\pm 6,3$): 87 hanno sofferto di attacchi di cefalea nell'anno precedente la gravidanza, con una frequenza mensile di 2 episodi. La cefalea è stata trattata in 76 donne (88%), con FANS (n= 52, 68%), paracetamolo (n= 25, 33%), combinazioni di analgesici (n= 2, 3%) e triptani (n= 2, 3%). La maggior parte delle donne aveva la percezione di gestire in maniera ottimale la propria emicrania. I risultati mostrano importanti cambiamenti nel comportamento e nelle abitudini terapeutiche una volta iniziata la gravidanza. La percentuale di donne in trattamento diminuisce notevolmente durante la gravidanza quando quasi la metà delle donne (45%) non assumeva farmaci sintomatici. La riduzione dell'assunzione della terapia è stata accompagnata anche da un cambiamento nel tipo di classe di farmaci utilizzati. Rispetto all'anno precedente, durante la gravidanza, la percentuale di partecipanti che hanno utilizzato i FANS si è ridotta dal 68% al 5%, mentre quella di coloro che hanno utilizzato il paracetamolo è aumentata dal 33% al 95%. Analgesici e triptani sono stati sospesi in gravidanza.

Dall'analisi dei dati sull'atteggiamento delle pazienti verso l'uso di farmaci sintomatici prima della gravidanza, è emersa la preoccupazione delle pazienti sulla loro sicurezza a lungo termine (38%) e, soprattutto, la volontà di evitare una possibile dipendenza (77%), senza manifestare però alcun dubbio sull'uso dei farmaci (46%). Il 55% delle donne ha la percezione che l'assunzione del farmaco le preservi dal peggioramento della sintomatologia, ma per il 74% la mancata assunzione non influisce sullo stato di malessere e sul peggioramento della qualità della vita. Nonostante ciò, l'attitudine al trattamento è cambiata durante la gravidanza, riflettendo un interesse protettivo nei confronti del bambino come dimostrato dal fatto che il 25% delle pazienti ha interrotto la terapia.

Tuttavia, sia le donne che hanno interrotto l'uso di farmaci sintomatici sia coloro che li hanno utilizzati hanno dimostrato di aver ottenuto informazioni adeguate sulla loro sicurezza durante la gravidanza. Correttamente, l'80% delle donne ha attribuito al paracetamolo un rischio basso e l'11% un rischio intermedio, mentre per quanto riguarda l'uso dell'ibuprofene durante il terzo

trimestre, il 46% ha indicato un rischio elevato e il 20% un rischio intermedio. Le donne hanno mostrato una minore conoscenza sulla sua sicurezza di metoclopramide: tra coloro che hanno espresso un'opinione, il 33% ha attribuito un rischio basso, il 23% un rischio intermedio, mentre il 44% un rischio elevato. Infine, i triptani non solo vengono utilizzati solo marginalmente, ma la maggior parte delle donne intervistate non è in grado di attribuire un rischio al loro uso, corroborando l'ipotesi che questi farmaci rimangano ancora una terapia di nicchia.

Dall'altro lato, le donne hanno mostrato una buona conoscenza degli effetti di alcune abitudini voluttuose durante la gravidanza, attribuendo un rischio elevato per la salute del bambino all'assunzione di alcol durante il primo trimestre (77%) e al fumo durante la gravidanza (85%).

Emergono evidenze interessanti analizzando la necessità di informazioni sui farmaci per la cefalea, con un cambiamento di atteggiamento prima e durante la gravidanza, anche se meno marcato rispetto all'assunzione di farmaci. La percentuale di donne che hanno cercato informazioni durante la gravidanza era leggermente superiore a quella nel periodo precedente (44% vs 36%) e la percentuale di quelle che non le ha cercate prima è diminuita leggermente durante la gravidanza (58% vs. 52%). Le principali fonti di informazione erano i medici e Internet, con una piccola prevalenza di medici durante la gravidanza e Internet prima della gravidanza. Tuttavia, le risposte ottenute dalle diverse fonti consultate (farmacisti, amici, familiari, ostetriche) erano più o meno sovrapponibili.

In conclusione lo stato di gravidanza determina cambiamenti rilevanti nell'approccio alla gestione autonoma della cefalea, spingendo le donne ad informarsi sulla sicurezza dei farmaci e sul rischio fetale.

Conflitto di interesse: Gli autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: farmaci, cefalea, gravidanza, rischio fetale, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Lupi C, et al. Medicines for headache before and during pregnancy: a retrospective cohort study (ATENA study). *Neurological Sciences* <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04702-0>

Vaccino anti HPV e rischio di cancro cervicale invasivo

A cura del Dott. Andrea Ballerini

La vaccinazione contro il papillomavirus umano (HPV) serve a prevenire il cancro cervicale invasivo, prevenendo l'infezione dai principali genotipi oncogeni di HPV.

