



Vigilance-News

Edizione 31 – Novembre 2023

Abbonarsi alla newsletter

Abbonatevi a Swissmedic Vigilance-News e registratevi alla newsletter Sicurezza dei medicinali!

Riceverete costantemente per e-mail nuove informazioni in materia di farmacovigilanza (Health-care Professional Communication) e controllo del mercato (richiami di lotti, Out-of-Stock):

www.swissmedic.ch/newsletter-it

Conoscete il magazine «Visible» di Swissmedic?

«Visible» viene pubblicato due volte all'anno e affronta temi relativi alle molteplici attività di Swissmedic. Abbonatevi ora gratuitamente!

<https://www.swissmedic.ch/chi-siamo-pubblicazioni-visible>



Scansionate il codice QR e connettetevi con Swissmedic sui social media!

Impressum

Team di redazione

Thomas Stammschulte, Eva Eyal, Tugce Akyüz, Helena Bill

Autori di Swissmedic

Tugce Akyüz, Eva Eyal,
Ioanna Istampoulouoglou, Cedric R. Müntener,
Irene Scholz, Thomas Stammschulte, Valeriu Toma

Autori di Centri regionali di farmacovigilanza (CRFV)

CRFV di Ginevra: Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini,
Maja Ratajczak-Enselme, Caroline Samer

CRFV di Losanna: Kim Dao, Leonore Diezi,
François Girardin, David Haefliger, Ursula Winterfeld

CRFV del Ticino: Carlo W. Cereda, Alessandro Ceschi,
Roberta Noseda

CRPV di Zurigo: Jérôme Bonzon, Cynthia J. Huppermans,
Jasmin Maier, Camilla Massoudi

Altri autori

Ospedale universitario (Inselspital), Berna:

Sarah Banholzer, Manuel Haschke

Ospedale universitario di Losanna (CHUV):

Roger Hullin

Layout e composizione

Swissmedic, divisione Comunicazione

Ringraziamo tutti i colleghi e le colleghe che hanno contribuito alla creazione di questa edizione di Swissmedic Vigilance-News, in particolare anche Sylvie Aubert e Irene Scholz per l'assistenza nelle traduzioni.

In questa edizione

5 Editoriale

6 Sicurezza dei medicinali e case reports

- 6 Esiti della gravidanza dopo esposizione ad agonisti del GLP-1 nella prima fase della gravidanza
- 8 Pancreatite da medicinali: valutazione delle notifiche di EI e revisione della letteratura
- 14 Differenze legate al sesso negli esiti della trombolisi endovenosa in pazienti colpiti da ictus ischemico acuto in trattamento con antiaggreganti piastrinici prima del ricovero
- 19 Febuxostat e azatioprina: una rara interazione con conseguenze gravi
- 23 Vaccini anti-COVID-19: il criterio di serietà «importante dal punto di vista medico» è applicato correttamente nelle notifiche? Ci sono differenze tra le notifiche degli operatori sanitari e quelle dei pazienti?
- 29 Sindrome di Kounis: un effetto indesiderato meno noto

33 Regulatory

- 33 L'effetto di mascheramento in farmacovigilanza: una sfida nel rilevamento del segnale nel corso dell'introduzione sul mercato del vaccino anti-COVID-19
- 35 Informazioni per privati, operatori sanitari e industria farmaceutica sulle notifiche di effetti indesiderati e sulla competenza delle autorità in base al prodotto sospetto
- 37 Sicurezza dei medicinali: adattati i requisiti di Swissmedic per la valutazione medica dei rapporti sui casi individuali
- 38 Aggiornamento della guida complementare *RMP ICH E2E Informazioni Presentazione HAM*

In questa edizione

39 Retrospettiva statistica 2022

- 39 Farmacovigilanza: medicinali per uso umano
- 40 Vaccinovigilanza
- 46 Vigilanza dei medicinali per uso veterinario

47 Informazioni sul sito web di Swissmedic

- 47 Farmacovigilanza al centro dell'attenzione
- 48 Healthcare Professional Communication
- 49 Comunicazioni di carattere generale

Contatto

Si prega di inviare suggerimenti e feedback su questo numero di Swissmedic Vigilance-News a:
news.vigilance@swissmedic.ch.

Editoriale

Cara lettrice, caro lettore,

di recente è stato pubblicato sulla rivista internazionale Drug Safety Journal un [rapporto](#) sulle ospedalizzazioni in Svizzera dovute agli effetti indesiderati dei medicinali (*Hospitalisations Related to Adverse Drug Reactions in Switzerland in 2012–2019: Characteristics, In-Hospital Mortality, and Spontaneous Reporting Rate*). In questa pubblicazione è stato dimostrato quanto sia importante per la farmacovigilanza la notifica spontanea da parte di operatori sanitari, ma anche la valutazione analitica sistematica dei relativi dati. Nel sistema di farmacovigilanza vengono utilizzati diversi metodi per identificare e valutare i potenziali rischi.

In uno studio di coorte osservazionale e prospettico è stata valutata l'ipotesi che durante la gravidanza si verificano problemi dovuti all'uso di agonisti del GLP-1 nel primo trimestre. I primi risultati sono discussi nell'articolo «Esiti della gravidanza dopo esposizione ad agonisti del GLP-1 nella prima fase della gravidanza». «Differenze legate al sesso negli esiti della trombolisi endovenosa in pazienti colpiti da ictus ischemico acuto in trattamento con antiaggreganti piastrinici prima del ricovero» sono oggetto di un altro studio di coorte condotto dal CRFV del Ticino.

Per il rischio di «pancreatite da medicinali» sono state esaminate le notifiche di effetti indesiderati dei medicinali (EI) registrate nel CRFV di Ginevra per verificarne la causalità, tenendo conto della letteratura sull'argomento. Un articolo di questa edizione si occupa della rara «sindrome di Kounis», un EI caratterizzato dalla comparsa di una sindrome coronarica acuta accompagnata da una reazione allergica.

I rapporti sui casi notificati contribuiscono a una migliore comprensione dei medicinali e dei loro effetti collaterali. È stata riportata una rara interazione tra il febuxostat e l'azatioprina, con conseguente pancitopenia.

Nella farmacovigilanza svolge un ruolo importante non solo la registrazione degli EI verificatisi e dei

rispettivi principi attivi o medicinali, ma anche la successiva valutazione scientifica della frequenza e della causalità dei rischi segnalati. In questo numero troverete articoli che possono essere utili nella valutazione del rischio, p. es. sul corretto utilizzo del termine «medically important» (importante dal punto di vista medico) nelle notifiche di AEFI (*adverse events after immunization*) sui vaccini anti-COVID-19. I «masking effects», effetti di mascheramento dovuti alle numerose notifiche di AEFI pervenute in merito ai vaccini anti-COVID-19, costituiscono nella farmacovigilanza un problema che viene affrontato in un altro articolo.

La qualità delle notifiche nell'industria farmaceutica deve essere migliorata in conformità con i «requisiti posti da Swissmedic per la valutazione medica dei rapporti di singoli casi clinici». Anche il contributo «Notifiche di effetti indesiderati e competenza delle autorità in base al prodotto sospetto» ha lo scopo di facilitare la notifica di EI, p. es. di prodotti contenenti cannabidiolo.

Per una panoramica generale degli effetti indesiderati notificati per i medicinali per uso umano e i vaccini si può consultare la rispettiva statistica annuale 2022.

Swissmedic continua a invitare a presentare notifiche di EI e AEFI. Tutte le informazioni sull'inserimento delle notifiche sono disponibili sul sito www.swissmedic.ch.

Auguriamo a tutti voi, lettrici e lettori, una appassionante disamina degli articoli e ogni bene per il prossimo inverno.

Eva Eyal

Farmacista e redattrice di Swissmedic
Vigilance-News

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic,
Berna, Svizzera

Sicurezza dei medicinali e case reports

Esiti della gravidanza dopo esposizione ad agonisti del GLP-1 nella prima fase della gravidanza

Ursula Winterfeld, Kim Dao, David Haefliger, Leonore Diezi, François Girardin

Swiss Teratogen Information Service (STIS), Centro regionale di farmacovigilanza, Dipartimento di farmacologia clinica, Ospedale universitario di Losanna (CHUV), Svizzera

Introduzione

Gli agonisti del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1), tra cui dulaglutide, exenatide, semaglutide, liraglutide, albiglutide e beinaglutide, sono ampiamente utilizzati per la gestione del diabete mellito di tipo 2. Oltre al loro uso per migliorare il controllo della glicemia, alcuni agonisti del GLP-1 sono impiegati anche per facilitare la riduzione di peso negli individui in sovrappeso.

Questi medicinali sono prescritti comunemente anche a donne in età fertile. In uno studio svizzero condotto su una banca dati amministrativa delle richieste di rimborso, gli agonisti del recettore del GLP-1 rappresentavano il 20 % circa dei medicinali ipoglicemizzanti prescritti nelle gravidanze in cui sono stati somministrati medicinali anti-diabetici per il diabete mellito pregestazionale (1). Dato che molte gravidanze non sono pianificate, c'è stato un numero crescente di esposizioni impreviste a questi medicinali durante le prime fasi della gravidanza. Di conseguenza, il Servizio svizzero di informazione teratologica (*Swiss Teratogen Information Service*, STIS) e altri servizi di informazione teratologica (*Teratology Information Services*, TIS) in tutto il mondo stanno osservando un numero crescente di richieste di informazioni riguardanti i potenziali rischi associati a questi medicinali nella fase iniziale della gravidanza. Allo stato attuale, fornire una guida a queste pazienti e ai loro medici risulta difficoltoso a causa della limitata disponibilità di dati. Per quanto riguarda la liraglutide, è stato documentato un solo caso di esposizione durante il primo trimestre di gravidanza, con esito favorevole dal punto di vista del neonato (2). Inoltre, in un registro delle gravidanze per l'exenatide sono riportati sette casi di esposizione durante la gravidanza, sebbene non siano ancora disponibili informazioni di *follow-up* complete (3).

Gli agonisti del GLP-1 sono caratterizzati da un grande peso molecolare, che va da 3700 Da (liraglutide) fino a 63 000 Da (dulaglutide), per cui a priori non si ipotizza un passaggio placentare, a meno che non esistano meccanismi specifici. Tuttavia, i risultati di studi sugli animali indicano un potenziale di tossicità riproduttiva a dosi che causano tossicità materna dipendente da polimorfismo per semaglutide, dulaglutide, exenatide e liraglutide. Per liraglutide e semaglutide è stato osservato un aumento del rischio di difetti alla nascita (anomalie fetali di vasi sanguigni, reni, fegato e scheletro) a dosi equivalenti a quelle somministrate nell'essere umano (4–6).

Data la limitata disponibilità di dati, abbiamo inteso indagare se gli agonisti del GLP-1 fossero associati a esiti avversi della gravidanza. Ciò ci ha portato ad avviare uno studio di coorte osservazionale, prospettico e multicentrico, con il coinvolgimento di membri della Rete europea di servizi di informazione teratologica (*European Network of Teratology Information Services*, ENTIS). ENTIS, un'organizzazione senza scopo di lucro che coordina le attività dei TIS, si dedica a fornire alle pazienti e alle persone che si occupano della loro salute informazioni basate sull'evidenza in materia di sicurezza dei medicinali e rischi durante la gravidanza e l'allattamento. I TIS raccolgono i dati delle pazienti, comprese le informazioni sugli esiti della gravidanza. Questa attività promuove una ricerca collaborativa che ci aiuta in modo significativo a comprendere i rischi associati ai medicinali durante la gravidanza.

Metodi

Questo studio di coorte osservazionale prospettico è stato condotto coinvolgendo sette centri par-

tecipanti in sei Paesi: Australia, Germania, Israele, Italia, Svizzera e Regno Unito. Abbiamo studiato le donne in gravidanza esposte agli agonisti del GLP-1 durante il primo trimestre, confrontando gli esiti delle loro gravidanze con due gruppi di riferimento: uno di pazienti con diabete esposte a medicinali antidiabetici diversi dagli agonisti del GLP-1 e un altro di pazienti in sovrappeso oppure obese esposte a medicinali non teratogeni. La raccolta dei dati ha previsto due fasi: un contatto iniziale con il TIS e uno successivo alla data presunta del parto. Abbiamo utilizzato questionari standardizzati somministrati alle pazienti o ai loro medici per raccogliere informazioni. Nell'ambito del primo contatto con il TIS le domande dei questionari vertevano tra l'altro su caratteristiche materne, anamnesi medica, dettagli sull'esposizione ai medicinali e medicinali concomitanti. Dopo la data presunta del parto, il *follow-up* è stato effettuato mediante questionari strutturati e interviste telefoniche per ottenere dati su esiti della gravidanza, età gestazionale, peso alla nascita, difetti alla nascita e complicanze neonatali. I difetti alla nascita sono stati classificati utilizzando il sistema ICD10-BPA della Rete europea di registri basati sulla popolazione per la sorveglianza epidemiologica delle anomalie congenite (*European Network of Population-based Registries for the Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies*, EUROCAT) (7).

Risultati preliminari

Mentre l'analisi è in corso, i risultati preliminari basati sui dati di 173 donne in gravidanza esposte a un agonista del GLP-1 durante il primo trimestre di gravidanza, unitamente a due gruppi di riferimento (comprendenti donne in gravidanza con diabete e donne in gravidanza in sovrappeso oppure obese), suggeriscono che non vi è un aumento significativo del tasso di difetti maggiori alla nascita né del rischio di perdita della gravidanza per le donne esposte agli agonisti del GLP-1.

Discussione

Per quanto a nostra conoscenza, questo studio osservazionale, prospettico e multicentrico rappresenta la prima valutazione della sicurezza riproduttiva dell'esposizione agli agonisti del GLP-1 in una fase iniziale della gravidanza. ENTIS è in una posizione

unica per effettuare una sorveglianza *post-marketing* indipendente dei medicinali assunti durante la gravidanza. Data la scarsità di dati sull'esposizione ai medicinali in gravidanza, che spesso richiedono molto tempo per apparire nella letteratura, studi come questa indagine di coorte prospettica e multicentrica sono essenziali per migliorare la nostra comprensione dei rischi potenziali. Desideriamo sottolineare che stiamo attualmente analizzando i nostri risultati, che prevediamo di pubblicare in modo completo in un prossimo futuro.

Riferimenti bibliografici

- (1) Gerbier E, Favre G, Maisonneuve E, Ceulemans M, Winterfeld U, Dao K, et al. Antidiabetic Medication Utilisation before and during Pregnancy in Switzerland between 2012 and 2019: An Administrative Claim Database from the MAMA Cohort. *J Diabetes Res.* 2023;2023:4105993.
- (2) Greco D. Normal pregnancy outcome after first-trimester exposure to liraglutide in a woman with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(10):e29–30.
- (3) AstraZeneca. Exenatide Pregnancy Registry. 2016 [Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00579150?cond=%22Diabetes%2C+Gestational%22&rank=22>].
- (4) FDA. US. Non-Clinical Review(s). Ozempic (Semaglutide). Center for Drug Evaluation and Research. 2017 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000Approv.pdf].
- (5) FDA. US. Pharmacology Review(s). Drug Approval Package, Trulicity (dulaglutide) injection. 2014 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125469Orig1s000PharmR.pdf].
- (6) FDA. US. Byetta (Exenatide) Injection. Drug Approval Package. Pharmacology Reviews. 2004 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021919s000ClinPharmR.pdf].
- (7) EUROCAT. EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. 2013 [Updated 01.12.2020 [Internet]. [Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en].

Pancreatite da farmaci: valutazione delle notifiche di EI e revisione della letteratura

Maja Ratajczak-Enselme, Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini, Caroline Samer

Centro regionale di farmacovigilanza, Servizio di farmacologia e tossicologia clinica, Ospedali universitari di Ginevra, Svizzera

Introduzione

La pancreatite da farmaci è rara e la sua incidenza reale non è conosciuta per via della causalità difficile da determinare. Tuttavia, sarebbe inferiore al 5 % e rappresenterebbe circa il 2 % delle pancreatiti acute. I meccanismi fisiopatologici delle pancreatiti indotte da farmaci sono molteplici: reazioni immunologiche (6-mercaptopurina, aminosalicilati, sulfamidici), effetto tossico diretto (diuretici, sulfamidici), accumulo di un metabolita tossico (acido valproico, didanosina, pentamidina, tetracicline), ischemia (diuretici, azatioprina), trombosi intravascolare (estrogeni) o aumento della viscosità dei succhi pancreatici (diuretici e corticosteroidi). I farmaci più spesso incriminati includono antibiotici come le tetracicline e i sulfamidici, ma anche immunosoppressori come i corticosteroidi e l'azatioprina (1, 2).

La pancreatite può svilupparsi da qualche giorno a qualche settimana dopo l'inizio del trattamento, associata a un meccanismo immunomediato; in questo caso, il paziente può anche manifestare eruzione cutanea ed eosinofilia. Invece altri pazienti possono sviluppare pancreatite dopo diversi mesi d'uso nei casi di accumulo cronico di metaboliti tossici (p. es. con l'acido valproico) (3).

Metodi

Abbiamo analizzato i casi di pancreatite da farmaci notificati in un periodo di 18 mesi, tra gennaio 2022 e giugno 2023, al Centro regionale di farmacovigilanza (CRFV) di Ginevra e abbiamo effettuato una revisione della letteratura scientifica sull'argomento. L'imputabilità è stata valutata secondo il sistema di valutazione dell'imputabilità dell'OMS-UMC. I farmaci sospetti sono stati

classificati secondo le categorie proposte da Wolfe et al. (2020) per le pancreatiti da farmaci (4). Tali categorie consentono di classificare i farmaci secondo la loro capacità di causare pancreatite sulla base di una revisione della letteratura (1, 4–6). Così, secondo la classificazione più recente, che include i dati fino al 28 marzo 2019 (4), Wolfe et al. (2020) hanno proposto 4 classi:

- Ia) Almeno un caso riportato con *rechallenge* positivo dopo aver escluso le altre cause (alcool, iperlipidemia/ipertigliceridemia, coeliaciti e altri trattamenti)
- Ib) Almeno un caso riportato con *rechallenge* positivo, senza aver escluso le altre cause
- Ic) Almeno un caso riportato senza *rechallenge* positivo (assenza di *rechallenge* o *rechallenge* negativo) dopo aver escluso le altre cause
- II) Almeno 2 casi riportati senza *rechallenge* positivo (assenza di *rechallenge* o *rechallenge* negativo), senza aver escluso le altre cause, correlazione temporale
- III) Almeno 2 casi riportati senza *rechallenge* positivo (assenza di *rechallenge* o *rechallenge* negativo), senza aver escluso le altre cause, senza correlazione temporale
- IV) Almeno un caso pubblicato, farmaci non rientranti nelle classi precedentemente descritte

Risultati

Tra gennaio 2022 e giugno 2023, il CRFV di Ginevra ha ricevuto un totale di 798 notifiche di effetti indesiderati, tra cui 11 notifiche che facevano sospettare una pancreatite da farmaci. La maggior parte di questi casi riguardava donne (n=7, 64 %) e l'età media era di 55 anni (min-max: 27-92 anni).