Nel 2019, 124 paesi e territori avevano implementato programmi per la vaccinazione per HPV a livello nazionale. In Svezia, La vaccinazione per HPV è stata approvata nel 2006 e il vaccino quadrivalente, che copre i genotipi 6, 11, 16 e 18 ha avuto un grosso utilizzo. Precedenti studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia dei vaccini contro HPV hanno dimostrato che questi vaccini proteggono contro l'infezione da HPV, le verruche genitali, e le lesioni cervicali precancerose di alto grado (neoplasia intraepiteliale cervicale di grado 2 o superiore CIN2+ e grado 3 o superiore CIN3+).

Uno studio che ha utilizzato i dati aggregati dei follow-up di due studi randomizzati, controllati ha mostrato l'efficacia della vaccinazione contro l'HPV contro i tumori correlati all'HPV, sebbene il numero di tumori fosse basso e non erano stati valutati esclusivamente i tumori cervicali.

Studi randomizzati e controllati non possono valutare velocemente l'efficacia del vaccino contro il carcinoma cervicale invasivo per il lungo periodo necessario per la progressione dall'infezione da HPV allo sviluppo del carcinoma e per il basso rischio di sviluppare lesioni cervicali dopo la vaccinazione. È stato dunque condotto uno studio nazionale usando i dati del registro dalla Svezia per valutare l'associazione tra vaccinazione per HPV e rischio di sviluppare carcinomi cervicali.

In Svezia, a partire da maggio 2007, la vaccinazione per HPV è stata sovvenzionata per le ragazze dai 13 ai 17 anni di età. Nel 2012, la Svezia ha introdotto un programma di vaccinazione di recupero per le ragazze e donne dai 13 ai 18 anni di età e un programma di vaccinazione per le ragazze dai 10 ai 12 anni di età. Le donne dai 23 ai 64 anni d'età sono invitate a partecipare al programma organizzato di screening del cancro cervicale, che manda inviti ogni 3-7 anni alle donne a seconda della loro età. Questo studio ha utilizzato il registro svedese (dal 2006 al 2017) che includeva una popolazione di ragazze e donne dai 10 ai 30 anni di età che vivevano in Svezia.

Tutte le ragazze e donne idonee sono state seguite fino alla comparsa di uno di questi eventi: diagnosi di carcinoma cervicale invasivo, emigrazione dalla Svezia, morte, scomparsa dal registro, somministrazione di vaccinazione bivalente per HPV, l'aver compiuto 31 anni o fino al 31 dicembre 2017. Questo studio è stato approvato dal comitato etico e non ha richiesto l'utilizzo del consenso informato.

Dal 2006, il vaccino per HPV quadrivalente è stato somministrato secondo un programma di vaccinazione basato su tre dosi. Dal 2015 in poi, si è passati ad un programma a due dosi. I soggetti sono stati considerati vaccinati in caso di ricezione di almeno una dose di vaccino quadrivalente. La data della prima dose è stata considerata come data indice di vaccinazione. I non vaccinati durante il periodo dello studio sono stati considerati come controlli.

Poiché non era disponibile nessuna vaccinazione per HPV prima del 2006, il design dello studio ha assicurato che il confronto fosse tra le persone che hanno ricevuto il vaccino per la prima volta e quelli che non erano mai stati vaccinati.

Lo studio ha incluso nella valutazione 1.672.983 ragazze e donne dai 10 ai 30 anni di età, 527.871 delle quali hanno ricevuto almeno una dose di vaccino HPV durante il periodo di studio. Tra tutti i soggetti vaccinati inclusi nello studio, 438.939 (83,2%) sono stati vaccinati prima dei 17 anni. Il cancro cervicale è stato diagnosticato in 19 donne che avevano ricevuto il vaccino quadrivalente e in 538 donne non vaccinate. L'incidenza cumulativa del cancro cervicale è aumentata rapidamente a 23 anni di età tra entrambi i gruppi.

L'incidenza cumulativa tra i non vaccinati aumentava a 94 casi per 100.000 persone entro i 30 anni di età, mentre l'incidenza cumulativa tra le donne vaccinate era di 47 casi per 100.000 persone. Tra le donne con vaccinazione all'età di 17-30 anni, l'incidenza cumulata è stata di 54 casi per 100.000 persone. Tra le donne vaccinate prima dei 17 anni, l'incidenza cumulativa è stata di 4 casi su 100.000 persone.

Dopo aggiustamento per l'età al follow-up, il rapporto tra i tassi di incidenza tra le donne vaccinate e non vaccinate era 0,51 (intervallo di confidenza al 95% [IC], da 0,32 a 0,82). Dopo ulteriori aggiustamenti per l'anno solare e caratteristiche residenziali e parentali, il rapporto del tasso di incidenza era 0,37 (IC 95%, 0,21 a 0,57). Stratificando per età di vaccinazione, il tasso di incidenza per il cancro cervicale tra le donne vaccinate prima dell'età di 17 anni e le donne che erano state vaccinate di età compresa tra 17 e 30 anni era 0,12 (95% IC, da 0,00 a 0,34) e 0,47 (95% IC, da 0,27 a 0,75), rispettivamente.

Non sono state riscontrate differenze significative nella riduzione del rischio di cancro cervicale in base alle coorte di nascita.

In questo studio nazionale condotto in Svezia su ragazze e giovani donne dai 10 ai 30 anni vaccinate per HPV attraverso programmi di vaccinazione, è stato osservato che la vaccinazione era associata ad un rischio sostanzialmente ridotto di cancro cervicale invasivo.

Lo studio presenta alcune limitazioni. Una piccola proporzione delle donne vaccinate è stata classificata erroneamente nell'analisi effettuata come non vaccinata. Le donne vaccinate per l'HPV avrebbero potuto essere generalmente più sane delle donne non vaccinate con un possibile bias di selezione nelle coorti. Fattori legati allo stile di vita e fattori di salute delle donne (abitudine al fumo, attività sessuale, uso contraccettivi orali e obesità) non possono essere esclusi come possibili variabili di confondimento essendo questi fattori noti per essere associati a rischio di cancro cervicale. Tuttavia, sono fattori indipendenti con l'assunzione del vaccino contro HPV. Inoltre, un più alto tasso di screening per il cancro cervicale tra le donne vaccinate contro l'HPV dovrebbe aumentare la probabilità che venga diagnosticato un carcinoma cervicale asintomatico e questo potrebbe potenzialmente risultare in una sottostima

della riduzione del rischio. Perché il rischio di CIN2+ tra le donne vaccinate è sostanzialmente inferiore a quella delle donne non vaccinate, è improbabile che i tassi differenziali di lesioni maligne siano dovuti al trattamento precoce. A causa del numero limitato di casi di cancro cervicale osservato tra le donne vaccinate, non si è potuto stimare in modo affidabile l'associazione tra vaccinazione e rischio di cancro cervicale in base al numero delle dosi di vaccino.

Parole chiave:

HPV, vaccino, cancro cervicale, prevenzione.

Conflitto di interessi:

Gli autori hanno dichiarato i loro potenziali conflitti di interessi e sono consultabili direttamente insieme al testo dell'articolo su NEJM.org.

Riferimenti bibliografici:

Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D., Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D., Karin Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D., Pär Sparén, Ph.D.

HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer
N Engl J Med 2020;383:1340-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338

Tracciabilità dell'acquisto degli antibiotici usati in età pediatrica in Italia: risultati di un'analisi dei dati di utilizzazione nazionali nella real world

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Una meta-analisi di studi di farmacoutilizzazione, condotta in età pediatrica in diversi paesi del mondo, ha mostrato che circa il 60% dei bambini è esposto ogni anno a farmaci, di cui la maggior parte antibiotici (33%). Sebbene l'uso inappropriato di antibiotici sia un problema ampiamente riconosciuto, l'uso non necessario degli stessi, specialmente nelle infezioni virali, persiste ancora oggi. L'uso inappropriato di antibiotici nei bambini è una questione di grande interesse per la salute pubblica a causa del crescente fenomeno della resistenza agli antibiotici, oltre al fatto di causare prevenibili reazioni avverse e costi evitabili. Tutti questi problemi evidenziano la necessità di un monitoraggio sistematico del consumo di antibiotici.

Un rapporto nazionale sull'utilizzo degli antibiotici in Italia ha mostrato che il 17% di tutti gli acquisti di antibiotici nella popolazione generale avviene al di fuori dei percorsi di dispensazione dei farmaci tramite il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), cioè è acquistato individualmente. Questa modalità di acquisto dei farmaci è doppia nel Nord Italia rispetto al Sud Italia (24% contro 12%). Tuttavia, non vi sono informazioni sugli antibiotici usati specificamente nei bambini. Ciò costituisce un importante divario di conoscenze sulle tendenze di utilizzo dei farmaci in Italia nei bambini.