Al momento della notifica alla farmacovigilanza (le indagini erano ancora in corso per molti dei casi), l'imputabilità del farmaco è stata valutata come probabile in 2 casi e come possibile in 9 casi (**tabella 1**). Abbiamo riesaminato tutti questi casi a distanza nell'ambito di un *follow-up*. Alla luce dei risultati delle indagini complementari, nonché del *dechallenge*, è stato possibile aggiornare la valutazione dell'imputabilità. Così per 4 casi l'imputabilità del farmaco ha potuto essere esclusa (improbabile), per 4 casi è rimasta possibile e per 3 casi è stata probabile.

Tabella 1: Caratteristiche delle notifiche di sicurezza individuali di pancreatite (n=11) elaborate dal CRFV di Ginevra tra gennaio 2022 e giugno 2023.

		Number
Age (years)	≥ 80	1
	50-79	6
	30-49	2
	0-29	2
Sex	Female	7
	Male	4
Causality assessment at declaration	Probable	2
	Possible	9
Causality assessment after follow-up	Probable	3
	Possible	4
	Unlikely	4

Per quanto riguarda i casi per i quali l'imputabilità è stata riclassificata come improbabile dopo il *follow-up*, i motivi sono stati i seguenti:

- è stato osservato un *rechallenge* negativo (enalapril) e si è tenuto conto di un'eziologia indeterminata con lesioni biliari sottostanti su esiti di colecistectomia;
- una recidiva di pancreatite nonostante l'interruzione dei trattamenti sospetti (valsartan/idroclorotiazide); inoltre questo paziente era noto per il consumo regolare di alcool e diversi episodi di pancreatite in passato (in totale 4 episodi);
- una risoluzione favorevole nonostante il proseguimento del trattamento sospetto (azatioprina) con presenza di polipi della colecisti;
- una risoluzione favorevole nonostante il proseguimento dei trattamenti sospetti (sitagliptin, metformina e dapagliflozin) in un paziente con anamnesi di pancreatite e colecistectomia.

Non siamo a conoscenza di alcun *rechallenge* positivo per le 11 notifiche di pancreatite nel nostro centro. Le caratteristiche degli altri casi (imputabilità possibile o probabile dopo *follow-up*) sono dettagliate nella **tabella 2**.

Tabella 2: Valutazione di causalità (dopo *follow-up*), malattie sottostanti che possono aver predisposto alla pancreatite acuta e fattori di rischio potenziali per la pancreatite acuta o da medicinali.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Suspected drugs	empagli-flozine	dapagli-flozine	ceftriaxon	metronida-zole	paraceta-mol/co-deine	semaglu-tide	valproate
Drug classification for assessment of association with DIP* (according to Wolfe et al. 2020)	Not classified	Not classified	II	Ia	Ia	Not classified	Ia
Causality assessment	Probable	Possible	Probable	Possible	Possible	Possible	Probable
Potential risk factors:							
Previous cholecystectomy	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No
Previous episode of pancreatitis	No	Yes	No	No	No	No	No
Possible renal dysfunction	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes
Hepatic disease	No	No	No	No	No	No	No
Gall stones / biliary disease	No	No	No	Yes	No	No	Yes
History of moderate to heavy alcohol use or abuse	No	No	No	Yes	No	No	No
Pre-existing conditions:							
Crohn's disease/ inflammatory bowel disease	No	No	No	Yes (suspicion)	No	No	No
Diabetes	Yes	No	Yes	No	No	No	No
Hepatitis	No	No	No	No	No	No	No
HIV/AIDS	No	No	No	No	No	No	No
Hyperlipidaemia/ hypercholaesterolemia/ hypertriglyceridaemia	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes
Immune disorder	No	No	No	No	No	No	No
Infection	No	Yes	Yes	No	No	No	No

*DIP : drug-induced pancreatitis

Tra i casi in cui è stata accettata l'imputabilità del medicamento, 5 pazienti su 7 presentavano almeno una comorbilità predisponente all'insorgenza di pancreatite e 5 pazienti su 7 erano noti per avere almeno un fattore di rischio di pancreatite acuta o di pancreatite da farmaci.

In 3 casi, i trattamenti sospetti erano classificati nella categoria la secondo Wolfe et al. 2020, vale a dire almeno un caso riportato con *rechallenge* positivo, correlazione temporale ed esclusione delle altre cause. In un caso il trattamento sospetto era classificato nella categoria II. Infine, i trattamenti sospetti negli ultimi 3 casi non erano presenti nelle tabelle di classificazione per la valutazione della correlazione con una pancreatite da farmaci (4–6).

Discussione

Come accennato nell'introduzione, le pancreatiti da farmaci sono rare. La loro evoluzione è benigna nella maggior parte dei casi, ma sporadicamente possono essere potenzialmente letali. Pertanto, la conoscenza dei farmaci suscettibili di provocare pancreatite può essere di interesse per i medici e consentire loro di identificare questa rara eziologia e soprattutto di evitare la risomministrazione dei trattamenti incriminati ai loro pazienti.

Nel febbraio 2023 la pancreatite da farmaci è stata anche inclusa nella rubrica «Farmacovigilanza al centro dell'attenzione» pubblicata sul sito di Swissmedic (7). Sono stati presentati tre casi che coinvolgevano isotretinoina (classe II), azatioprina (classe Ia) e semaglutide (non classificata) (4), ricordando di contemplare nella diagnosi differenziale questo effetto indesiderato dei farmaci come possibile causa di pancreatite acuta.

Stabilire l'imputabilità del medicamento nei casi di pancreatite può risultare complesso. Come per altri effetti indesiderati del medicamento, si tratta di una diagnosi di esclusione e conviene innanzitutto eliminare altre possibili cause; in particolare, tenendo conto della frequenza, è necessario prima escludere un'eziologia biliare (colelitiasi) o alcolica (1). Si deve sospettare un'origine biliare soprattutto se è associata un'alterazione delle transaminasi. Nella persona anziana si deve ipotizzare un'ostruzione tumorale dei dotti pancreatici, sebbene si tratti di

una forma rara. Nei pazienti giovani si deve indagare sistematicamente un'origine infettiva. Altre cause eziologiche da tenere in considerazione sono l'ipertrigliceridemia, i fattori autoimmuni, iper/ipo-calcemia, un tumore maligno, una causa genetica, una complicazione di una colangiopancreatografia retrograda endoscopica e un trauma (8).

Parallelamente alle ricerche eziologiche, per porre la diagnosi sono utili anche la correlazione temporale dei sintomi con l'inizio del trattamento sospettato, così come l'evoluzione clinica all'interruzione e la cinetica degli esami biologici. Si noti, tuttavia, che un lasso di tempo di diversi mesi non esclude un'eziologia farmacologica.

Tra i farmaci imputabili nei casi notificati al CRFV di Ginevra figurano trattamenti ben noti per la loro associazione con l'insorgenza di pancreatiti acute, come metronidazolo, paracetamolo/codeina e valproato, nonché il ceftriaxone, la cui associazione è ugualmente riconosciuta, sebbene appaia meno forte. Gli altri 3 casi riguardano trattamenti antidiabetici, immessi sul mercato più recentemente e quindi non ancora presenti nei diversi sistemi di classificazione: semaglutide (un analogo del peptide glucagone-simile 1 [GLP-1, *glucagon-like peptide 1*]), empagliflozin e dapagliflozin (inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2 [SGLT-2, *Sodium-Glucose Transport Protein 2*]). Si noti tuttavia che le molecole liraglutide e canagliflozin, appartenenti alle stesse classi, sono già classificate nella categoria Ic.

In effetti, in letteratura sono descritti diversi casi riportati a seguito dell'uso di agonisti dei recettori del GLP-1 (9–13), e la pancreatite acuta fa parte degli effetti indesiderati non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) della semaglutide (14). Gli agonisti del GLP-1 stimolano direttamente i recettori del GLP-1 nelle cellule beta delle isole pancreatiche e nelle cellule dei dotti esocrini, il che può provocare una proliferazione delle cellule che rivestono i dotti più piccoli, con conseguente iperplasia, aumento del peso del pancreas, occlusione dei dotti, contropressione e infiammazione pancreatica acuta o cronica (15). Secondo due metanalisi, gli analoghi del GLP-1 non sono considerati più a rischio di causare pancreatite acuta rispetto al placebo (16, 17). Nella prima, pubblicata nel 2017, sono stati inclusi studi con tutti

gli agonisti del GLP-1 in pazienti diabetici. In questa metanalisi non è stata riscontrata alcuna differenza nel rischio di insorgenza di pancreatite tra il gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo (OR 0,93; IC al 95 %: 0,65-1,34) (16). Tuttavia, in altre due metanalisi, sempre in pazienti diabetici, le pancreatiti sono descritte come effetti indesiderati rari della semaglutide, ma esistono pochi studi e, secondo gli autori, sono necessarie ulteriori indagini con l'ausilio dei dati di farmacovigilanza (18, 19).

Sebbene la pancreatite non sia un effetto indesiderato noto degli inibitori dell'SGLT-2, sono stati riportati diversi casi in cui il loro uso è stato associato a una pancreatite (20–23), in particolare un caso con *rechallenge* positivo e *dechallenge* positivo in un uomo di 51 anni con anamnesi di diabete di tipo 2, dislipidemia e colecistectomia, ricoverato in ospedale per pancreatite (24). Le indagini hanno escluso un'origine alcolica e biliare, nonché ipercalcemia e ipertrigliceridemia come cause. Il dapagliflozin era stato iniziato cinque giorni prima del ricovero, in aggiunta al trattamento a lungo termine con insulina detemir, sitagliptin, metformina e rosuvastatina. I sintomi sono scomparsi dopo l'interruzione del trattamento con sitagliptin e dapagliflozin. Un anno dopo, a causa dell'aumento dei tassi di HbA1c, si è deciso di somministrare nuovamente il dapagliflozin al paziente, che ha così sviluppato un altro episodio di pancreatite acuta. I sintomi si sono risolti con l'interruzione della somministrazione di dapagliflozin. Recentemente è stata effettuata un'analisi della correlazione tra inibitori dell'SGLT-2 e pancreatite acuta utilizzando i dati post-marketing raccolti tra il 2013 e il 2021 nella banca dati statunitense FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) (25). In questo studio, svolto con diversi metodi statistici, si è giunti alla conclusione che la somministrazione degli inibitori dell'SGLT-2 può aumentare il rischio di insorgenza di pancreatite acuta (con ROR di 5,37 per canagliflozin, 4,8 per dapagliflozin e 4,78 per empagliflozin). Nella maggior parte dei casi, questo effetto indesiderato si è manifestato entro i primi 6 mesi dall'inizio del trattamento. In caso di associazione di inibitori dell'SGLT-2 con inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (gliptine), con analoghi del GLP-1 o con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il rischio di insorgenza di pancreatite acuta era maggiore rispetto alla somministrazione di inibitori

dell'SGLT-2 in monoterapia. I dati attualmente disponibili, tuttavia, non consentono ancora di trarre una conclusione definitiva sul ruolo degli inibitori dell'SGLT-2 nella comparsa della pancreatite.

Conclusioni

Sebbene le pancreatiti da farmaci rappresentino una piccola percentuale delle pancreatiti, è importante tenerne conto nella diagnosi differenziale di pancreatite acuta, al fine di interrompere il trattamento o i trattamenti possibilmente responsabili. Tuttavia, stabilire un nesso di causalità non è sempre facile per via della presenza di altre cause più frequenti, in particolare nei pazienti che presentano molteplici comorbidità e fattori di rischio sottostanti. Inoltre, in molti casi non è possibile stabilire un'associazione definitiva tra la pancreatite e un particolare medicamento a causa dell'assenza di *rechallenge* o per via di una correlazione temporale non conclusiva. Pertanto, i sistemi di classificazione dell'associazione tra effetto indesiderato e trattamento, periodicamente aggiornati, possono essere molto utili ai medici, soprattutto nel caso di eventi rari come le pancreatiti da farmaci.

Riferimenti bibliografici

- (1) Nguyen-Tang T, Negrin DS, Vonlaufen A, Frossard J-L. [Drug-induced pancreatitis]. *Rev Med Suisse*. 5 Sept 2007;3(123):1942, 1944–7.
- (2) Chung EK, Lee JH, Jang DK, Lee SH, Lee JH, Park B-J, et al. Causative Agents of Drug-Induced Pancreatitis: A Nationwide Assessment. *Pancreas*. 2018;47(10):1328–36.
- (3) Santhi Swaroop Vege, MD. Etiology of acute pancreatitis [Internet]. Douglas G Adler, MD, FACP, AGAF, FASGE; 2023 [cited 28 August 2023]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-acute-pancreatitis>
- (4) Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, Barbeau P, Rice D, Beck A, et al. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231883.
- (5) Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. June 2007;5(6):648–61; quiz 644.

- (6) Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: An Update. *Pancreas*. 2019;48(10):1263–73.
- (7) Swissmedic. Pancreatite da medicinali [online]. Farmacovigilanza al centro dell'attenzione; 2023. Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/medicamenti-per-uso-umano/sorveglianza-del-mercato/farmacovigilanza/vigilance-news.html>
- (8) Weissman S, Aziz M, Perumpail RB, Mehta TI, Patel R, Tabibian JH. Ever-increasing diversity of drug-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 14 June 2020;26(22):2902–15.
- (9) Knezevich E, Crnic T, Kershaw S, Drincic A. Liraglutide-associated acute pancreatitis. *Am J Health Syst Pharm*. 1 March 2012;69(5):386–9.
- (10) Khan A baker, Shah A, Ahmad S, Khan MI, Amir A. Dulaglutide (Trulicity)-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report. *Cureus*. 15(5):e38630.
- (11) Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G. Pancreatitis during treatment with liraglutide. *JOP*. 10 Sept 2012;13(5):540–1.
- (12) Taunk R, Abdelmessieh P, Kurtz L. Liraglutide-Induced Acute Pancreatitis: 744. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. Oct 2012;107:S308.
- (13) Shahbazi M, Qudsiya Z, Fahel A, Amini A, Tanoli T, Shahbazi M, et al. First Reported Case of Dulaglutide-Induced Acute Pancreatitis With Normal Serum Lipase Level. *Cureus* [Internet]. 17 June 2023 [cited 11 Sept 2023];15(6). Available from: <https://www.cureus.com/articles/136152-first-reported-case-of-dulaglutide-induced-acute-pancreatitis-with-normal-serum-lipase-level>
- (14) Swissmedic. AIPS - Recherche individuelle [Internet]. SwissmedicInfo. [cited 11 Sept 2023]. Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch/ViewMonographie>
- (15) Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Elischewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 29 August 2019;381(9):841–51.
- (16) Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. Sept 2017;19(9):1233–41.
- (17) Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. June 2017;19(6):906–8.
- (18) Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, Manolopoulos A, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. Sept 2018;20(9):2255–63.
- (19) Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, Karagiannis T, Matthews DR, Tsapas A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. mars 2020;22(3):335–45.
- (20) Foster P, Jha P, Pandit S. Empagliflozin-Induced Pancreatitis: A Case Report Pattern. *Cureus*. 14(5):e25189.
- (21) Jr BSZ, Boadu C, Hernandez A, Frunzi J, Adetula I, Jr BSZ, et al. Adverse Side Effects: Empagliflozin-Related Acute Pancreatitis Case Report. *Cureus* [Internet]. 27 Dec 2020 [cited 11 Sept 2023];12(12). Available from: <https://www.cureus.com/articles/28412-adverse-side-effects-empagliflozin-related-acute-pancreatitis-case-report>
- (22) Poloju A, Majety P, Groysman A. Pancreatitis in a 57-Year-Old Female Two Weeks After Initiation of Empagliflozin. *AACE Clin Case Rep*. 13 Apr 2023;9(4):104–7.
- (23) Chowdhary M, Kabbani AA, Chhabra A. Canagliflozin-induced pancreatitis: a rare side effect of a new drug. *Ther Clin Risk Manag*. 26 June 2015;11:991–4.
- (24) Sujanani SM, Elfishawi MM, Zarghamravanbaksh P, Castillo FJC, Reich DM. Dapagliflozin-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report and Review of Literature. *Case Rep Endocrinol* [Internet]. 14 Feb 2020 [cited 4 Sept 2023];2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044483/>
- (25) Zhang L, Mao W, Li X, Wang X, Liu J, Hu S, et al. Analysis of acute pancreatitis associated with SGLT-2 inhibitors and predictive factors of the death risk: Based on food and drug administration adverse event report system database. *Front Pharmacol*. 2022;13:977582.

Differenze legate al sesso negli esiti della trombolisi endovenosa in pazienti colpiti da ictus ischemico acuto in trattamento con antiaggreganti piastrinici prima del ricovero

Roberta Nosedà¹, Carlo W. Cereda², Alessandro Ceschi¹

¹Servizio di farmacologia e tossicologia clinica, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano

²Neurocentro della Svizzera italiana, Ospedale Regionale di Lugano, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano

L'articolo presentato di seguito è una versione abbreviata di quello originale pubblicato da Nosedà R. et al., 2023 (1).

Introduzione

La trombolisi endovenosa (*intravenous thrombolysis, IVT*) con attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (rtPA) è l'unico trattamento di riperfusione farmacologica approvato per l'ictus ischemico acuto (*acute ischaemic stroke, AIS*) (2). Gli esiti clinici dell'IVT con rtPA dipendono in larga misura dalle caratteristiche individuali del paziente, che comprendono tra l'altro il sesso biologico (3, 4). Le differenze legate al sesso sono state studiate in relazione agli esiti funzionali e di sicurezza della IVT con rtPA in pazienti con AIS, ma i risultati sono eterogenei e non dirimenti (5–7).

Sebbene l'uso di antiaggreganti piastrinici (singoli o doppi) prima dell'insorgenza dell'ictus sia stato associato a un aumento del rischio di complicanze emorragiche in seguito a IVT (7), l'uso di tali medicinali prima del ricovero non è considerato una controindicazione per l'IVT con rtPA nei pazienti idonei colpiti da AIS (2). Anche i dati sulla relazione tra uso pre-ricovero di antiaggreganti piastrinici ed esiti funzionali e di sicurezza dopo IVT con rtPA in pazienti con AIS sono contraddittori (8–11).

La conta e la reattività piastriniche sono più elevate nelle femmine (12–14), per cui le femmine con uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero colpite da AIS possono mostrare una risposta alla IVT diversa da quella dei maschi. Mancano studi che valutino specificamente l'interazione tra il sesso del paziente e l'uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero per quanto riguarda gli esiti funzionali e di sicurezza della IVT in pazienti con AIS.

Lo scopo di questo studio di coorte era confrontare gli esiti funzionali e di sicurezza dopo IVT tra femmine e maschi in funzione dell'uso pre-ricovero di antiaggreganti piastrinici in un'ampia coorte svizzera multicentrica rispecchiante la pratica clinica quotidiana nel trattamento dell'ictus ischemico acuto.

Metodi

Sono stati inclusi pazienti con AIS sottoposti a IVT senza trattamento endovascolare, ricoverati consecutivamente dal 1° gennaio 2014 al 31 gennaio 2020 negli ospedali che aderiscono al Registro svizzero degli ictus (*Swiss Stroke Registry, SSR*) (15). Sono stati esclusi i pazienti che hanno utilizzato anticoagulanti prima del ricovero e i pazienti con dati mancanti relativi a età, sesso e uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero. La popolazione in studio è stata suddivisa in due gruppi in base al sesso biologico del paziente e successivamente confrontata in termini di uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero.

L'esito di sicurezza era la comparsa di emorragia intracerebrale sintomatica in ospedale (*in-hospital symptomatic intracerebral haemorrhage, sICH*) entro 7 giorni dall'insorgenza dell'AIS. L'esito funzionale era l'indipendenza funzionale, definita come un punteggio della scala di Rankin modificata (mRS) da 0 a 2, 3 mesi dopo la dimissione ospedaliera. La mRS è una scala ordinale che va da 0 (nessun sintomo) a 6 (morte), ampiamente utilizzata

per misurare gli esiti funzionali (16). Per valutare la relazione tra il sesso del paziente e ciascun esito in base all'uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero (singolo vs. nessun uso o doppio vs. nessun uso) sono stati utilizzati modelli di regressione logistica multivariabile. A tal fine sono state introdotte variabili di interazione tra il sesso del paziente e l'uso (singolo o doppio) di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero. I modelli di regressione sono stati corretti per variabili demografiche e cliniche del paziente potenzialmente in grado di influenzare gli esiti dello studio. Queste variabili includevano età, punteggio NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) al momento del ricovero, disabilità pre-ictus (definita dal punteggio mRS), anamnesi medica di ipertensione, iperlipidemia, diabete, coronaropatia, fumo, fibrillazione atriale, precedente sICH e precedente ictus, nonché trattamento acuto ospedaliero con anticoagulanti.

Risultati

Dei 5412 pazienti con AIS sottoposti a IVT e ricoverati in *stroke unit* o *stroke center* della rete

SSR tra il 1° gennaio 2014 e il 31 gennaio 2020, 4996 (92,3 %) pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Di questi, 2124 (42,5 %) erano femmine e 2872 (57,5 %) erano maschi. La **tabella 1** riassume le caratteristiche della popolazione in studio in base al sesso del paziente.

sICH in ospedale

Complessivamente, 136 (2,7 %) pazienti hanno presentato sICH in ospedale a seguito di IVT, con proporzioni simili di femmine e maschi, sia in termini di percentuali grezze (3,1 % vs. 2,5 %, $p=0,19$) sia dopo aggiustamento della probabilità di rischio (odds ratio aggiustato, aOR 0,93; intervallo di confidenza [IC] al 95 %: 0,63-1,39). Nell'analisi di regressione logistica multivariabile dell'associazione tra le caratteristiche del paziente e la probabilità di sICH in ospedale, l'uso di un singolo antiaggregante piastrinico prima del ricovero non ha aumentato significativamente le probabilità di sICH in ospedale rispetto al non uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero (aOR 1,40; IC 95 %: 0,90-2,19). Al contrario, l'uso di due antiaggreganti

Tabella 1: Caratteristiche della popolazione in studio in base al sesso del paziente

Characteristics	Females (n=2,124)	Males (n=2,872)	p value
Age, years			
Median, min-max	79, 16-102	71, 16-98	<0.0001
Preadmission use of antiplatelet(s), no. (%)	848 (39.9)	1,160 (40.4)	0.7402
Single	807 (38.0)	1,087 (37.9)	
Dual	41 (1.9)	73 (2.5)	
Medical history, no. (%)			
Previous stroke	289 (13.6)	454 (15.8)	0.0387
Previous sICH	32 (1.5)	38 (1.3)	0.5667
Hypertension	1,575 (74.2)	1,984 (69.1)	<0.0001
Diabetes	356 (16.8)	580 (20.2)	0.0031
Hyperlipidaemia	1,271 (59.8)	1,869 (65.1)	0.0004
Smoking	258 (12.2)	678 (23.6)	<0.0001
Atrial fibrillation	456 (21.5)	497 (17.3)	<0.0001
Acute coronary disease	266 (12.5)	594 (20.7)	<0.0001

Characteristics	Females (n=2,124)	Males (n=2,872)	p value
Age, years			
Median, min-max	79, 16-102	71, 16-98	<0.0001
Preadmission use of antiplatelet(s), no. (%)	848 (39.9)	1,160 (40.4)	0.7402
Single	807 (38.0)	1,087 (37.9)	
Dual	41 (1.9)	73 (2.5)	
Medical history, no. (%)			
Previous stroke	289 (13.6)	454 (15.8)	0.0387
Previous sICH	32 (1.5)	38 (1.3)	0.5667
Hypertension	1,575 (74.2)	1,984 (69.1)	<0.0001
Diabetes	356 (16.8)	580 (20.2)	0.0031
Hyperlipidaemia	1,271 (59.8)	1,869 (65.1)	0.0004
Smoking	258 (12.2)	678 (23.6)	<0.0001
Atrial fibrillation	456 (21.5)	497 (17.3)	<0.0001
Acute coronary disease	266 (12.5)	594 (20.7)	<0.0001
Pre-stroke disability, no. (%)			
mRS score 0 – No symptoms at all	1,158 (54.5)	1,852 (64.5)	<0.0001
mRS score 1 – No significant disability despite symptoms at all	278 (13.1)	324 (11.3)	
mRS score 2 – Slight disability	163 (7.7)	169 (5.9)	
mRS score 3 – Moderate disability	198 (9.3)	137 (4.8)	
mRS score 4 – Moderately severe disability	58 (2.7)	52 (1.8)	
mRS score 5 – Severe disability	11 (0.5)	4 (0.1)	
NIHSS at admission, no. (%)			
0-4	707 (33.3)	1,227 (42.7)	<0.0001
5-10	867 (40.8)	1,068 (37.2)	
11-15	264 (12.4)	302 (10.5)	
16-21	191 (9.0)	190 (6.6)	
≥22	91 (4.3)	78 (2.7)	
Pathogenic subtype of AIS, no. (%)			
Large artery atherosclerosis	197 (9.3)	424 (14.8)	<0.0001
Cardioembolism	593 (27.9)	688 (24.0)	
Small vessel occlusion	179 (8.4)	241 (8.4)	
Stroke of other determined aetiology			
Two or more causes identified	86 (4.1)	147 (5.1)	
Negative evaluation	452 (21.3)	553 (19.3)	
Incomplete evaluation	334 (15.7)	382 (13.3)	
In-hospital acute treatment with anticoagulants, no (%)	33 (1.6)	47 (1.6)	0.9675

Abbreviazioni: sICH, symptomatic intracerebral haemorrhage (emorragia intracerebrale sintomatica); mRS, modified Rankin Scale (scala di Rankin modificata); NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; AIS, acute ischaemic stroke (ictus ischemico acuto)

piastrinici prima del ricovero è stato associato a una maggiore probabilità di sICH in ospedale rispetto al non uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero (aOR 2,72; IC 95 %: 1,04-7,10), con una tendenza statisticamente significativa passando da uno a due antiaggreganti piastrinici prima del ricovero ($p=0,04$). Non è stata rilevata alcuna interazione tra il sesso del paziente e l'uso di antiaggreganti piastrinici singoli o doppi prima del ricovero per quanto riguarda la sICH in ospedale (rispettivamente $p=0,94$ e $p=0,23$).

Indipendenza funzionale 3 mesi dopo la dimissione

La percentuale di pazienti che erano indipendenti 3 mesi dopo la dimissione (punteggio mRS: 0-2) era del 44,2 % (939/2124) per le femmine e del 54,7 % (1571/2872) per i maschi ($p<0,0001$). Nell'analisi di regressione logistica multivariabile dell'associazione tra caratteristiche del paziente e probabilità di indipendenza funzionale 3 mesi dopo la dimissione, la probabilità di raggiungere l'indipendenza funzionale a 3 mesi è risultata più alta nei maschi che nelle femmine (aOR 1,34; IC 95 %: 1,09-1,65). L'uso pre-ricovero di un singolo antiaggregante piastrinico o di due antiaggreganti piastrinici ha aumentato la probabilità di indipendenza funzionale 3 mesi dopo la dimissione (rispettivamente aOR 0,88; IC 95 %: 0,70-1,12 e aOR 1,62; IC 95 %: 0,72-3,62). Non è stata rilevata alcuna interazione tra sesso del paziente e uso di antiaggreganti piastrinici (singoli o doppi) prima del ricovero per quanto riguarda l'esito funzionale primario (rispettivamente $p=0,41$ e $p=0,58$).

Discussione

Questo studio non ha rilevato differenze legate al sesso nella sicurezza della IVT nei pazienti con AIS in relazione all'uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero. I maschi hanno mostrato una probabilità di indipendenza funzionale 3 mesi dopo la IVT più elevata rispetto alle femmine. Tuttavia, le differenze tra i sessi non sono sembrate associate a un meccanismo sesso-specifico correlato all'uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero.

Poiché sia gli antiaggreganti piastrinici che la IVT interferiscono con l'equilibrio emostatico, vi è grande preoccupazione per un aumento del rischio di complicanze emorragiche nei pazienti con

AIS trattati con IVT che hanno ricevuto una terapia con antiaggreganti piastrinici prima del ricovero, tanto più se si considera l'eterogeneità dei risultati di studi precedenti (9). In linea con l'unico studio precedente che ha utilizzato l'analisi di sottogruppo per valutare l'effetto del sesso del paziente sul rischio di sICH in ospedale in relazione all'uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero (8), il presente studio ha confermato che l'uso di due antiaggreganti piastrinici prima del ricovero ha aumentato la probabilità di sICH in ospedale dopo IVT, con una tendenza statisticamente significativa passando dalla singola alla doppia terapia antiaggregante piastrinica, senza differenze di sesso.

Per contro, è stato osservato che i maschi traggono maggior beneficio dalla IVT rispetto alle femmine, confermando alcune osservazioni precedenti (6). Tuttavia, le differenze tra i sessi nell'efficacia della IVT non sono sembrate associate a un meccanismo sesso-specifico correlato all'uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero. Le ragioni delle disparità tra i sessi nelle risposte alla IVT possono essere trovate nella situazione di vita dei pazienti, nel sostegno della famiglia e delle persone che prestano assistenza e nel background sociale. Tuttavia, queste ipotesi esulano dallo scopo di questo studio e non sono documentate nell'SSR.

I risultati di questo studio sono importanti nell'era della medicina di precisione e di genere in cui il sesso biologico è considerato un modificatore di salute e malattia (17), e aggiungono nuovi dati al dibattito in corso sull'impatto delle differenze di sesso sugli esiti funzionali e di sicurezza della IVT in femmine e maschi in relazione all'uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero (3). Nel contesto della medicina personalizzata, l'ottimizzazione della terapia con IVT non dovrebbe prescindere dal sesso biologico dei pazienti con AIS, dato che tra i sessi esistono differenze cellulari, anatomiche, ormonali e comportamentali associate a specifiche risposte farmacologiche e cliniche (17, 18).

Lo studio presenta tuttavia diversi limiti. A causa delle piccole dimensioni del campione non è stato possibile eseguire analisi separate per i singoli regimi posologici degli antiaggreganti piastrinici. L'aderenza alla terapia antiaggregante potrebbe aver influenzato l'insorgenza dell'ictus. Tuttavia, questa

informazione non è registrata nell'SSR, che manca anche di reperti radiologici dettagliati riguardanti i sottotipi di lesioni emorragiche.

In conclusione, quando si usa la IVT per trattare i pazienti con AIS, non sono attesi esiti funzionali e di sicurezza peggiori nelle femmine rispetto ai maschi in correlazione all'uso di antiaggreganti piastrinici prima del ricovero. Sono necessari ulteriori studi volti a definire il meccanismo (o i meccanismi) alla base dei migliori esiti funzionali osservati nei maschi con AIS dopo IVT.

Riferimenti bibliografici

- (1) Nosedà R, Rea F, Pagnamenta A, et al. Sex Differences in Outcomes of Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients with Preadmission Use of Antiplatelets. *CNS Drugs*. 2023;37(4):351–361.
- (2) Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European stroke organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):1–12.
- (3) Bushnell C, Howard VJ, Lisabeth L, et al. Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2018;17(7):641–650.
- (4) Jiang M, Ma C, Li H, et al. Sex dimorphisms in ischemic stroke: from experimental studies to clinic. *Front Neurol*. 2020;11:504.
- (5) Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: answers from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke*. 2013;44(12):3401–3406.
- (6) Carcel C, Wang X, Sandset EC, et al. Sex differences in treatment and outcome after stroke: pooled analysis including 19,000 participants. *Neurology*. 2019;93(24):e2170–2180.
- (7) Bonkhoff AK, Karch A, Weber R, Wellmann J, Berger K. Female stroke: sex differences in acute treatment and early outcomes of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2021;52(2):406–415.
- (8) Xian Y, Federspiel JJ, Grau-Sepulveda M, et al. Risks and benefits associated with prestroke antiplatelet therapy among patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):50–59.
- (9) Tsivgoulis G, Katsanos AH, Zand R, et al. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(6):1227–1235.
- (10) Luo S, Zhuang M, Zeng W, Tao J. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis of 19 studies. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003242.
- (11) Malhotra K, Katsanos AH, Goyal N, et al. Safety and efficacy of dual antiplatelet pretreatment in patients with ischemic stroke treated with IV thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(7):e657–666.
- (12) Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol*. 2006;16(2):123–130.
- (13) Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature*. 1975;253(5490):355–357.
- (14) Faraday N, Goldschmidt-Clermont PJ, Bray PF. Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation. *Thromb Haemost*. 1997;77(4):748–754.
- (15) Bonati L, Baumgartner RW, Bonvin C, et al. Ein Werkzeug für die Qualitätssicherung und Forschung. *Swiss Med Forum*. 2016;16:168–169. <https://doi.org/10.4414/smf.2016.02576>
- (16) Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol*. 2006;16(2):123–130.
- (17) Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020;396(10250):565–582.
- (18) Bartz D, Chitnis T, Kaiser UB, et al. Clinical advances in sex- and gender-informed medicine to improve the health of all: a review. *JAMA Intern Med*. 2020;180(4):574–583.

Febuxostat e azatioprina: una rara interazione con conseguenze gravi

Camilla Massoudi, Jasmin Maier, Cynthia J. Huppermans, Jérôme Bonzon

Centro regionale di farmacovigilanza di Zurigo, Clinica di farmacologia e tossicologia clinica, Ospedale universitario di Zurigo, Svizzera

Riassunto

L'assunzione concomitante di azatioprina (AZT) e un inibitore della xantina ossidasi (XO), senza un'adeguata riduzione della dose, può causare un'interazione farmacologica con alterazioni ematologiche indesiderate. Questo caso clinico riguarda una paziente di circa 70 anni di età che ha sviluppato una pancitopenia a seguito del trattamento concomitante con azatioprina e febuxostat. La causalità è stata giudicata sicura sulla base della nota interazione tra i due principi attivi, del miglioramento della pancitopenia dopo interruzione dell'assunzione dei medicinali, della mancanza di eziologie alternative plausibili e dell'alto livello di 6-tioguanina nucleotidi (i metaboliti ematossici dell'AZT). Il rapporto di questo caso clinico sottolinea l'importanza di elencare chiaramente le interazioni nelle informazioni sul medicamento.

Introduzione

Il febuxostat (FX) e l'allopurinolo, rispettivamente appartenenti alla classe degli inibitori selettivi e non selettivi della xantina ossidasi (XO), sono utilizzati per il trattamento della gotta. Nella scelta della terapia corretta è necessario tenere conto delle possibili interazioni tra medicinali. Esiste un'interazione tra azatioprina (AZT) e inibitori della XO (1).

In Svizzera l'AZT è omologata, tra l'altro, per il trattamento della poliartrite cronica primaria grave, del lupus eritematoso viscerale nonché dell'anemia emolitica autoimmune. Il meccanismo d'azione si basa sull'immunosoppressione. Questo principio attivo citotossico influenza la sintesi degli acidi nucleici (2). Il metabolismo dell'AZT è complesso e segue diverse vie, che vengono descritte in dettaglio nella discussione. Sia l'ematotossicità che

l'effetto immunosoppressivo dell'AZT sono causati principalmente dai metaboliti 6-tioguanina nucleotidi (6-TGN), che permangono nell'organismo per diverse settimane a livello intracellulare. In presenza di un'inibizione della XO aumenta la formazione di questi metaboliti (1, 2). Le manifestazioni cliniche caratteristiche delle interazioni tra queste classi di medicinali sono emesi, nausea, ma soprattutto alterazioni ematologiche (p. es. anemia, leucopenia e trombocitopenia) (3). In Svizzera sono stati finora segnalati due casi di pancitopenia dopo somministrazione concomitante di AZT e FX (4).

Caso clinico

Nel 2023 il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) di Zurigo ha ricevuto la notifica di un caso di pancitopenia a seguito dell'assunzione concomitante di AZT e FX. In caso di pancitopenia il sangue periferico presenta un deficit di cellule del sangue delle tre serie (eritrociti, leucociti e trombociti) (5).