Gli studi di farmacoepidemiologia, condotti utilizzando le banche dati farmaceutiche, sfruttano i dati relativi ai farmaci acquistati tramite il SSN. I dati della farmaceutica sono molto utili per studiare l'utilizzo dei farmaci rispetto alle cartelle cliniche elettroniche, poiché rappresentano la conferma dell'effettiva esposizione al farmaco. Infatti, una prescrizione potrebbe non essere mai evasa in farmacia dal paziente. Tuttavia, i dati della farmaceutica fotografano solo la distribuzione dei farmaci in base alla presenza di una prescrizione del SSN. L'incapacità di catturare i dati relativi ai farmaci acquistati individualmente dai cittadini è stata spesso citata come un limite di tali studi, ma la sottostima non è mai stata quantificata.

Lo scopo del presente studio è stato quello di descrivere l'acquisto di una serie di antibiotici, utilizzati esclusivamente in ambito pediatrico in Italia, identificando la percentuale di farmaci che non vengono rilevati dalle banche dati farmaceutiche ed esaminando le implicazioni di tali risultati in termini di salute pubblica e di politica farmaceutica.

Lo studio ha avuto luogo in ambito comunitario, dove l'assistenza primaria pediatrica è fornita dal pediatra di famiglia (FP) all'interno del SSN per tutti i bambini fino a 14 anni di età e successivamente dal medico di base (GP). La maggior parte delle prescrizioni per i bambini

dovrebbe, pertanto, essere rilasciata dai pediatri del SSN, mediante prescrizione SSN. Anche i farmaci prescritti privatamente da altri medici specialisti sarebbero coperti dal SSN, a condizione che venga emessa una prescrizione del SSN. Tuttavia, gli specialisti possono anche rilasciare privatamente prescrizioni non coperte dal SSN, cioè prescrizioni che non danno diritto ai pazienti al rimborso.

In Italia, tutti gli antibiotici per somministrazione sistemica utilizzati per cure primarie sono coperti dal SSN, sia direttamente al momento dell'acquisto o successivamente all'acquisto mediante rimborso. Il paziente è tenuto a partecipare al pagamento di parte del prezzo del farmaco, a meno che non sia esente per basso reddito o perché ha diagnosi di malattia cronica. Oltre al co-pagamento, è richiesto ai pazienti il pagamento della differenza tra un farmaco generico e uno non generico, se scelgono di acquistare quest'ultimo. In pratica, tutti gli antibiotici per uso sistemico in Italia dovrebbero essere coperti dal SSN se acquistati mediante prescrizione e poi rimborsati su richiesta, in linea con la politica nazionale di distribuzione degli antibiotici.

Gli acquisti effettuati con una prescrizione del SSN e monitorati mediante i dati farmaceutici hanno, pertanto, permesso di verificare che gli antibiotici sono acquistati all'interno di un percorso di prescrizione approvato e regolamentato a livello nazionale con un alto grado di trasparenza e tracciabilità. Tutti gli altri tipi di acquisti degli antibiotici sono stati considerati effettuati in un percorso di prescrizione non identificabile e non possono essere monitorati, con caratteristiche di trasparenza e tracciabilità molto limitate.

Per tale studio sono stati utilizzati i dati di vendita delle farmacie, rappresentativi a livello nazionale mediante Farma360, una banca dati di proprietà di una società commerciale, IQVIA, estratti dal 2015 al 2017, utilizzando IMS Dataview 7.0. Questa banca dati contiene informazioni aggregate sul numero di confezioni di farmaci vendute e acquistate da un campione di farmacie comunitarie di quattro macro-aree italiane che coprono tutte le regioni italiane. Questo campione comprende un minimo di 5 e un massimo di 10 farmacie comunitarie in ciascuna regione. I dati raccolti consentono di distinguere tra i farmaci che non sono venduti secondo le procedure del SSN (ovvero possono o non essere acquistati con prescrizione, ma non sono rimborsati dal SSN) da quelli che lo sono (cioè acquistati mediante una prescrizione del SSN con successivo rimborso). I dati sui farmaci in IMS sono codificati utilizzando il codice di classificazione chimica-terapeutica-anatomica (ATC) e da un codice nazionale sui farmaci (*National Drug Code*, NDC), quale il codice di autorizzazione all'immissione in commercio. L'NDC è specifico per contenuto, formulazione, via di somministrazione e produttore. Le informazioni sulla dispensazione permettono di risalire all'area geografica in cui il farmaco è stato acquistato. Questa banca dati non contiene informazioni a livello di paziente o aggregate sull'età, il sesso e la storia medica del paziente. La distribuzione per età e sesso dei bambini fino a 14 anni è stata estratta in tutti i bacini di utenza fino al 2019.