La paziente, di circa 70 anni di età, era trattata da diverso tempo con Adenuric® (febuxostat) 80 mg al giorno per la cura di un'artrite gottosa ricorrente. A causa di una vasculite ANCA-associata con coinvolgimento oculare è stato prescritto anche Imurek® (azatioprina) 100 mg. Qualche settimana dopo, nell'ambito di un controllo di routine, è stata rilevata una pancitopenia. Il nadir dell'emoglobina era di 66 g/l (riferimento: 117-153 g/l), quello dei trombociti era di 89 G/l (riferimento: 143-400 G/l) e quello dei leucociti era di 1,32 G/l (riferimento: 3,0-9,6 G/l). La sintomatologia della paziente era caratterizzata da dispnea da sforzo, iniziata poche settimane prima e chiaramente attribuibile all'anemia. La paziente ha negato l'insorgenza di emorragie. È sorto il sospetto fondato che

la combinazione di azatioprina e febuxostat fosse responsabile della pancitopenia. Pertanto è stato sospeso il trattamento con entrambi i medicinali e la paziente è stata ricoverata in ospedale per l'isolamento protettivo. Pochi giorni dopo sono stati misurati i livelli di tioguanina nucleotidi: la concentrazione di 6-TGN era di $937 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ Ec}$, e pertanto superiore al valore di $450 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ Ec}$, considerato soglia di ematotossicità potenziale. Il metabolita 6-metilmercaptapurina (6-MMP) associato a epatotossicità aveva un valore di $469 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ Ec}$ e quindi non risultava aumentato (soglia di epatotossicità: $5000 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ Ec}$). Prima dell'inizio della terapia è stata misurata l'attività della TPMT della paziente, che con un valore di $63 \text{ nmol MTG g} \cdot \text{Hb} \cdot \text{h}^{-1}$ è risultata normale. Poiché era presente un'insufficienza renale cronica, è stata presa in considerazione anche una possibile anemia renale, che però non avrebbe spiegato la deplezione delle altre serie di cellule. Dal punto di vista terapeutico è stata eseguita una trasfusione di globuli rossi che ha stabilizzato il livello di emoglobina. Si è rinunciato a una stimolazione con G-CSF (dall'inglese *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*, fattore stimolante le colonie di granulociti) perché, dati gli elevati livelli di 6-TGN, non ci si poteva aspettare alcun effetto rilevante. L'esame emocromocitometrico si è successivamente normalizzato e la paziente è stata dimessa in condizioni migliorate.

La paziente era trattata contemporaneamente con sulfametossazolo/trimetoprim, amlodipina, carvedilolo, pantoprazolo, candesartan, torasemide ed eparina. Anche questi medicinali possono causare citopenie, ma non sono sospettabili dal punto di vista eziologico dato che con la prosecuzione della terapia le serie di cellule ematiche si sono ristabilite. Tra le importanti patologie pregresse della paziente vi erano glomerulonefrite membranosa con insufficienza renale cronica (G3a A3 secondo la KDIGO), ipertensione arteriosa, stato metabolico prediabetico, anemia normocromica e normocitica e ipotiroidismo. Era inoltre nota un'allergia alla penicillina.

Discussione

L'azatioprina, che dal punto di vista chimico è strutturalmente simile alle tiopurine, viene convertita in

6-mercaptapurina (6-MP) dalla glutatione transferasi (GST) in presenza di glutatione (GSH) (6, 7). L'ulteriore degradazione avviene attraverso tre diverse vie metaboliche: la prima passa per la tiopurina metiltransferasi (TPMT), che mediante S-metilazione converte la 6-MP generata in 6-MMP. Un'altra possibilità è rappresentata dalla reazione di ossidazione della 6-MP da parte della XO, in cui il prodotto di degradazione formatosi, l'acido 6-tiourico, è una forma inattiva. Nella terza via di metabolizzazione si formano prodotti intermedi attivi della tiopurina ad opera della ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HGPRT), con la maggiore attività dei 6-TGN negli eritrociti. I 6-TGN hanno un effetto immunomodulatore e l'incorporazione dei metaboliti nell'informazione genetica delle cellule immunitarie è fondamentale per le proprietà citotossiche dell'azatioprina, che a lungo termine possono causare danni al DNA (6, 8). Livelli di 6-TGN superiori a $450 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ eritrociti possono avere un effetto tossico sul midollo osseo (9). In letteratura sono documentati due casi di insufficienza midollare acuta, che sono stati associati a un aumento delle concentrazioni intracellulari di 6-TGN a seguito della terapia con AZT. Gli effetti collaterali ematologici come le leucopenie in corso di terapia a lungo termine con azatioprina sono noti, ma le pancitopenie e le anemie gravi dopo una terapia a breve termine con AZT sono piuttosto rare (10). La TPMT, che è uno dei tre enzimi chiave per il metabolismo dell'AZT attraverso la sua S-metilazione, è caratterizzata da un polimorfismo genetico, che è già stato descritto negli anni '70 (8, 10, 11). Questa peculiarità genetica comporta attività enzimatiche differenti a seconda del paziente. In uno studio precedente, l'88,6 % di un gruppo di pazienti scelti a caso presentava un'attività enzimatica elevata. L'11,1 % dei pazienti aveva un'attività della TPMT moderata e lo 0,3 % non aveva alcuna attività. I ricercatori hanno anche ipotizzato che l'attività enzimatica della TPMT negli eritrociti possa essere ereditata come carattere autosomico codominante (12).

La xantina ossidasi, che può inattivare l'AZT in una via alternativa, non è praticamente influenzata dai polimorfismi genetici; studi precedenti hanno infatti dimostrato la pressoché totale assenza di differenze tra i singoli individui (8, 10).

L'assunzione concomitante di allopurinolo può ritardare sfavorevolmente il metabolismo inibendo l'enzima metabolizzante xantina ossidasi. Ciò vale anche per il febuxostat. Questa inibizione favorisce infatti la formazione di 6-TGN citotossici. Secondo Logan et al., nel 2020 le linee guida statunitensi per il trattamento di possibili interazioni farmacologiche indesiderate tra tiopurine (p. es. l'azatioprina) e il febuxostat non erano paragonabili a quelle per l'allopurinolo. Mentre nell'informazione professionale statunitense del febuxostat l'uso concomitante di azatioprina è controindicato, nell'informazione sul medicamento delle tiopurine questa interazione non è menzionata (1). Nell'informazione professionale svizzera di Adenuric® (febuxostat), il trattamento concomitante con febuxostat e azatioprina (nonché mercaptopurina) è attualmente considerato controindicato, in quanto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche e potenziali effetti tossici. In confronto, secondo l'informazione professionale svizzera di Imurek®, l'uso concomitante di azatioprina e febuxostat non è controindicato (2, 13). In letteratura l'interazione tra l'azatioprina e l'allopurinolo è sufficientemente documentata (1, 14–16). Secondo la letteratura disponibile, si raccomanda di ridurre la posologia delle tiopurine o di evitarne completamente l'uso concomitante (1). Anche in Svizzera viene fatta una raccomandazione simile. L'informazione professionale svizzera di Imurek® raccomanda una riduzione della dose di azatioprina a ¼ della dose iniziale, qualora l'AZT venga somministrata in concomitanza con allopurinolo (2).

Conclusioni

In caso di assunzione concomitante di azatioprina e inibitori della XO come il febuxostat devono essere previsti effetti collaterali ematologici seri dovuti allo sfavorevole spostamento del metabolismo dell'azatioprina verso i 6-TGN ematotossici. Al momento, questa interazione è descritta esclusivamente nell'informazione sul medicamento svizzera di Adenuric® (febuxostat), ma non di Imurek® (azatioprina). Questo caso clinico dimostra ancora una volta l'importanza di leggere con attenzione le informazioni sul medicamento di tutti i medicinali assunti, al fine di prevenire il più possibile tali interazioni farmacologiche serie.

Riferimenti bibliografici

- (1) Jill K. Logan, S.W.S.Y., Lisa Harinstein, Bhawana Saluja, Monica Muñoz, Chandahas Sahajwalla, Rosemarie Neuner, Sally Seymour, Drug Interaction Between Febuxostat and Thiopurine Antimetabolites: A Review of the FDA Adverse Event Reporting System and Medical Literature. *Pharmacotherapy*, 2020. 40(2): p. 97–178.
- (2) Refdata. Imurek®. 2023 [cited 2023 07.06.2023]; Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch/View-Monographie>.
- (3) Kaczorski S, D.W., Winfrey S, Al-Geizawi S, Farney A, Rogers J, Stratta R., Gout and transplantation: new treatment option-same old drug interaction. *Transplantation*, 2011. 92(3): p. 13–14.
- (4) Centre, U.M. WHO Programme for International Drug Monitoring. 09.06.2023]; Available from: <https://vigilyze.who-umc.org/>.
- (5) Walter Hofmann, J.A., Georg Hoffmann, *Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade. Einführung - Screening - Stufendiagnostik. Vol. 2.* 2014, Berlin/Boston: De Gruyter. 236.
- (6) Cara, C.P., Amado Salvador & Sans, Miquel & Rodrigo, Luis & Guerrero-Esteo, Mercedes & Hinojosa, Joaquín & García-Paredes, Julio & Guijarro, Luis., Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: Towards a new paradigm in clinical practice. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.*, 2004. 10: p. RA247–254.
- (7) Stocco G, P.M., Franca R, De Iudicibus S, Cuzzoni E, Favretto D, Martelossi S, Ventura A, Decorti G., Pharmacogenetics of azathioprine in inflammatory bowel disease: A role for glutathione-S-transferase?. *World J Gastroenterol.*, 2014. 20(13): p. 3534–3541.
- (8) Szumlanski CL, H.R., Scott MC, Weinshilboum RM., Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver-erythrocyte correlation and presence of isozymes. *Pharmacogenetics.*, 1992. 2(4): p. 148–159.
- (9) P.A. Blaker, M.A.-H., M.A. Smith, E.A. Shobowale-Bakre, L. Fairbanks, P.M. Irving, J.D. Sanderson, A.M. Marinaki, Mechanism of allopurinol induced TPMT inhibition. *Biochemical Pharmacology*, 2013. 86(4): p. 539–547.

- (10) Lynne Lennard, J.A.V.L., Richard M Weinshilboum, Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: Relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1989. 46(2): p. 149–154.
- (11) Weinshilboum RM, R.F., Pazmiño PA., Human erythrocyte thiopurine methyltransferase: radiochemical microassay and biochemical properties. *Clin Chim Acta.*, 1978. 85(3): p. 323–333.
- (12) Weinshilboum RM, S.S., Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet.*, 1980. 32(5): p. 651–652.
- (13) Refdata. Adenuric®. 2023 [cited 2023 26.06.2023]; Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch/View-Monographie>.
- (14) Feinman J, R.B., Contreras J, Parikh A., Pancytopenia caused by allopurinol and azathioprine interaction in a heart transplant patient: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* , 2020. 4(6): p. 1–4.
- (15) Seidel, W., Pancytopenia from combination therapy with azathioprin and allopurinol. *Z Rheumatol.*, 2004: p. 425–427.
- (16) Daniel T Kennedy, M.S.H., and Kathleen D Lake, Azathioprine and Allopurinol: The Price of an Avoidable Drug Interaction. *Annals of Pharmacotherapy*, 1996. 30(9).

Vaccini anti-COVID-19: il criterio di serietà «importante dal punto di vista medico» è applicato correttamente nelle notifiche? Ci sono differenze tra le notifiche degli operatori sanitari e quelle dei pazienti?

Sarah Banholzer¹, Irene Scholz², Manuel Haschke¹, Thomas Stammschulte²

¹Divisione Farmacologia e tossicologia clinica, Clinica universitaria di medicina interna generale, Inselspital di Berna, Svizzera

²Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

Introduzione

Quando si notificano effetti indesiderati di medicinali (*adverse drug reactions*, ADR), la loro **serietà** deve essere classificata. Secondo le linee guida sulle buone pratiche di farmacovigilanza (*Good Pharmacovigilance Practices*, GVP), un sospetto evento avverso **serio** al medicamento è qualsiasi evento avverso che ha esito nella **morte** o **mette in pericolo la vita del soggetto**, richiede un **ricovero ospedaliero** o **prolunga una degenza in ospedale**, o che determina **invalidità** o **incapacità grave** o **prolungata**, o comporta un'**anomalia congenita** o un **difetto alla nascita** (1). Anche altre situazioni possono essere classificate come serie in base alla valutazione medica utilizzando il criterio «importante dal punto di vista medico» (1). Le reazioni «importanti dal punto di vista medico» sono situazioni che potrebbero mettere a repentaglio la vita del paziente o richiedere un intervento per prevenire una delle altre condizioni di serietà sopra elencate (1).

Il gruppo di lavoro di esperti EudraVigilance fornisce un elenco di «eventi medici importanti» (*important medical events*, IME) (2). L'elenco di IME può essere usato come strumento di standardizzazione ausiliario per classificare gli effetti «importanti dal punto di vista medico» ed è pensato solo con funzione di guida (2). In generale, la **serietà** di una notifica è indicata dalla persona notificante, che può anche selezionare più di un criterio per caso (3). A differenza della **serietà**, la **gravità** indica l'**entità** o il **grado di una reazione** e in genere non è sufficiente da sola per classificare una reazione come effetto indesiderato serio.

In Svizzera esiste da un lato un obbligo di notifica per gli operatori sanitari ai sensi della legge sugli agenti terapeutici e, dall'altro lato, viene consentito di notificare gli effetti indesiderati anche a pazienti e familiari (4). Dal 2021 le notifiche provenienti da entrambe le fonti (operatori sanitari e pazienti/familiari) possono essere inviate direttamente a Swissmedic (Istituto svizzero per gli agenti terapeutici) (5).

Durante la campagna di vaccinazione anti-COVID-19 Swissmedic ha ricevuto circa il 50 % delle notifiche spontanee da operatori sanitari e il 50 % direttamente da pazienti/familiari. La percentuale di effetti indesiderati a seguito della vaccinazione anti-COVID-19 classificati come seri dalle persone notificanti è del 37 % in Svizzera e quindi significativamente più alta rispetto, ad esempio, a quella negli Stati Uniti (6,6 %), mentre le percentuali di notifiche per esito fatale sono comparabili (1,4 % vs. 1,3 %) (6).

Un'alta percentuale dei casi definiti seri in Svizzera è stata classificata in base alla categoria «importante dal punto di vista medico». Poiché questo criterio è usato molto comunemente, ma è meno distinto rispetto agli altri criteri di serietà, l'obiettivo di questa analisi era valutare l'appropriatezza di questo criterio nelle notifiche di effetti indesiderati degli operatori sanitari rispetto alle notifiche di pazienti e familiari in seguito all'immunizzazione anti-COVID-19.

Metodi

Tutte le notifiche di effetti indesiderati seri ricevute tra il 1° gennaio 2021 e il 31 dicembre 2021 in seguito all'immunizzazione con un vaccino anti-COVID-19 sono state estratte dalla banca dati nazionale svizzera di Swissmedic. I casi classificati esclusivamente come «importanti dal punto di vista medico» sono stati ulteriormente analizzati. Abbiamo estratto i termini preferiti (*preferred term*, PT)

degli effetti indesiderati notificati secondo il Dizionario medico per le attività di regolamentazione (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) (7) e li abbiamo confrontati con la lista degli IME (lista EMA datata 8 marzo 2022, MedDRA versione 25.0) (8). La significatività tra le percentuali è stata misurata utilizzando il test Z.

Tabella 1: Tipo di vaccino anti-COVID-19 e numero di notifiche

COVID-19 vaccine	Number of reports (per 1,000 administered doses)
Spikevax® (elasomeran) Moderna	7,667 (1.0)
Comirnaty® (tozinameran) Pfizer	3,143 (0.8)
COVID-19 vaccine Janssen	77 (0.7)
Unknown	224

La **figura 1** mostra una panoramica di questa analisi. La metà delle notifiche è stata ricevuta da operatori sanitari (n = 5582) e l'altra metà da pazienti e familiari (n = 5533).

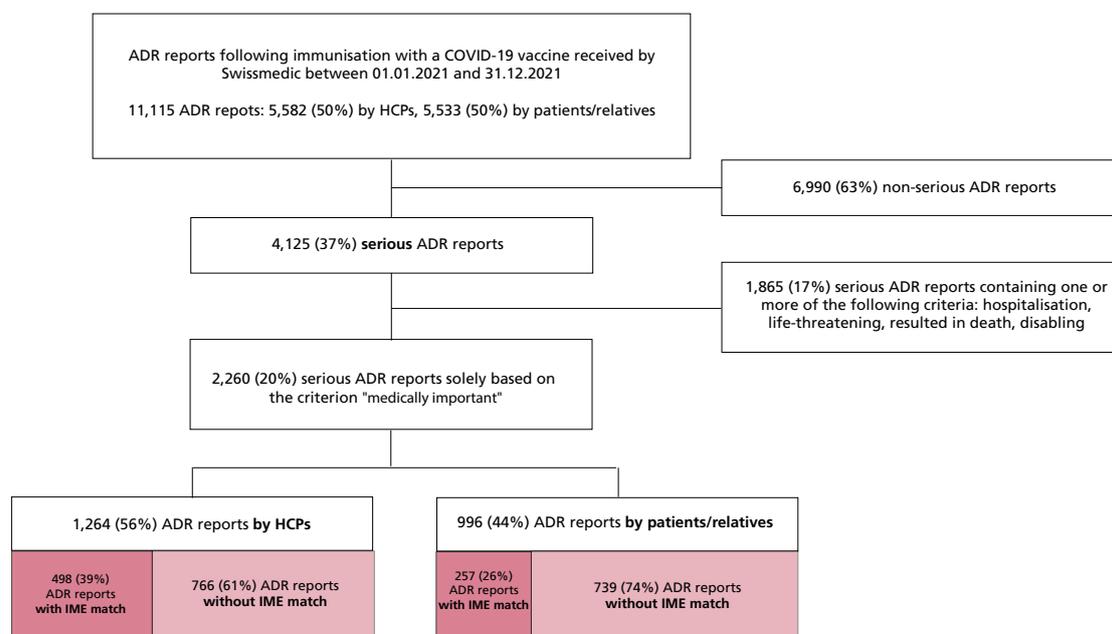


Figura 1: Panoramica dei risultati, incluso il numero (%) di casi notificati da operatori sanitari e da pazienti e familiari, rispettivamente con e senza corrispondenza IME

Risultati

Tra il 1° gennaio 2021 e il 31 dicembre 2021, Swissmedic ha ricevuto 11 115 notifiche di effetti indesiderati relativi ai vaccini anti-COVID-19. La **tabella 1** mostra il numero di notifiche per tipo di vaccino e il numero di notifiche per 1000 dosi somministrate (9).

In totale 4125 notifiche (il 37 % di tutte le notifiche relative ai vaccini anti-COVID-19) sono state classificate come serie. Nella **figura 2** sono riportati i numeri totali di effetti indesiderati seri in queste notifiche per ciascun criterio di serietà. Si precisa che per ogni notifica potrebbe essere stato selezionato più di un criterio di serietà.