I medicinali destinati esclusivamente ad uso pediatrico disponibili sul mercato tra il 2015 e il 2017 sono stati individuati sistematicamente da un farmacologo clinico specializzato in farmacologia pediatrica. In primo luogo, i cinque antibiotici più comunemente utilizzati nella popolazione pediatrica italiana sono stati identificati dal Rapporto Nazionale sul consumo dei farmaci (OsMed, 2015): amoxicillina, combinazione di amoxicillina e acido clavulanico (co-amoxiclav), cefixima, azitromicina e claritromicina. In secondo luogo, i codici NDC di tutti i medicinali commercializzati in Italia corrispondenti a questi cinque antibiotici sono stati identificati utilizzando un database nazionale dei medicinali (Farmadati). Sono stati identificati un totale di 288 NDC riferiti agli antibiotici selezionati. In terzo luogo, tra i 288 NDC, sono stati identificati medicinali destinati specificamente ai bambini in base alle loro formulazioni (es. sciroppi, soluzioni/polveri per la ricostituzione, compresse masticabili, supposte, ecc.) e contenuto (cioè, la quantità di principio attivo per confezione). Dopo questa fase di selezione, sono stati identificati 66 NDC specifici per medicinali con formulazioni pediatriche. I prezzi per questi medicinali fissati annualmente dal SSN sono stati recuperati separatamente dal sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per tenere conto di potenziali variazioni di prezzo.

Tutte le analisi statistiche sono state condotte considerando esclusivamente medicinali con formulazioni pediatriche. La percentuale di unità di medicinale acquistate attraverso le procedure del SSN e la percentuale di unità di medicinale che non sono state acquistate in questo modo sono state stimate per i 66 medicinali con formulazione pediatrica utilizzando i dati 2015, 2016 e 2017 a livello nazionale. I risultati sono stati raggruppati per ATC di quinto

livello. La distribuzione degli acquisti secondo SSN e non è stata poi stratificata per quattro macro-aree: Nord-est, Nord-ovest, Centro e Sud. La proporzione di antibiotici acquistati al di fuori dei percorsi SSN (ovvero il numero di acquisti di antibiotici senza rimborso del SSN diviso per tutti gli acquisti di antibiotici) è stata descritta utilizzando i *box plot*. La presenza di una differenza statistica tra la percentuale media annua di acquisto di antibiotici senza prescrizione e tra il numero totale di antibiotici acquistati con e senza prescrizione è stata testata utilizzando il test *Friedman rank sum*. Inoltre, per quantificare statisticamente la forza (e la direzione) della relazione tra l'acquisto di uno qualsiasi dei cinque antibiotici in studio al di fuori delle procedure SSN e i costi, sono stati stimati i coefficienti di correlazione per ranghi di *Spearman*.

I dati di tale studio mostrano che non vi è alcuna differenza nella distribuzione per sesso ed età tra le aree del nord-est/nord-ovest al Sud Italia, mentre vi è una forte variazione del reddito familiare medio in termini decrescenti passando dal Nord-est/Nord-ovest al Sud Italia e livelli di istruzione decrescenti dal Nord-est/Nord-ovest al Sud Italia per le persone dai 15 anni in su. Complessivamente sono stati selezionati 66 medicinali corrispondenti ai 5 antibiotici più comunemente utilizzati. In media, il 27% dei 5 antibiotici è stato acquistato al di fuori delle procedure SSN dal 2015 al 2017. Vi è stato un modesto aumento nell'acquisto di antibiotici al di fuori del SSN, dal 24% nel 2015 al 29% nel 2017. Vi erano, inoltre, notevoli differenze nell'andamento per i singoli principi attivi. Il farmaco antibiotico più comunemente acquistato dai pazienti era l'amoxicillina (circa il 40% nei 3 anni di studio), seguito da co-amoxiclav, azitromicina, cefixima e claritromicina (circa il 20% dal 2015-2017). Queste tendenze sono rimaste costanti durante il periodo in studio.

Stratificando i risultati per area geografica, è stato spesso osservato un andamento temporale e geografico nell'acquisto degli antibiotici nei bambini al di fuori del percorso SSN (mediana e IQR). Amoxicillina è stato il farmaco più comunemente acquistato al di fuori delle procedure SSN durante il periodo in studio. Questo era più marcato nel sud Italia, dove quasi due terzi di tale farmaco sono stati acquistati al di fuori del SSN dal 2015 (58,7%; IQR: 55,2-63,6%) al 2017 (61,9%; IQR: 60,1-63,3%). Il maggiore aumento nel tempo dell'acquisto privato di amoxicillina è stato osservato nell'Italia centrale, dove è passato dal 34,6% (IQR: 31,8-51,9%) nel 2015 al 49,3% (IQR: 41,0-54,2%) nel 2017 ($p=0,011$). I farmaci contenenti azitromicina erano tra i farmaci meno comunemente acquistati al di fuori del SSN, variando dal 17,65% (IQR: 12,9-19,0%) al 23,5% (IQR: 20,8-33,2%) rispettivamente dal nord-est e Sud Italia nel 2017. L'andamento generale per tutti e cinque gli antibiotici ha suggerito che vi era una tendenza leggermente maggiore ad acquistare questi farmaci al di fuori del SSN nel Sud Italia rispetto al Nord. Ad esempio, nel 2017, il 21,2% (IQR: 14,9-34,8%) e il 21,2% (IQR: 15,7-29,4%) degli antibiotici sono stati acquistati al di fuori del SSN rispettivamente nell'Italia nord-orientale e nord-occidentale, mentre il 26,4% (IQR: 20,3-38,4%) e il 27,3% (IQR: 20,4-44,6%) lo ha fatto rispettivamente nell'Italia centrale e meridionale.

La relazione tra il prezzo e l'acquisto dell'antibiotico al di fuori del SSN era marcatamente non lineare (a forma di U) nell'Italia centrale ed era quasi lineare per le altre aree geografiche. Tutte le relazioni osservate tra l'acquisto di antibiotici al di fuori del SSN suggeriscono che più bassi sono i prezzi, maggiore è la percentuale di acquisto al di fuori del SSN. Le tendenze più forti sono state osservate nel Sud Italia, dove ogni anno è stata osservata una correlazione negativa statisticamente significativa ($<0,0001$). Inoltre, la forza di questa correlazione è aumentata negli anni nel sud Italia, come mostrato dal coefficiente di *Spearman* di $-0,58$ nel 2015 a $-0,72$ nel 2017. Le correlazioni più deboli sono state osservate nell'Italia nord-occidentale, dove il coefficiente di *Spearman* era $-0,23$ nel 2017, suggerendo che la relazione tra il prezzo e l'acquisto degli antibiotici al di fuori del SSN è stato meno forte in quest'area.

Lo studio in questione è stato il primo a descrivere l'acquisto di antibiotici in età pediatrica in Italia attraverso un percorso regolamentato e, quindi, tracciabile e trasparente. E' stato stimato che a livello nazionale, circa un terzo degli antibiotici per bambini è stato acquistato al di fuori delle procedure del SSN e questa percentuale è aumentata modestamente dal 2015 al 2017. Questo risultato è di rilevanza per tutti gli studi farmacoepidemiologici, condotti utilizzando anche dati italiane, poiché suggerisce che tali studi potrebbero sottostimare l'uso di antibiotici almeno del 30%. Per specifici antibiotici in alcune aree geografiche, ad esempio l'amoxicillina nell'Italia meridionale, può raggiungere il 60%. Sebbene l'entità della sottostima possa variare a seconda della classe di farmaci e della

popolazione in oggetto, questa è la prima volta che il problema viene quantificato; studi precedenti alludono solo ad esso, suggerendo addirittura che probabilmente sia minimo.

Secondo gli autori, il presente studio ha diversi punti di forza. Tale studio è stato, infatti, il primo a confrontare longitudinalmente i percorsi di acquisto degli antibiotici (via SSN e non) nei pazienti pediatrici, sia a livello nazionale sia in aree geografiche specifiche. La fonte di dati utilizzata per fare ciò (Farma360) è una delle poche che contiene informazioni sugli acquisti di prescrizione via non SSN. Una banca dati simile è stata utilizzata per descrivere il consumo globale di antibiotici, dimostrando che le banche dati di acquisto dei farmaci sono utili e affidabili. Tale analisi è stata, inoltre, importante per dimostrare che il basso costo non è sempre il motore principale per l'acquisto di antibiotici al di fuori di procedure che offrono poi un rimborso. Questo studio presenta anche dei limiti. Innanzitutto, si hanno poche informazioni sull'acquisto degli antibiotici al di fuori delle procedure del SSN: non è possibile sapere se l'acquisto è stato effettuato con o senza prescrizione medica rilasciata privatamente. Non si può dare per scontato che tali acquisti siano senza prescrizione e non è stato possibile approfondire la questione. Inoltre, non vi erano informazioni sull'indicazione di utilizzo degli antibiotici selezionati, anche se la valutazione dell'appropriatezza d'uso degli antibiotici sulla base delle indicazioni sarebbe andata oltre lo scopo di questo studio, che si limitava a descrivere gli acquisti degli antibiotici per uso pediatrico in termini di trasparenza e tracciabilità. Infine, non vi erano informazioni a livello di paziente e, quindi, non è stato possibile descrivere la popolazione che ha acquistato i farmaci in studio.