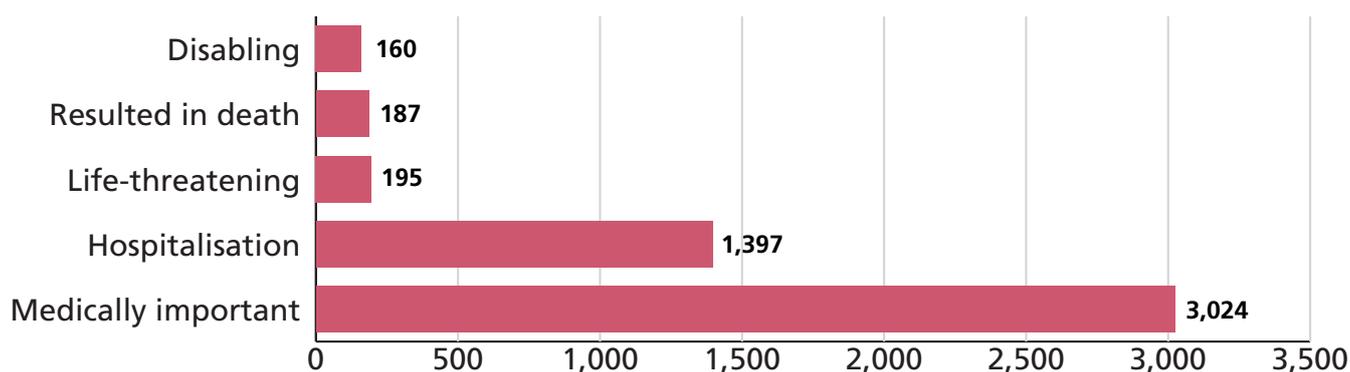


Figura 2: Numero totale (n) di notifiche per i criteri di serietà

Per 2260 notifiche serie la categorizzazione «seria» era basata esclusivamente sul criterio «importante dal punto di vista medico». Questi 2260 casi contenevano 7675 ADR. 1264 (56 %) notifiche sono state presentate da operatori sanitari (46 % medici, 9 % farmacisti, 1 % altri operatori sanitari) e 996 (44 %) da pazienti/familiari. In 498 su 1264 (39 %) notifiche di operatori sanitari e in 257 su 996 (26 %) notifiche di pazienti e familiari, la serietà segnalata corrispondeva alla lista IME. Come si evince dalla **figura 1**, la percentuale di effetti indesiderati correttamente classificati è significativamente più alta ($p < 0,0001$) per le notifiche da parte di operatori sanitari rispetto a quelle dei pazienti/familiari.

Le dieci reazioni più frequenti senza una corrispondenza IME da parte di operatori sanitari e pazienti/familiari sono riportate nella **figura 3** e nella **figura 4**.

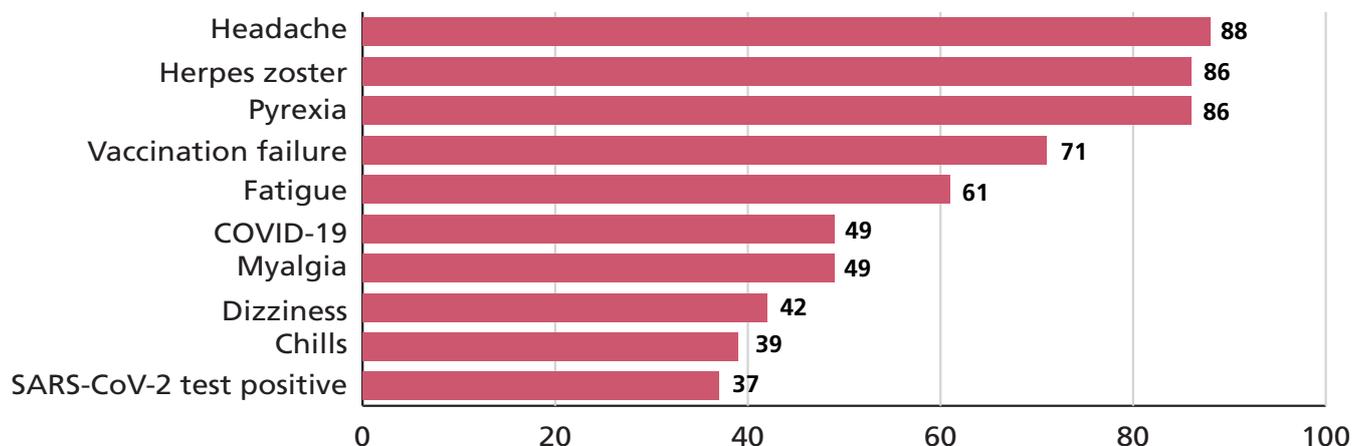


Figura 3: I 10 effetti indesiderati principali notificati da operatori sanitari senza una corrispondenza IME

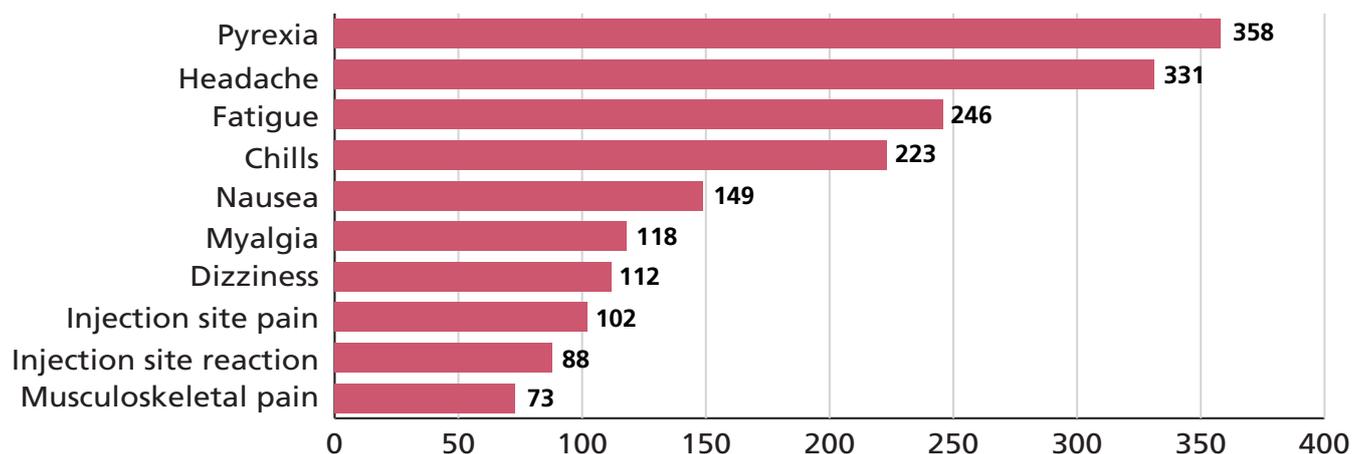


Figura 4: I 10 effetti indesiderati principali notificati da pazienti e familiari senza una corrispondenza IME

Discussione

In Svizzera, più di un terzo di tutti gli effetti indesiderati notificati in relazione alla vaccinazione anti-COVID-19 durante il periodo analizzato è stato classificato come «serio» dalle persone notificanti primarie. 2260 di queste notifiche sono state classificate come «serie» esclusivamente sulla base del criterio «importante dal punto di vista medico». In confronto, un'analisi della banca dati VAERS statunitense ha rilevato il 6,6 % di notifiche di effetti indesiderati seri (7,9 % di notifiche di effetti indesiderati seri, compresi i decessi) (6). In tale analisi, le notifiche sono state classificate come «serie» solo in base ai criteri più inequivocabili (p. es. ricovero ospedaliero, prolungamento della degenza ospe-

daliera, invalidità permanente, malattia pericolosa per la vita, anomalia congenita o difetto alla nascita oppure morte) (6). Nell'analisi dei dati VAERS non è stato applicato il criterio «importante dal punto di vista medico» per classificare un caso come serio, il che spiega l'inferiore percentuale di notifiche serie.

Anche altre analisi mostrano una percentuale significativamente inferiore di notifiche serie rispetto alla Svizzera. Tuttavia, la serietà non era definita allo stesso modo in tutti gli studi e il criterio «importante dal punto di vista medico» non era incluso (10, 11). Le analisi che utilizzano periodi di dati relativamente brevi all'inizio delle campagne di

vaccinazione tendono a mostrare una percentuale più elevata di casi seri (12, 13). Nel complesso, la comparabilità dei dati rimane difficile a causa dell'uso di criteri differenti per definire la serietà.

Nella nostra analisi, circa due terzi dei casi classificati come «importanti dal punto di vista medico» non sono «seri» secondo la lista degli IME. Questa errata classificazione può portare a una sovrastima generale degli effetti indesiderati seri. La percentuale di effetti indesiderati correttamente classificati è significativamente più alta nelle notifiche effettuate dagli operatori sanitari. Tuttavia, gli operatori sanitari hanno spesso segnalato l'herpes zoster come effetto indesiderato serio utilizzando il criterio «importante dal punto di vista medico». Secondo la lista degli IME, l'herpes zoster che coinvolge un dermatomo senza complicanze come l'interessamento oftalmico non è considerato «serio» (8). Inoltre, gli operatori sanitari spesso hanno classificato reazioni quali il fallimento vaccinale, la malattia COVID-19 o un test SARS-CoV-2 positivo come «importanti dal punto di vista medico».

Per quanto riguarda i pazienti/familiari, le reazioni più frequenti senza corrispondenza IME riflettono il profilo di effetti indesiderati noto per i vaccini anti-COVID-19 a mRNA (14). I pazienti/familiari hanno frequentemente riportato come «importanti dal punto di vista medico» anche le reazioni locali come il «dolore in sede di iniezione» e le «reazioni in sede di iniezione». In questi casi, le persone notificanti potrebbero aver utilizzato la serietà e la gravità in modo intercambiabile, eventualmente cercando di enfatizzare la gravità della reazione.

In accordo con altri studi, la nostra analisi rivela che molte notifiche classificate come «serie» sulla base del criterio «importante dal punto di vista medico» potrebbero in realtà essere state classificate erroneamente (15). Pertanto, l'uso della categoria «importante dal punto di vista medico» nelle notifiche da parte di pazienti/familiari richiede una revisione generale. Inoltre, per migliorare la classificazione della serietà nelle notifiche di effetti indesiderati sembrano necessarie ulteriori informazioni e formazione per gli operatori sanitari. Sono indispensabili linee guida che indichino come trattare le notifiche da parte di pazienti/familiari

al fine di gestire il crescente numero di notifiche provenienti da questa fonte.

Conclusioni

L'analisi delle notifiche svizzere riguardanti i vaccini anti-COVID-19 mostra una percentuale significativamente più elevata di effetti indesiderati classificati come «seri» da parte dei notificanti primari rispetto ad altri Paesi/analisi. Poiché un'alta percentuale di casi è stata classificata come «seria» in base al criterio «importante dal punto di vista medico», si può presumere che in Svizzera vi sia una sovrastima delle notifiche serie. Al fine di migliorare la validità delle notifiche spontanee in futuro, si ritiene necessaria l'attuazione di misure per aumentare la percentuale di classificazioni della serietà corrette da parte degli operatori sanitari e dei pazienti/familiari.

Riferimenti bibliografici

- (1) GVP Annex IV. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf As accessed 2023-09-04.
- (2) EMA. Inclusion/exclusion criteria for the "Important Medical Events" list. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/inclusion-exclusion-criteria-important-medical-events-list-meddra_en.pdf As accessed 2023-09-04.
- (3) ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-4.pdf As accessed 2023-09-04.
- (4) Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG) / Federal Act on Medicinal Products and Medical Devices (Therapeutic Products Act, TPA). Available from: <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/it> As accessed 2023-09-04.
- (5) Swissmedic - Pharmacovigilance. Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/pharmacovigilance.html> As accessed 2023-09-04.

- (6) Rosenblum, H.G., et al., Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect Dis*, 2022. 22(6): p. 802–812.
- (7) MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities Available from: <https://www.meddra.org/> As accessed 2022-04–29.
- (8) European Medicine Agency: Important medical event terms list (MedDRA version 25.0), 8 March 2022, EMA/138127/2022.
- (9) Schweizerische Eidgenossenschaft, Bundesamt für Gesundheit BAG, COVID-19 Schweiz. Available from: <https://www.COVID19.admin.ch/de/vaccination/persons>.
- (10) Montano, D., Frequency and associations of adverse reactions of COVID-19 vaccines reported to pharmacovigilance systems in the European Union and the United States. *Frontiers in Public Health*, 2022. 9: p. 756633.
- (11) Cappelletti-Montano, B., et al., A comparative analysis on serious adverse events reported for COVID-19 vaccines in adolescents and young adults. *Frontiers in Public Health*, 2023. 11: p. 1145645.
- (12) Dutta, S., et al., Adverse events reported from the COVID-19 vaccines: A descriptive study based on the WHO database (VigiBase®). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2021. 11(8): p. 001–009.
- (13) Albalawi, O.M., et al., Analyzing the US Post-marketing safety surveillance of COVID-19 vaccines. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2022. 30(2): p. 180–184.
- (14) Arzneimittelinformation-Publikationssystem (AIPS), (electronic version). Swissmedic, Bern, Switzerland. Available at: <http://www.swissmedicinfo.ch/>.
- (15) Inokuma, Y. and R. Kneller, Imprecision in vaccine adverse event reporting and a methodological analysis of reporting systems to improve pharmacovigilance and public health. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2023: p. 1–14.

Sindrome di Kounis: un effetto indesiderato meno noto

Tugce Akyüz¹, Thomas Stammschulte¹, Roger Hullin²

¹Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

²Reparto di cardiologia, Ospedale universitario di Losanna (CHUV), Losanna, Svizzera

Introduzione

Per la sicurezza dei pazienti è di fondamentale importanza che gli operatori sanitari riconoscano tempestivamente gli effetti indesiderati da medicinali. La sindrome di Kounis è un effetto collaterale poco conosciuto, la cui incidenza riportata è di 4,33 casi / 100 000 abitanti, sulla base di 52 casi documentati in un periodo di 4 anni in una regione greca di 300 000 abitanti (1). Finora in Svizzera sono stati notificati a Swissmedic complessivamente 3 casi di sindrome di Kounis (2).

La sindrome di Kounis è definita come la comparsa di una sindrome coronarica acuta accompagnata da una reazione allergica, motivo per cui è denominata anche «sindrome di angina pectoris allergica».

Il substrato fisiopatologico è costituito dalla presenza di mastociti (1) sia nel tessuto miocardico sia negli ateromi della parete coronarica (3–4). Se queste cellule vengono attivate, si verifica un rilascio di mediatori dell'infiammazione come le istamine, che possono innescare uno spasmo delle arterie coronarie. Se questo si protrae, le cellule del miocardio possono venire gravemente danneggiate, con conseguente aumento della troponina (1).

I fattori di rischio per la sindrome di Kounis sono un'anamnesi positiva per reazioni allergiche, ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia e abuso di nicotina.

Vengono descritte 3 forme di sindrome di Kounis (5):

- Il tipo 1 è la variante più comune (72,6 %), che in genere si manifesta nei pazienti più giovani con diatesi allergica in anamnesi. Alla base di questa forma vi è l'induzione di uno spasmo coronarico in assenza di sclerosi coronarica.
- Il tipo 2 si verifica nel 22,3 % di tutti i pazienti colpiti ed è caratterizzato dalla comparsa di spasmi coronarici in presenza di nota sclerosi coronarica. In questo caso i mediatori dell'infiammazione possono destabilizzare le placche esistenti e causare un infarto miocardico acuto.
- Il tipo 3 si manifesta nel 5,1 % di tutti i casi ed è limitato ai pazienti precedentemente sottoposti a impianto di stent, nei quali si verificano trombosi dello stent o restenosi dello stent nel contesto di una reazione allergica.

I fattori scatenanti della sindrome di Kounis possono essere di natura alimentare, ambientale o anche farmacologica (tabella 1) (6).

Tabella 1: Principi attivi omologati in Svizzera che, secondo le informazioni svizzere sul medicamento, possono provocare la sindrome di Kounis (7)

Gruppo di medicinali	Principio attivo
Analgesici	Metamizolo
Antibiotici	Amoxicillina, amoxicillina / acido clavulanico, aztreonam, benzilpenicillina, cefaclor, cefazolina, cefepima, cefpodoxima, ceftarolina, ceftazidima, ceftazidima / avibactam, ceftobiprololo, ceftolozano / tazobactam, ceftriaxone, cefuroxime, ertapenem, flucloxacillina, imipenem / cilastatina, meropenem, meropenem / vaborbactam, fenossimetilpenicillina, piperacillina / tazobactam
Mezzi di contrasto	lobitridolo, iodio, iodixanolo, ioexolo, iomeprolo, iopromide, iopamidolo, ioversolo, acido gadobenico, sodio amidotrizoato / meglumina, esafluoruro di zolfo
Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)	Diclofenac, lisina acetilsalicilato
Antiaggreganti piastrinici	Clopidogrel
Altri	Ferro, rocuronio

Sebbene il quadro clinico della sindrome di Kounis sia sempre associato a una reazione allergica, i sintomi clinici dell'angina pectoris variano notevolmente in funzione della localizzazione e della durata dello spasmo coronarico che caratterizza ognuna delle 3 forme della sindrome (tabella 2) (1).

Tabella 2: Segni clinici, elettrocardiografici e di laboratorio della sindrome di Kounis (1)

Sintomi clinici	Segni clinici	Segni elettrocardiografici	Segni di laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> • Dolore toracico acuto • Fastidio al torace alla deglutizione • Dispnea • Malore • Cefalea • Malessere • Nausea • Prurito • Prurito cutaneo • Sincope • Vomito 	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia • Arresto cardio-respiratorio • Estremità fredde • Diaforesi • Ipotensione • Pallore • Palpitazioni • Eruzione cutanea • Morte improvvisa • Sudorazione • Tachicardia 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrillazione atriale • Ritmo bigemino • Blocco cardiaco • Ritmo nodale • Bradicardia sinusale • Tachicardia sinusale • Sottoslivellamento o soprasslivellamento del tratto ST • Appiattimento e/o inversione dell'onda T • Complesso QRS prolungato • Intervallo QT prolungato • Battiti ectopici ventricolari • Fibrillazione ventricolare 	<ul style="list-style-type: none"> • Angiografia coronarica (spasmo, trombosi) • Eosinofilia • Enzimi cardiaci aumentati e soprattutto CPK-MB • Troponine aumentate • Cardiomegalia alla radiografia del torace • Cavità cardiache dilatate all'ecogramma • Eosinofili e/o mastociti nella biopsia coronarica • RMI: concentrazione subendocardica di gadolinio • SPECT: rileva l'ischemia

Conclusioni

Porre una diagnosi di sindrome di Kounis rappresenta una sfida nella pratica clinica. Infatti, in caso di sintomi di angina pectoris debolmente pronunciati può essere difficile distinguerla da una sindrome da ipersensibilità e, d'altra parte, in caso di reazione allergica lieve può essere diagnosticata erroneamente «solo» un'angina pectoris classica. Il tutto è complicato anche dal fatto che nella sindrome di Kounis il tempo di latenza tra la reazione allergica e i sintomi di angina pectoris è variabile. Ad esempio, da studi di casi risulta che i pazienti hanno sviluppato sintomi di sindrome di Kounis immediatamente dopo l'uso di un medicamento (8–10), mentre il rapporto su un caso clinico descrive un paziente che, in modo atipico, ha subito un evento coronarico acuto 48 ore dopo la reazione allergica (11).