Parole chiave: antibiotici, età pediatrica, tracciabilità, dati di utilizzazione, real world

Conflitto di interesse: Solo un autore ha dichiarato di aver ricevuto compensi e finanziamenti da alcune aziende, non correlate al presente studio. Gli altri autori non hanno dichiarato alcun conflitto di interesse.

Riferimento bibliografico:

Sultana J, Trifirò G, Ientile V, Fontana A, Rossi F, Capuano A, Ferrajolo C. Traceability of Pediatric Antibiotic Purchasing Pathways in Italy: A Nationwide Real-World Drug Utilization Analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11:1232.

Tisagenlecleucel nei bambini e giovani adulti: ricerca traslazionale inversa con l'utilizzo dei dati di sicurezza "real-word"

A cura della Dott.ssa Giulia Valdiserra e Del dott. Marco Tuccori

Tisagenlecleucel ha rivoluzionato l'approccio farmacologico nella leucemia linfoblastica acuta a cellule B (B-ALL) recidivante o refrattaria (r/r) nei pazienti pediatrici. È stata la prima terapia genica ad essere approvata dall'FDA nel 2017 per la B-ALL nei bambini e nel 2018 è stata approvata per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B r/r (DLBCL). Successivamente è stata autorizzata, con le stesse indicazioni d'uso, in Europa. Tisagenlecleucel appartiene alla seconda generazione delle CAR-T; dal 2010 sono iniziati i primi studi clinici su gli adulti e a seguire nel 2013 sui bambini e giovani adulti. La fattibilità e l'efficacia delle cellule CAR-T anti-CD19 è stata dimostrata con lo studio ENSIGN, studio multicentrico di fase II (NCT02228096) che ha arruolato bambini e giovani adulti con B-ALL r/r, mostrando un alto tasso di remissione globale (ORR) con remissioni durevoli. Tuttavia, è con lo studio ELIANA (NCT02435849) che tisagenlecleucel ha visto l'approvazione per la B-ALL r/r nei pazienti con un'età fino ai 25 anni. Lo stesso studio ha evidenziato reazioni avverse non ematologiche come neutropenia febbrile, mal di testa, febbre e sindrome da rilascio di citochine (CRS); il 40% della popolazione arruolata ha sviluppato neuro-tossicità. L'approvazione di questa terapia ha tenuto conto dei risultati di piccoli studi e di follow-up a breve termine; infatti molte altre complicanze come ipogammaglobulinemia, rischio di tumori secondari, citopenia prolungata e malattie autoimmuni e neurologiche devono essere caratterizzate ulteriormente. In questo scenario, è essenziale il monitoraggio delle reazioni avverse al farmaco nella fase post-marketing, nel contesto del mondo reale, al fine di confermare/rifiutare i dati clinici di pre-approvazione.

Lo scopo di questo studio era una valutazione post-marketing sulla sicurezza di tisagenlecleucel con focus sulla popolazione pediatrica, attraverso l'analisi del database EudraVigilance (EV).

Sono state recuperate dal database di EudraVigilance tutte le schede di segnalazione di reazione avversa spontanee segnalate da operatori sanitari e non ad un'autorità nazionale competente europea o ai titolari di AIC (autorizzazione all'immissione in commercio) dal 1 gennaio 2017 al 25 marzo 2020. Da queste schede sono state estratte quelle associate a tisagenlecleucel e popolazione pediatrica (età compresa da 0 a 17 anni). Per un'analisi descrittiva più completa sono state acquisite altre informazioni come il sesso e l'età, il tipo di segnalatore, area di provenienza della segnalazione (europea o non-europea), reazioni avverse (ADR) codificate e altri farmaci sospetti e concomitanti. Le reazioni avverse sono state codificate secondo la terminologia MedDRA, basando l'analisi sui preferred terms (PT) e le corrispondenti SOC (System Organ Class). Tutte le schede dovevano contenere almeno una reazione potenzialmente suggestiva della risposta al farmaco (PT "aplasia delle cellule B") o del fallimento terapeutico (esempio PT "leucemia linfatica acuta recidivante", "leucemia linfatica acuta refrattaria", "progressione di malattia", "progressione di neoplasia maligna" o "progressione di neoplasia") sia in associazione con "terapia non rispondente", "fallimento terapeutico" o "farmaco inefficace" che non.