Oltre ai sintomi clinici, la diagnosi di sindrome di Kounis richiede sempre ulteriori accertamenti, quali esami di laboratorio, elettrocardiografici o angiografici (tabella 2). In questo contesto si dovrebbe tener conto del fatto che parametri di laboratorio come le triptasi possono essere analizzati solo per un periodo di tempo limitato, per cui la loro misurazione in caso di sospetta sindrome di Kounis deve essere effettuata in modo tempestivo (12).

In sintesi, è di fondamentale importanza che, in caso di specifiche costellazioni di sintomi clinici, nella diagnosi differenziale venga presa in considerazione anche la sindrome di Kounis. La formulazione di una diagnosi corretta consente un intervento precoce in grado di prevenire danni al miocardio.

Notifica di effetti indesiderati

Gli operatori sanitari sono invitati a notificare a Swissmedic gli effetti collaterali gravi e/o finora sconosciuti. Si prega di utilizzare a tale scopo la piattaforma di notifica del sistema di vigilanza elettronico «EIVIS».

Riferimenti bibliografici

- (1) Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Oct 1;54(10):1545-59. doi: [10.1515/cclm-2016-0010](https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0010). PMID: 26966931.
- (2) Arzneimittelsicherheitsdatenbank der Schweiz VOU. 18.09.2023.
- (3) Marone G, de Crescenzo G, Adt M, Patella V, Arbus-tini E, Genovese A. Immunological characterization and functional importance of human heart mast cells. *Immunopharmacology*. 1995 Nov; 31(1): 1–18. doi: [10.1016/0162-3109\(95\)00037-3](https://doi.org/10.1016/0162-3109(95)00037-3).
- (4) Jeziorska M, McCollum C, Woolley DE. Mast cell distribution, activation, and phenotype in atherosclerotic lesions of human carotid arteries. *J Pathol*. 1997 May; 182(1): 115–22. doi: [10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199705\)182:1<115::AID-PATH806>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199705)182:1<115::AID-PATH806>3.0.CO;2-9). Erratum in: *J Pathol* 1997 Oct;183(2):248.
- (5) Ollo-Morales P, Gutierrez-Niso M, De-la-Viuda-Camino E, Ruiz-de-Galarreta-Beristain M, Osaba-Ruiz-de-Alegria I, Martel-Martin C. Drug-Induced Kounis Syndrome: Latest Novelties. *Curr Treat Options Allergy*. 2023 May 30:1–18. doi: [10.1007/s40521-023-00342-9](https://doi.org/10.1007/s40521-023-00342-9). Epub ahead of print. PMID: 37361641; PMCID: [PMC10227395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10227395/).
- (6) Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome. *Clin Ther* 2013;35:563–71.
- (7) AIPS: www.swissmedicin.ch, 09.09.2023.
- (8) Liang HZ, Zhao H, Gao J, Cao CF, Wang WM. Epirubicin-induced Kounis syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Mar 12;21(1):133. doi: [10.1186/s12872-021-01936-4](https://doi.org/10.1186/s12872-021-01936-4). PMID: [33711934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33711934/)
- (9) Omri M, Kraiem H, Mejri O, Najja M, Chebili N. Management of Kounis syndrome: two case reports. *J Med Case Rep*. 2017 May 23;11(1):145. doi: [10.1186/s13256-017-1310-7](https://doi.org/10.1186/s13256-017-1310-7). PMID: [28532437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28532437/)
- (10) Vu VH, Nguyen KD, Nguyen CD, Truong BQ. A Case of Kounis Syndrome Presenting as Coronary Artery Spasm Associated with Acetaminophen Infusion. *Am J Case Rep*. 2021 Nov 22;22:e934190. doi: [10.12659/AJCR.934190](https://doi.org/10.12659/AJCR.934190).

- (11) Kundumadam S, Reddy V, Mallikethi Reddy S, Kathi P, Abidov A. An Unusual Case of Recurrent Hypersensitivity Reaction Associated with Kounis-Like Acute Coronary Syndrome. *Case Rep Cardiol.* 2017;2017:6421208. doi: [10.1155/2017/6421208](https://doi.org/10.1155/2017/6421208). Epub 2017 Aug 27.
- (12) Mastoris I, Flynn B. Kounis Syndrome or Allergic Angina: An Elusive Entity. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022 Jul;36(7):2077-2079. doi: [10.1053/j.jvca.2022.03.006](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.03.006). Epub 2022 Mar 12.

Regulatory

L'effetto di mascheramento in farmacovigilanza: una sfida nel rilevamento del segnale nel corso dell'introduzione sul mercato del vaccino anti-COVID-19

Irene Scholz, Thomas Stammschulte

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

La pandemia di COVID-19 è stata una crisi sanitaria globale che ha reso necessario uno sviluppo e una distribuzione rapidi di vaccini per frenarne la diffusione. L'ampio uso di vaccini anti-COVID-19 e la notevole attenzione verso i potenziali problemi di sicurezza da parte dei media e del pubblico hanno portato a un numero senza precedenti di notifiche di sospetti eventi avversi. Tutte queste notifiche sono valutate e archiviate in banche dati a livello nazionale e internazionale, al fine di identificare effetti avversi precedentemente sconosciuti. In questo contesto, un fenomeno noto come «effetto di mascheramento» ha costituito una sfida, in quanto in grado di ostacolare il rilevamento statistico del segnale nelle banche dati di notifiche di eventi avversi. Questo «effetto di mascheramento» è causato dal gran numero di notifiche riferite ai vaccini anti-COVID-19 e potrebbe influenzare il rilevamento del segnale per altri medicinali o vaccini nella banca dati.

Al fine di rilevare potenziali problemi di sicurezza nei database contenenti notifiche di eventi avversi, vengono combinate un'analisi statistica e una scientifica. Un'analisi statistica di disproporzionalità consente di esaminare un database di notifiche di eventi avversi alla ricerca di pattern che possano evidenziare un numero di eventi avversi di un certo tipo maggiore rispetto a quanto atteso per determinati medicinali. La «disproporzionalità» osservata viene successivamente avvalorata da una revisione clinica dei casi e da un'analisi della letteratura e degli studi scientifici pertinenti. Esistono diversi metodi statistici per l'analisi di disproporzionalità. Uno dei più comuni è il *reporting odds ratio* (ROR), che si basa su una tabella di contingenza 2x2. Il ROR è dato dal rapporto tra la probabilità di un evento avverso di interesse con un determinato medicamento o vaccino e la probabilità dello stesso

evento avverso con tutti gli altri medicinali e vaccini nel database (tabella 1).

Tabella 1: Calcolo del *reporting odds ratio* (ROR)

	Adverse event of interest	All other adverse events
Medication or vaccine of interest	a	b
All other medications and vaccines	c	d

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

Quando il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95 % è maggiore di 1, l'evento avverso di interesse scelto potrebbe essere un segnale. Un prerequisito per l'affidabilità del ROR è la presenza di una frequenza di fondo con dispersione casuale.

Dall'inizio della pandemia di COVID-19, la grande quantità di notifiche di eventi avversi ha avuto un impatto sui database di tutto il mondo e ha influenzato il rilevamento del segnale basato sull'analisi di disproporzionalità per altri medicinali, perché ha modificato in modo significativo le frequenze di fondo delle notifiche nei database. Questo fenomeno è denominato «effetto di mascheramento»: il rapporto di rilevamento del segnale per uno specifico evento di interesse legato a un medicamento, identificato mediante metodi quantitativi, è ridotto o annullato a causa della presenza nel database di un altro medicamento

(p. es. vaccini anti-COVID-19) per il quale esiste una sovrarappresentazione delle notifiche dell'evento in questione. Oscurando potenzialmente i problemi di sicurezza, gli effetti di mascheramento possono complicare l'interpretazione dei dati sugli eventi avversi e, quindi, ritardare un intervento tempestivo.

Per esempio, abbiamo calcolato il ROR di miocardite, pericardite e miopericardite registrate nella nostra banca dati per l'antipsicotico clozapina, con e senza inclusione dei vaccini anti-COVID-19 nelle frequenze di fondo. Poiché miocardite, pericardite e miopericardite sono reazioni avverse note alla clozapina, è attesa una disproporzionalità statistica nella banca dati. La **tabella 2** mostra che il ROR è quasi 3,5 volte più alto dopo aver escluso i vaccini anti-COVID-19 dall'analisi. Così facendo il segnale per la clozapina diventa più evidente.

Tabella 2 : ROR dei termini preferiti (*preferred terms*, PT) miocardite, pericardite, miopericardite per la clozapina con inclusione ed esclusione dei vaccini anti-COVID-19

	Including all ICSRs in the database	Excluding ICSRs related to COVID-19 vaccines
Reporting odds ratio	8.1	27.7
Lower limit confidence interval (95%)	5.9	18.4
Upper limit confidence interval (95%)	12.0	41.9

Una strategia per mitigare l'effetto di mascheramento è l'omissione dei principi attivi interferenti dall'analisi di disproporzionalità. Tuttavia, escludere i vaccini anti-COVID-19 dall'analisi del ROR può ridurre la sensibilità complessiva del sistema di rilevamento del segnale (1). Altri autori suggeriscono di utilizzare un approccio statistico diverso per il rilevamento del segnale, p. es. la regressione, nella quale l'analisi può essere corretta per la presenza di altri medicinali (2).

Conclusioni

Gli effetti di mascheramento dovuti alle notifiche relative ai vaccini anti-COVID-19 possono rappresentare una sfida quando si utilizza e si interpreta un'analisi di disproporzionalità per altri medicinali basata su una tabella di contingenza 2x2. Pertanto, per garantire la validità del rilevamento statistico del segnale in grandi banche dati vanno ulteriormente sviluppati metodi di analisi più solidi, come quelli basati sulla regressione.

Riferimenti bibliografici

- (1) Micallef, B., Dogné, JM., Sultana, J. et al. An Exploratory Study of the Impact of COVID-19 Vaccine Spontaneous Reporting on Masking Signal Detection in EudraVigilance. *Drug Saf* (2023). <https://doi-org.smdc.swissconsortium.ch/10.1007/s40264-023-01346-9>.
- (2) Harpaz R, DuMouchel W, Van Manen R, Nip A, Bright S, Szarfman A, et al. Signaling COVID-19 vaccine adverse events. *Drug Saf*. 2022;45:765–80. <https://doi-org.smdc.swissconsortium.ch/10.1007/s40264-022-01186-z>.

Informazioni per privati, operatori sanitari e industria farmaceutica sulle notifiche di effetti indesiderati e sulla competenza delle autorità in base al prodotto sospetto

Ioanna Istampoulouglou

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

L'uso di agenti terapeutici, derrate alimentari e cosmetici può essere accompagnato dalla comparsa di effetti indesiderati. Tuttavia, a differenza degli agenti terapeutici, gli effetti indesiderati di derrate alimentari e cosmetici non sono soggetti all'obbligo di notifica. Pertanto, prima ancora di inviare una notifica di un effetto indesiderato, è essenziale che la persona notificante assegni correttamente il prodotto utilizzato, e quindi ritenuto sospetto, alla corrispondente categoria di prodotti.

Gli agenti terapeutici comprendono dispositivi medici e medicinali. Per medicinali si intendono non solo i medicinali convenzionali, ma anche i medicinali della medicina complementare (cioè i medicinali omeopatici, antroposofici e asiatici) nonché i medicinali fitoterapeutici. Questi sono soggetti alla OMCF nella LATer (Ordinanza sui medicinali complementari e fitoterapeutici, Legge sugli agenti terapeutici) e rientrano quindi nella competenza di Swissmedic (per ulteriori informazioni consultare la pagina web [Medicamenti fitoterapeutici, swissmedic.ch](https://www.swissmedic.ch)). I rispettivi elenchi, compresi quelli con i medicinali complementari e fitoterapeutici attualmente omologati, sono disponibili alla pagina [Liste ed elenchi \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch).

Ai sensi dell'art. 59 LATer (legge sugli agenti terapeutici), a seguito dell'uso di medicinali gli operatori sanitari e le aziende farmaceutiche sono soggetti all'obbligo di notifica in caso di comparsa di effetti indesiderati gravi e/o fino ad allora non conosciuti. La LATer prevede inoltre che i consumatori, i pazienti e le loro organizzazioni, nonché i terzi interessati, possano notificare a Swissmedic i fenomeni e gli effetti indesiderati degli agenti terapeutici.

Sia le [derrate alimentari](#) che i [cosmetici](#) sono soggetti al diritto sulle derrate alimentari e sono regolamentati nella [legislazione sulle derrate alimentari](#). Pertanto, questi prodotti sono di competenza dell'Ufficio federale della sicurezza alimentare e di veterinaria (USAV). Le derrate alimentari comprendono, tra l'altro, gli [integratori alimentari](#) e i nuovi tipi di derrate alimentari (i cosiddetti «*novel food*», come p. es. la *cañihua* o gli estratti proteici di insetti) ecc. I cosmetici comprendono i prodotti utilizzati nella profumazione, nonché nella pulizia e nella cura di pelle, capelli, denti e mucose.

Né le derrate alimentari (compresi gli integratori alimentari e i nuovi tipi di derrate alimentari), né i cosmetici sono soggetti all'obbligo di notifica in seguito alla comparsa di effetti indesiderati.

Nel caso particolare in cui una notifica di effetti indesiderati gravi e/o fino ad allora non conosciuti comprenda sia medicinali sia derrate alimentari o cosmetici come prodotti sospetti, è analogamente considerata soggetta all'obbligo di notifica e deve essere inoltrata prima di tutto a Swissmedic.

In Svizzera i prodotti contenenti cannabidiolo (CBD) sono offerti non solo come medicinali omologati, ma anche, tra l'altro, come [derrate alimentari](#) (compresi gli integratori alimentari) e cosmetici attualmente non commercializzabili ([Prodotti contenenti CBD \(cannabidiolo\) – Panoramica, swissmedic.ch](#)). In Svizzera sono attualmente omologati da Swissmedic due medicinali contenenti CBD, vale a dire Epidyolex® e Sativex®. Nel caso dovessero verificarsi effetti indesiderati in relazione a prodotti contenenti cannabinoidi, Swissmedic ne registra le notifiche. Se necessario, i prodotti vengono classificati

dal gruppo di esperti per le questioni di delimitazione ai sensi della legislazione applicabile e, se non si tratta di medicinali, vengono inseriti nella corretta categoria.

Riassumendo, Swissmedic richiama l'attenzione su quanto segue:

Prodotto sospetto	Autorità competente per le notifiche di presunti effetti indesiderati
Medicamenti complementari e fitoterapeutici (agenti terapeutici)	Swissmedic Farmacovigilanza Hallerstrasse 7 3012 Berna E-mail : vigilance@swissmedic.ch Notifica di effetti indesiderati di medicinali per medici e farmacisti o notifica tramite formulario di notifica online per pazienti e familiari
Derrate alimentari incl. integratori alimentari, cosmetici	Ufficio federale della sicurezza alimentare e di veterinaria (USAV) Schwarzenburgstrasse 155 3003 Berna E-mail : info@blv.admin.ch Sito internet : www.blv.admin.ch
I prodotti contenenti cannabidiolo (CBD) sono disponibili, tra l'altro, come medicinali: <ul style="list-style-type: none"> • Medicamenti omologati: Epidyolex® e Sativex® 	Swissmedic

Ulteriori informazioni sulla classificazione di determinati prodotti nella categoria corrispondente sono disponibili alle pagine web [Problemi di delimitazione \(swissmedic.ch\)](#) o [Criteri di delimitazione \(admin.ch\)](#).

Importante cambiamento dal 1° gennaio 2024

Sicurezza dei medicinali: adattati i requisiti di Swissmedic per la valutazione medica dei rapporti sui casi individuali

Valeriu Toma, Thomas Stammschulte

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

La valutazione medica dei singoli casi clinici migliora la qualità delle notifiche ed è uno strumento importante per il riconoscimento precoce dei segnali. Swissmedic ha adattato i requisiti e, a partire dal 1° gennaio 2024, si aspetta dalle aziende farmaceutiche una valutazione medica con le seguenti informazioni per i singoli case report (tabella 1):

1. Notorietà dell'effetto indesiderato (EI)

Per tutti gli EI notificati sono necessarie le seguenti informazioni: dettagli relativi all'esistenza di dati conosciuti («labelledness») nell'informazione professionale (IP) svizzera o, nel caso di EI in essa non descritti, ulteriori dati sulla loro presenza («listedness») nel *Core Company Data Sheet* (CCDS).

Inoltre, solo in caso di EI «gravi e *unlabelled*»: conoscenze attinte dalla letteratura, effetti di classe, casi analoghi nella banca dati ecc.

2. Valutazione della causalità

Deve essere effettuata solo per EI gravi. Sono da considerare, per esempio, la correlazione temporale, le informazioni su *dechallenge* e *rechallenge* e le cause alternative. Una valutazione con «*unrelated*» (non correlato) o «*not assessable*» (non valutabile) è giustificata solo se plausibile e comprensibilmente motivabile. Da notare che, per le notifiche spontanee, in linea di principio bisogna presupporre una cosiddetta «*implied causality*» (causalità implicita).

3. Necessità di misure di riduzione del rischio (compresa analisi dei segnali)

Le relative informazioni sono necessarie solo per EI gravi non elencati nell'informazione professionale svizzera (*serious/unlabelled*).

Swissmedic raccomanda di inserire la valutazione medica nel campo *Sender's comment*.

Tabella 1

Effetti indesiderati (EI)	Requisiti per la valutazione medica
<i>Non-serious / unlabelled</i>	Notorietà dell'EI (limitata a IP + CCDS)
<i>Serious / labelled</i>	Notorietà dell'EI (limitata a IP + CCDS) Valutazione della causalità
<i>Serious / unlabelled</i>	Notorietà dell'EI Valutazione della causalità Misure di riduzione del rischio

Riferimenti bibliografici

- LATer art. 58, 59
- OM art. 61, 65, 66
- Linee guida internazionali di Good Case Management Practice (EMA Module VI, CIOMS V, ICH E2D)

Aggiornamento della guida complementare *RMP ICH E2E Informazioni Presentazione HAM*

La guida complementare *RMP ICH E2E Informazioni Presentazione HAM* è stata ampiamente rielaborata. La modifica più importante riguarda l'obbligo di presentare un RMP, che ora si applica solo alle domande di prima omologazione per nuovi principi attivi e alle loro estensioni di indicazione.

Non vi è alcun obbligo di RMP per i principi attivi noti senza/con innovazione e per i biosimilari.

Ulteriori adeguamenti comprendono, tra l'altro, precisazioni relative alla presentazione degli aggiornamenti dell'RMP, nonché all'attuazione dell'RMP e a ulteriori misure di minimizzazione del rischio.

Le modifiche entrano in vigore il 01.11.2023.

[Guida complementare RMP ICH E2E
Informazioni Presentazione HAM](#)

Retrospektiva statistica 2022

Farmacovigilanza: medicinali per uso umano

Swissmedic valuta i segnali di sicurezza riguardanti medicinali e vaccini sulla base di notifiche di effetti indesiderati (EI) provenienti dalla Svizzera. Se gli accertamenti confermano un nuovo rischio, si avviano le misure necessarie (p. es. adeguamento dell'informazione sul medicinale), spesso in accordo con le autorità partner internazionali. Nel quadro della rete di farmacovigilanza, tutte le notifiche delle operatrici e degli operatori sanitari, e in numero crescente delle pazienti e dei pazienti, vengono registrate nella banca dati nazionale e valutate da personale specializzato, talvolta su mandato di Swissmedic anche in sei centri regionali di farmacovigilanza (CRFV). Numerosi rapporti sugli effetti collaterali provenienti dalla Svizzera pervengono a Swissmedic attraverso le aziende farmaceutiche.

Attività

Nel 2022, l'attenzione si è nuovamente concentrata sulla sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19. Tuttavia, il numero di notifiche di effetti indesiderati sospetti è nettamente diminuito rispetto all'anno precedente (figura 1).

La banca dati VigilanceONE Ultimate, utilizzata per l'elaborazione degli effetti indesiderati notificati dalla Svizzera, è stata ulteriormente sviluppata e consente l'esecuzione di analisi specializzate per l'identificazione di nuovi segnali di sicurezza. Il nuovo strumento introdotto nel 2022 per le notifiche dirette da parte dei pazienti si è dimostrato utile nell'uso quotidiano.

I servizi di farmacovigilanza sono stati nuovamente messi a gara per il periodo 2023–2027, con una particolare attenzione rivolta a competenze mediche speciali.

È stata ulteriormente coltivata la stretta collaborazione con le autorità estere e con gli organismi multinazionali di esperti, p. es. nell'ambito di uno scambio regolare di segnali rilevanti per la sicurezza. Swissmedic ha informato regolarmente il pubblico sulle notifiche riguardanti le vaccinazioni contro il COVID-19 e sulle conoscenze acquisite. Alla fine del 2022 ha pubblicato 28 rapporti sul COVID-19 e altre informazioni rilevanti, e ha risposto a numerose richieste di informazioni da parte del pubblico e dei media.

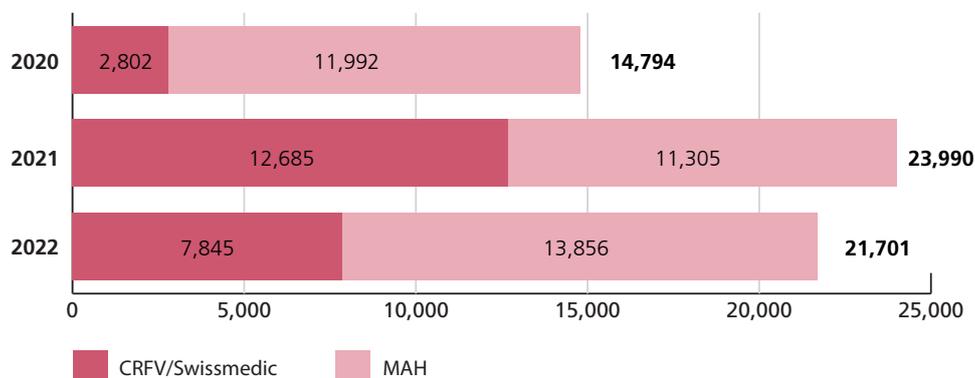


Figura 1: Numero di notifiche d'EI (primarie e *follow-up*) in Svizzera per destinatario primario

Vaccinovigilanza

Valeriu Toma

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic, Berna, Svizzera

Rapporto completo:

[Vaccinovigilanza - Eventi avversi dopo le vaccinazioni – Rapporto annuale 2022](#)

Riassunto degli effetti indesiderati a seguito di vaccinazione notificati in Svizzera nel corso del 2022

Nel corso del 2022 l'unità Farmacovigilanza di Swissmedic ha ricevuto dalla Svizzera un elevato numero di notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati a seguito di vaccinazione (*adverse events following immunization*, AEFI). Come nell'anno precedente (2021) la stragrande maggioranza di queste notifiche (>5000 casi) è stata presentata in relazione ai vaccini anti-COVID-19 durante la campagna di vaccinazione, proseguita per tutto il 2022. Inoltre, nel corso del 2022 sono state presentate in Svizzera 217 notifiche di AEFI riferite a vaccini **non** anti-COVID-19, un numero più elevato rispetto all'anno precedente (159 notifiche nel 2021), ma inferiore rispetto al 2020 (271 notifiche). Questi numeri non sono inaspettati e probabilmente sono ancora una conseguenza della campagna su larga scala di informazione e vaccinazione anti-COVID-19, durante la quale l'attenzione si è focalizzata principalmente sui vaccini anti-COVID-19. La maggior parte di queste notifiche riguarda tuttavia reazioni ben note successive alla vaccinazione anti-COVID-19 quali febbre, brividi o reazioni in sede di somministrazione. Il presente rapporto sintetico si concentra principalmente sugli AEFI in caso di vaccini **non** anti-COVID-19, poiché la sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 è stata oggetto di molteplici rapporti di sicurezza pubblicati periodicamente come aggiornamenti cumulativi sul sito web di Swissmedic. Nella parte finale di questo documento viene comunque presentata una breve sintesi delle

notifiche di AEFI relative alla vaccinazione anti-COVID-19 ricevute nel corso del 2022.

Analogamente all'anno precedente, le notifiche di AEFI presentate nel corso del 2022 sono state registrate, valutate e analizzate nella banca dati di farmacovigilanza di Swissmedic. Tuttavia, non erano disponibili dati precisi sul numero di dosi di vaccino somministrate in Svizzera nel corso del 2022 per diversi gruppi di vaccini **non** anti-COVID-19, per cui non è possibile trarre una conclusione netta sui tassi di notifica di AEFI. Come in passato, Swissmedic incoraggia la segnalazione spontanea di AEFI mediante notifiche di alta qualità, in quanto ciò consente il rilevamento precoce di nuovi segnali di sicurezza. Importanti questioni di sicurezza riguardanti i vaccini sono valutate, se necessario, nel quadro di una collaborazione internazionale con altre agenzie estere e/o con la partecipazione dello *Human Medicines Expert Committee* (HMEC) di Swissmedic. In caso di un aumento del tasso di notifica di AEFI all'interno della banca dati svizzera, seguito da una valutazione dei casi rilevanti, possono essere adottate misure di minimizzazione del rischio volte a garantire la sicurezza dei vaccini.

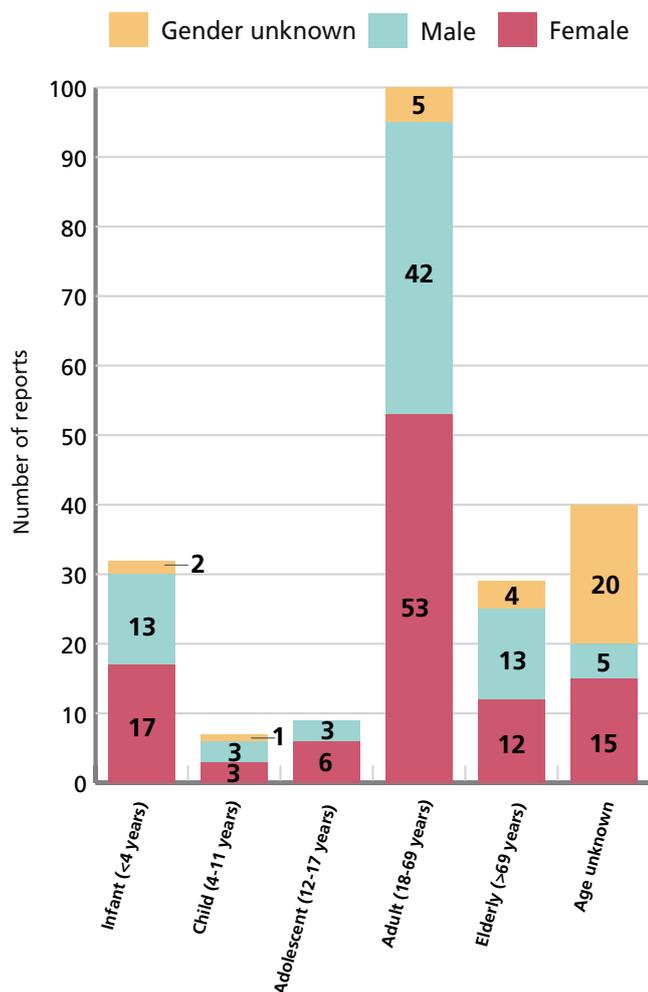


Figura 1: Numero di notifiche di AEFI per fascia di età e sesso, 2022

La **figura 1** confronta il numero di notifiche per fascia di età e sesso. Il maggior numero di notifiche di AEFI ha riguardato gli adulti (100 notifiche), seguiti da bambini piccoli (32 notifiche), anziani (29 notifiche), adolescenti (9 notifiche) e bambini (7 notifiche). Nel corso del 2022 il numero di notifiche riguardanti le persone di sesso femminile (106 notifiche; 48,8 %) ha superato il numero di notifiche riguardanti le persone di sesso maschile (79 notifiche; 36,4 %). In 32 notifiche di AEFI (14,7 %) non era indicato il sesso delle persone interessate. In 40 notifiche (18,4 %) non era indicata la fascia di età delle persone interessate.

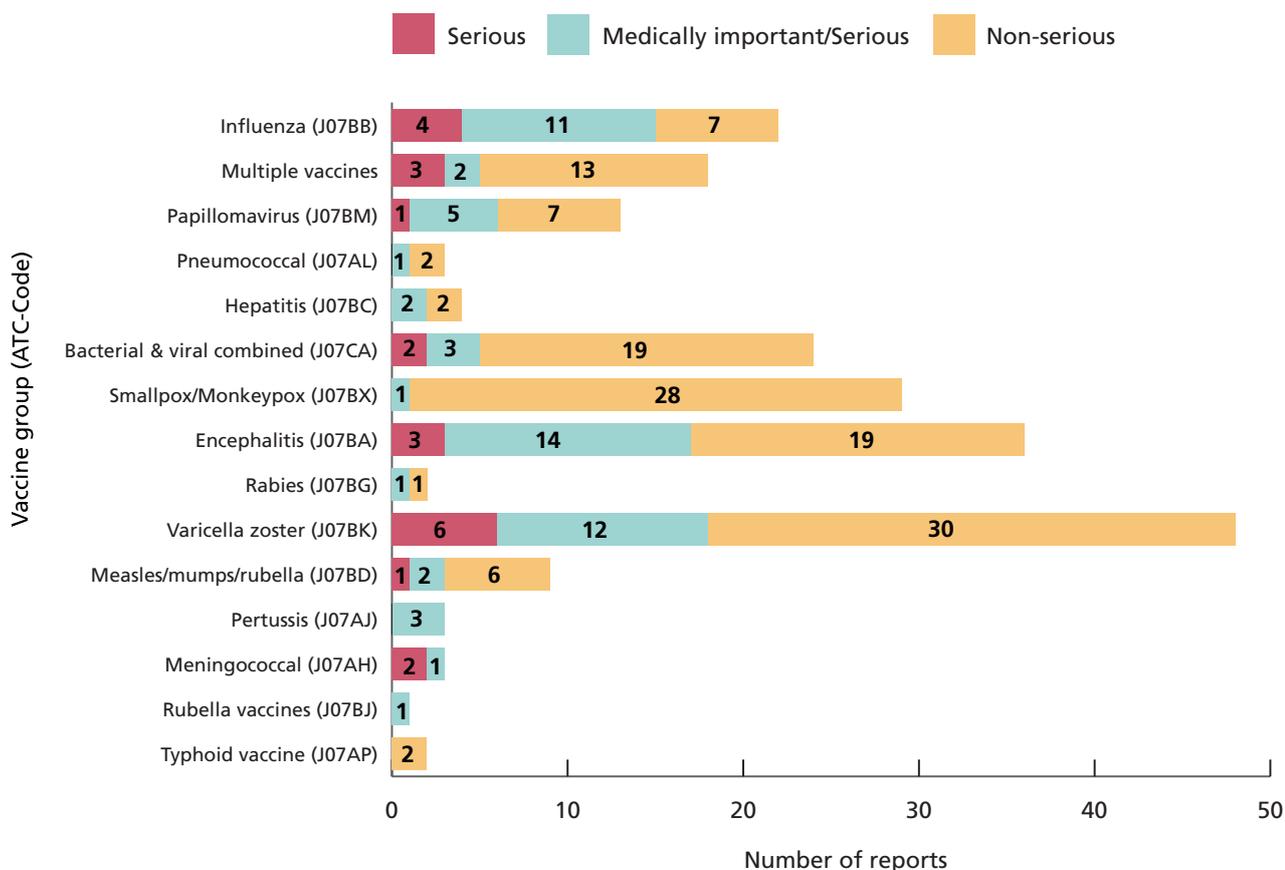


Figura 2: Numero di notifiche secondo il gruppo di vaccini (codice ATC) e la serietà dell'AEFI, 2022

La **figura 2** mostra il numero di notifiche spontanee di AEFI in base al gruppo di vaccini (codice ATC) e alla serietà dell'AEFI. Swissmedic non dispone di dati precisi concernenti il numero di dosi somministrate per ciascun gruppo di vaccini **non** anti-COVID-19 nel 2022 e quindi questa figura non indica quale gruppo di vaccini sia associato al tasso di AEFI più elevato (p. es. numero per 100 000 dosi). Generalmente, il caso notificato è considerato serio («serious») se riguarda un effetto indesiderato che ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina disabilità grave o prolungata, o comporta un'anomalia congenita. Inoltre, una notifica viene classificata come «importante dal punto di vista medico» (e quindi anche «seria») anche se non soddisfa i menzionati criteri per un effetto indesiderato «serio», ma riguarda un evento considerato significativo dal punto di vista medico. Tutte le altre notifiche sono classificate come «non serie» (p. es. effetti indesiderati autolimitanti con un

buon recupero). Delle 217 notifiche spontanee ricevute nel 2022, 136 (62,7 %) riguardavano eventi non seri, 58 (26,7 %) includevano solo eventi importanti dal punto di vista medico e 23 (10,6 %) si riferivano ad AEFI con conseguenze serie.

In generale, considerando tutti i vaccini nel 2022, la frequenza relativa (percentuale) dei casi «seri», compresi quelli «importanti dal punto di vista medico» (81 notifiche; 37,3 %) è stata superiore a quella dei precedenti anni 2021 (32,1 %) e 2020 (29,9 %).

Le notifiche riguardanti la somministrazione di molteplici (n >1) vaccini diversi, presentate in relazione a un sospetto di AEFI, sono riportate nella **figura 2** nella categoria «*Multiple vaccines*».

Rispetto agli anni precedenti, nel corso del 2022 è stato inviato un maggior numero di notifiche in relazione alla vaccinazione contro l'herpes zoster, contrassegnate nella **figura 2** con il codice ATC J07BK (*Varicella zoster*), e alla vaccinazione con-

tro il vaiolo delle scimmie, contrassegnata nella **figura 2** con il codice J07BX (Smallpox/Monkeypox). I numeri di queste notifiche non sono sorprendenti, dal momento che Swissmedic aveva omologato un nuovo vaccino contro l'herpes zoster verso la fine del 2021. Inoltre, nel corso del 2022 un nuovo vaccino contro il vaiolo, omologato in Europa e negli Stati Uniti, ha potuto essere somministrato anche in

Svizzera a soggetti ad alto rischio come misura preventiva contro l'infezione da virus del vaiolo delle scimmie. La maggior parte di queste notifiche è stata valutata come «non seria» per i vaccini contro l'herpes zoster (30 casi su 48; 62,5 %), e quasi tutte le notifiche in relazione alla vaccinazione contro il vaiolo/vaiolo delle scimmie (28 dei 29 casi nel 2022) contenevano solo AEFI «non seri» (1).

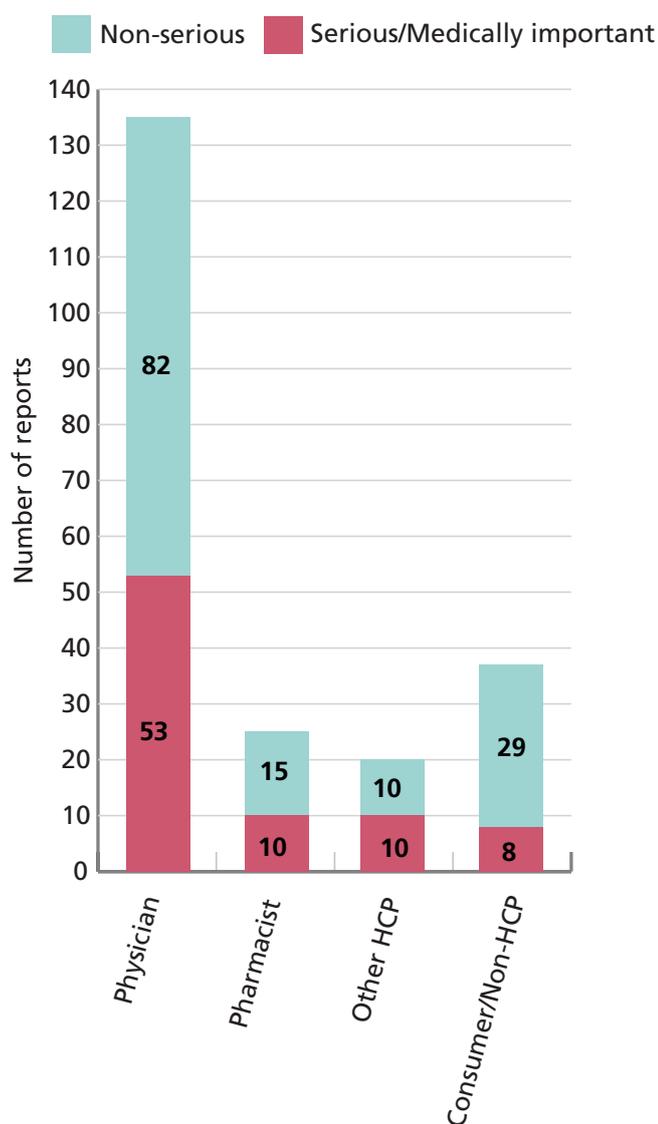


Figura 3: Numero di notifiche di AEFI per qualificazione della persona notificante e grado di gravità, 2022

La **figura 3** mostra il numero di notifiche di AEFI in Svizzera nel 2022 in funzione della persona notificante primaria e della serietà. La stragrande maggioranza dei casi è stata notificata da operatori sanitari, che hanno fornito dati confermati dal punto di vista medico e una buona qualità delle singole notifiche di AEFI. Un numero preponderante di casi di AEFI (135 su 217) è stato notificato da medici, che hanno segnalato anche il numero più elevato di casi «seri» o «importanti dal punto di vista medico» (53 su 135 notifiche). Va notato che i consumatori/pazienti sono al secondo posto per numero (37) di notifiche di AEFI non associate a vaccinazioni anti-COVID-19 presentate a Swissmedic nel corso del 2022.