Sono state raccolte 364 schede di segnalazione tra il 2017 e il 2020 nel database di EV associate a tisagenlecleucel, 117 delle quali (32.7%) coinvolgevano pazienti pediatrici. Escluse 14 schede per mancanza di informazioni sul sesso/età, il 55.3% riguardavano maschi con un'età media di 9 anni; inoltre la maggior parte delle schede totali provenivano da un'area non europea ed erano segnalate da operatori sanitari (76.9% e 92.3% rispettivamente). La maggior parte delle reazioni avverse (ADR) erano gravi (91.9%) e il 34.6% causavano o prolungavano l'ospedalizzazione a seconda della gravità della malattia. La CRS era la tossicità maggiormente correlata a tisagenlecleucel (96.4%); i segni clinici erano febbre, ipotensione, ipossia e tachicardia, ma anche disordini renali, epatici e cardiaci. Solo in un caso la CRS ha contribuito, con altre reazioni avverse, alla morte di un paziente. Per la SOC "Disordini generali" il PT più codificato è stato "piressia" (60.8%) che corrisponde anche al primo segno della CRS. Mentre per la SOC "Esami diagnostici", "ferritina sierica aumentata" (7%), "proteina c-reattiva aumentata" (6%) e "d-dimero della fibrina aumentato" (4%) sono stati i PT più codificati. Per la SOC "Disordini del sistema nervoso" la neuro-tossicità è stata l'ADR prevalente (25.4%) seguita dal mal di testa (8%); per neuro-tossicità si intende la sindrome da neuro-tossicità associata alle cellule effettrici della risposta immune (ICANS). In riferimento alla popolazione pediatrica, come riportato dallo studio clinico ELIANA, la neuro-tossicità è stata osservata nel 40% della popolazione in studio e a tal proposito la nostra ricerca ha evidenziato che neuro-tossicità come ADR è stata riportata in 18/117 segnalazioni mentre neuro-tossicità con CRS è stata riportata in 13/18 casi a dimostrazione che l'insorgenza della ICANS non è strettamente correlata alla CRS. Per ultimo ma non meno importante, l'aplasia delle cellule B che risulta in ipogammaglobulinemia è la reazione tardiva più comune delle terapie CAR-T. Paradossalmente l'aplasia delle cellule B più che una reazione avversa è da considerarsi come un marcatore farmacodinamico della persistenza funzionale della terapia cellulare CAR-T, considerando che la sua scomparsa è associata a un rischio aumentato di ricaduta. Nell'aggiornamento dell'RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) del 1 aprile 2020, l'aplasia delle cellule-B è stata riportata come reazione avversa "non comune".

La nostra ricerca non solo riflette l'uso del farmaco e i vari eventi nella vita reale, ma include dei modelli di uso del farmaco che non possono essere studiati con gli studi clinici per motivi etici. Inoltre EV è uno dei database più ricco di segnalazioni spontanee. Tuttavia le segnalazioni spontanee sono sottostimate, soprattutto per i pazienti pediatrici e il numero dei report varia in base all'attitudine degli operatori sanitari alla segnalazione. Talvolta i termini MedDRA codificati non sempre corrispondono a quelli riportati nell'RCP o in letteratura; per questo i segni e sintomi sono stati classificati in base all'esperienza clinica. Inoltre non è stato possibile raccogliere informazioni aggiuntive come la gravità della malattia, il nesso di causalità, la narrativa dell'ADR o i follow-up.

Alle luce delle ricerche fatte questo è il primo report post-marketing sul profilo di sicurezza di

tisagenlecleucel basato sulle segnalazioni spontanee di reazioni avverse ai farmaci. La nostra analisi è una panoramica delle reazioni avverse nei pazienti pediatrici e adolescenti trattati con tisagenlecleucel, che rappresenta un ponte tra i dati pre-marketing e la pratica clinica. Nonostante in questi quattro anni di post-marketing il profilo di sicurezza di tisagenlecleucel sia stato confermato dovranno essere effettuati ulteriori approfondimenti nel tempo per valutazioni sulla sicurezza a lungo termine.

Parole chiave: leucemia, pediatria, terapia cellulare CAR-T, monitoraggio di sicurezza, ricerca medica traslazionale.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse.

Riferimento bibliografico: Concetta Rafaniello, Carmen Ferrajolo, Mario Gaio, Alessia Zinzi, Cristina Scavone, Maria Giuseppa Sullo, Francesco Rossi, Liberato Berrino, Annalisa Capuano. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults: Reverse Translational Research by Using Real-World Safety Data. Pharmaceuticals 2020; DOI: 10.3390/ph13090258.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott.ssa Giulia Valdiserra (Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute,

il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. **IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.** SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.