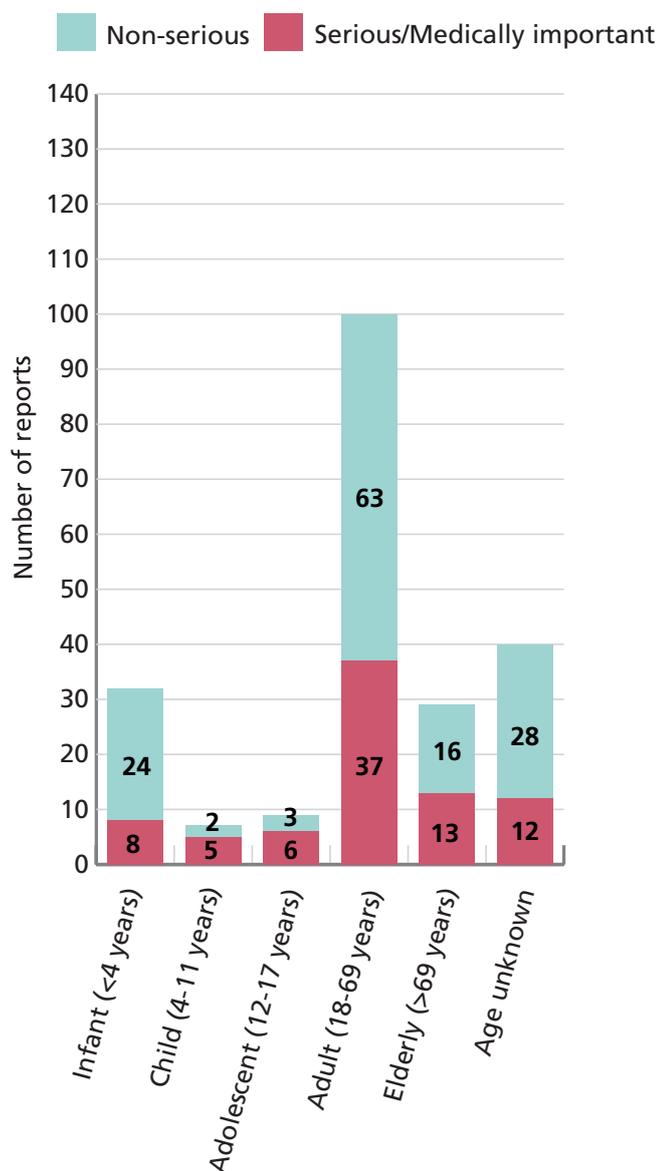


Figura 4: Numero di notifiche di AEFI per fascia di età e serietà, 2022

La **figura 4** mostra il numero di notifiche spontanee di AEFI in base alla fascia di età e alla serietà. È evidente che il numero più elevato di AEFI «seri» o «importanti dal punto di vista medico» (37 su 100 notifiche di AEFI in totale) è stato registrato nella fascia di età degli adulti, seguiti da anziani (13 su 29 notifiche), bambini piccoli (8 su 32 notifiche), adolescenti (6 su 9 notifiche) e bambini (5 su 7 notifiche).

Notifiche di AEFI ricevute da Swissmedic nel 2022 a seguito di vaccinazioni anti-COVID-19

In Svizzera, la campagna vaccinale anti-COVID-19 è continuata nel corso del 2022 e le notifiche di AEFI ricevute (>5000 casi) rispecchiano le notifiche spontanee sui vaccini anti-COVID-19 nel secondo anno della campagna nazionale di immunizzazione.

Nel corso del 2022 Swissmedic ha pubblicato otto aggiornamenti delle «Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera», l'ultimo dei quali (28° aggiornamento) è stato pubblicato il 25 novembre 2022 (2). Ciascuno di questi rapporti presenta in modo cumulativo il riepilogo dei sospetti effetti indesiderati del medicamento successivi alla vaccinazione anti-COVID-19 nel periodo di tempo compreso tra il 1° gennaio 2021 e la pubblicazione del rispettivo rapporto da parte di Swissmedic.

I rapporti di aggiornamento includono dati statistici (numeri complessivi), la rappresentazione e la classificazione delle reazioni sospette per singoli vaccini e per dosi somministrate, nonché informazioni aggiornate fornite da Swissmedic su particolari aspetti di sicurezza dei vaccini anti-COVID-19.

Complessivamente, le notifiche di effetti indesiderati ricevute e analizzate fino alla fine del 2022 non incidono sul profilo rischi-benefici positivo dei vaccini anti-COVID-19 utilizzati in Svizzera, confermandone ampiamente il profilo di effetti collaterali noto. Gli effetti collaterali noti dei vaccini anti-COVID-19 sono elencati nelle informazioni sul medicamento svizzero, che vengono costantemente aggiornate e pubblicate (3).

L'importante questione di sicurezza riguardante i casi di miocardite/pericardite è stata trattata con particolare attenzione nel 28° aggiornamento, poiché a seguito della vaccinazione con vaccini a mRNA anti-COVID-19 sono stati riportati casi molto rari di miocardite e pericardite. Questi casi si sono verificati generalmente entro 14 giorni dalla vaccinazione e più di frequente dopo la seconda dose vaccinale e negli uomini più giovani. Il 28° aggiornamento richiama l'attenzione degli operatori sanitari sui segni e i sintomi di miocardite e pericardite, allo scopo di informare le persone vaccinate della necessità di cercare immediatamente

consulenza e assistenza medica in caso di dolori toracici, respiro affannoso o palpitazioni. In caso di comparsa di tali sintomi occorre evitare sforzi fisici intensi fino a quando la causa dei sintomi non sia stata accertata.

Fino al 22 novembre 2022 (data di chiusura della raccolta dati per il 28° aggiornamento) erano stati notificati e valutati in Svizzera 416 casi di miocardite e/o pericardite con sospetta correlazione con le vaccinazioni su un totale di circa 16,7 milioni di dosi di vaccino somministrate. Di questi casi, 94 si sono manifestati in correlazione temporale con Comirnaty (18 dei quali dopo la terza dose) e 306 con Spikevax (25 dei quali dopo la terza dose); in 12 casi il vaccino non è stato identificato, mentre 4 casi hanno riguardato il vaccino anti-COVID-19 di Janssen. La grande maggioranza dei casi riguardava soggetti di sesso maschile (n = 300, 72,11 %) e l'età media era di 36,64 anni (mediana: 34 anni; intervallo: da 14 a 88 anni). Le persone affette hanno ricevuto cure mediche e la maggior parte di loro si è ripresa. Non ci sono state evidenze che il numero di notifiche di miocardite e/o pericardite ricevute da Swissmedic sia aumentato dopo le iniezioni di richiamo/terze vaccinazioni (5). Vari studi hanno dimostrato che l'infiammazione del muscolo cardiaco e del pericardio nei soggetti di età inferiore ai 30 anni è stata osservata più frequentemente dopo la vaccinazione con Spikevax che dopo la vaccinazione con Comirnaty.

Un'altra questione di sicurezza presentatasi nel 2022 e pubblicata nel 26° aggiornamento del 1° luglio 2022 (4) riguarda le notifiche di orticaria (ponfi) ricevute da Swissmedic a seguito di vaccinazioni di richiamo anti-COVID-19. Nel complesso, il profilo degli effetti indesiderati notificati dopo una dose di richiamo del vaccino o terza dose era in gran parte simile al profilo dopo la prima e la seconda dose di vaccino. È rimasta tuttavia l'eccezione dei casi di orticaria, notificati a Swissmedic per lo più dopo vaccinazioni di richiamo con Spikevax.

Fino al 28 giugno 2022 (data di chiusura della raccolta dati per il 26° aggiornamento) sono state ricevute 1228 di tali notifiche in correlazione temporale con la vaccinazione (intervallo di 0-72 giorni), la maggior parte delle quali (circa il 78 %) è stata inviata dalle persone colpite stesse. Le notifiche re-

lative a questi casi spesso descrivono un'orticaria comparsa su varie parti del corpo mediamente circa 11 giorni dopo la vaccinazione di richiamo e caratterizzata da episodi ricorrenti per un lungo periodo di tempo. Il quadro clinico descritto in molte delle notifiche corrisponde con grande probabilità a un'orticaria spontanea acuta (<6 settimane) o cronica (>6 settimane). In media le notifiche sono state presentate 32 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e nella maggior parte delle persone affette i sintomi non si erano ancora risolti al momento della notifica. Il 60 % delle notifiche era relativo a donne e il 40 % a uomini. L'età media era di circa 40 anni. I risultati sull'insorgenza di orticaria dopo la vaccinazione di richiamo con Spikevax sono stati nel frattempo inclusi nelle informazioni sul medicamento (3).

Un ulteriore aggiornamento di sicurezza cumulativo (29° aggiornamento, attualmente il più recente) relativo ai vaccini anti-COVID-19 è stato pubblicato da Swissmedic sul sito web il 24 febbraio 2023 (6).

Riferimenti bibliografici

- (1) [Notifiche di sospetti effetti indesiderati dopo la vaccinazione contro il vaiolo delle scimmie in Svizzera](#); Swissmedic Vigilance-News Edizione 30 – Maggio 2023
- (2) [Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera – 28° aggiornamento](#); Swissmedic Website, 25.11.2022
- (3) AIPS (www.swissmedicin.ch)
- (4) [Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera – 26. aggiornamento](#); Swissmedic Website, 01.07.2022
- (5) [Taux de myocardites et de péricardites suite à la primovaccination et à l'administration de la dose de rappel des vaccins à ARNm contre le COVID-19 en Suisse](#); Swissmedic Vigilance-News Edition 28 – Mai 2022
- (6) [Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera – 29° aggiornamento](#); Swissmedic Website, 24.02.2023

Vigilanza dei medicinali per uso veterinario

Cedric R. Müntener

Divisione medicinali veterinari, Swissmedic, Berna, Svizzera

Rapporto completo:

[Vigilanza dei medicinali per uso veterinario – Rapporto annuale](#)

Notifiche di effetti indesiderati nel 2022: l'essenziale in breve

- 422 notifiche, aumento rispetto al 2021: 23 %
- Specie animali solitamente colpite: 254 cani, 104 gatti, 31 vacche/manzi/vitelli
- Categorie di medicinali più colpite: antiparassitari (141), preparati ormonali (103), preparati attivi sul sistema nervoso (76), anti-infettivi (21)
- 139 casi di sospetta inefficacia, prevalentemente con antiparassitari e preparati ormonali
- 47 casi notificati da Tox Info Suisse
- 30 casi di ingestione accidentale di compresse aromatizzate da parte di cani/gatti
- 104 casi di persone esposte a medicinali veterinari
- 6 procedure di gestione del segnale avviate

Informazioni sul sito web di Swissmedic

Farmacovigilanza al centro dell'attenzione

Imparare dalle notifiche di effetti collaterali – casi dalla farmacovigilanza

17.11.2023

Episodio ipotonico-iporesponsivo e vaccinazioni dell'immunizzazione di base nei bambini piccoli



29.09.2023

Preparati di ferro parenterali e ipofosfatemia



11.08.2023

Tizanidina e interazioni clinicamente rilevanti



07.07.2023

Betaseptic e ustioni



01.06.2023

Contraccettivi ormonali combinati (COC) ed eventi tromboembolici



09.05.2023

Metamizolo e agranulocitosi



11.04.2023

Loperamide e sovradosaggio intenzionale



08.02.2023

Pancreatite da farmaci



26.11.2022

Fluorochinoloni e tendiniti / rotture di tendini



21.11.2022

Amiodarone e ipertiroidismo



Maggiori informazioni sul nostro sito web:
www.swissmedic.ch/pv-in-the-spotlight-it

Healthcare Professional Communication

Alcune pagine Internet sono disponibili solo in tedesco/francese

25.10.2023

DHPC – Gavreto® (pralsetinib)

Mancata estensione dell'omologazione temporanea per l'indicazione «carcinoma midollare della tiroide con mutazione di RET»

24.10.2023

DHPC – Nulojix® (belatacept)

Modification de la dose d'entretien de 5 à 6 mg/kg en raison d'un nouveau procédé de fabrication

20.10.2023

DHPC – Integrilin® (eptifibatide)

Arrêt de la production d'Integrilin solution pour perfusion et d'Integrilin solution injectable : Augmentation du nombre de cas de nausées et/ou de vomissements après l'administration d'Integrilin

04.10.2023

DHPC – Vaxneuvance® (vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (15-valente, adsorbito))

Informazioni importanti sulla potenziale rottura delle siringhe preriempite di Vaxneuvance

29.09.2023

HPC – Propofol (Disoprivan®, Disoprivan PFS®, Propofol Labatec®, Propofol-Lipuro®, Propofol MCT Fresenius®, Recofol EDTA®)

Rischio di sepsi con prelievi multipli da un unico contenitore

26.09.2023

DHPC – Nordimet® (Metotrexato)

Informazioni relative alla sicurezza della specialità medicinale NORDIMET® soluzione iniettabile in penna preriempita (PEN)

29.08.2023

DHPC – Simulect (basiliximabum)

Update – Information importante concernant Simulect préparation injectable à 10 mg et 20 mg

23.08.2023

DHPC – Valproato (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Valproat Chrono Desitin®, Orfiril® long, Orfiril®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

Rischio potenziale per i figli di padri trattati con valproato -Nuove informazioni sul rischio potenziale di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini nati da padri trattati con valproato rispetto a quelli nati da padri trattati con lamotrigina o levetiracetam

23.06.2023

DHPC – Opdualag® (nivolumab, relatlimab)

Errore nella rubrica «Altre indicazioni – Indicazioni per la manipolazione» della informazione professionale del medicamento

Comunicazioni di carattere generale

27.11.2023

Avvertenza concernente le importazioni di melatonina e DHEA da parte di privati

Assumere di propria iniziativa ormoni regolatori del sonno o presunti preparati «anti-aging» può mettere in pericolo la salute

13.11.2023

Riunione dell'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Notevoli progressi nelle attività di armonizzazione dell'ICH a Praga, Repubblica Ceca

07.11.2023

Nuovo avviso sull'inoltro di notifiche di vigilanza relative a dispositivi medici

Swissmedic ha integrato le informazioni relative all'inoltro di notifiche di vigilanza (incidenti, rapporti delle tendenze e FSCA) per i dispositivi ai sensi dell'ordinanza relativa ai dispositivi medici (RS 812.213) e dell'ordinanza relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (RS 812.219)

06.11.2023

Gruppo di lavoro sui medicinali per terapie avanzate del Consorzio Access

Nel 2023, in seno al Consorzio Access, è stato formalmente istituito un gruppo di lavoro dedicato ai medicinali per terapie avanzate (Advanced Therapy Medicinal Products)

02.11.2023

Prodotti contenenti cannabidiolo (CBD) e altri cannabinoidi non soggetti alla legge sugli stupefacenti – Panoramica e guida attuativa

Questa scheda informativa non vale solo per il CBD, ma per tutti i cannabinoidi di origine vegetale, sintetica o semisintetica, nella misura in cui non sono soggetti alla legge sugli stupefacenti

01.11.2023

Swissmedic fa parte delle autorità inserite nell'elenco dell'OMS

Swissmedic, che era già considerata un'autorità di regolamentazione rigorosa, è stata dichiarata «WHO Listed Authority (WLA)»

31.10.2023

Operazione PANGEA XVI: campagna internazionale contro i medicinali falsificati e importati illegalmente

Le autorità hanno controllato in tutto il mondo le spedizioni di medicinali offerti online da fornitori criminali

09.10.2023

Falsificazioni in circolazione del medicamento antidiabetico Ozempic

Il Regierungspräsidium di Friburgo in Brisgovia (D) mette in guardia dall'uso delle penne Ozempic® falsificate

09.10.2023

Rischi per la salute dovuti alle nuove droghe sintetiche: altre sostanze psicoattive vietate

Elenco degli stupefacenti integrato con 10 sostanze singole e un gruppo di sostanze

01.10.2023

Adattamento della guida complementare Tecnologie mobili e del relativo formulario

Secondo l'ultimo RMP approvato, i documenti di formazione sono considerati informazioni richieste dal diritto in materia di agenti terapeutici

01.10.2023

Adeguamento della guida complementare Requisiti formali

Precisione della presentazione via eDOK e eCTD per i medicinali in co-marketing; rettifica relativa alla scadenza di presentazione delle modifiche senza valutazione (MVet)

28.09.2023

Swissmedic approva il vaccino contro il coronavirus Spikevax XBB.1.5 di Moderna Switzerland GmbH

Spikevax XBB.1.5 omologato a partire dai 18 anni di età

25.09.2023

Swissmedic offre Scientific Advice per l'approccio basato sul peso dell'evidenza (Weight-of-Evidence, WoE) descritto nell'addendum alla linea guida ICH S1B(R1)

Scientific Advice per l'approccio basato sul peso dell'evidenza (Weight-of-Evidence, WoE)

22.09.2023

Swissmedic approva il vaccino contro il coronavirus Comirnaty XBB.1.5 di Pfizer

Comirnaty XBB.1.5 omologato a partire dai 12 anni di età

15.09.2023

Adattamento della guida complementare Omologazione temporanea per medicinali per uso umano

Precisazione medicamento omologato, scadenze armonizzate per le domande prima del limite di scadenza e adattamento della terminologia

10.09.2023

Banca dati SwissGMDP

Analogamente alla banca dati EudraGMDP dell'EMA (European Medicines Agency), Swissmedic attiverà una banca dati SwissGMDP

06.09.2023

Medicamenti complementari e fitoterapeutici contenenti etanolo nelle popolazioni pediatriche

I benefici derivanti dall'uso del medicamento contenente etanolo devono essere superiori ai rischi potenziali

01.09.2023

Assegnazione dei gruppi di medicinali MCF

è stata aggiornata

24.08.2023

Rischio potenziale per i nati di padri che hanno assunto il principio attivo valproato

Modifica cautelativa delle informazioni sul medicamento per i preparati a base di valproato

17.08.2023

Studio di benchmarking 2022

Confronto internazionale dei tempi di omologazione in Svizzera

02.08.2023

Partecipazione di Swissmedic all'iniziativa «OPEN» dell'Agencia europea per i medicinali (EMA)

L'Agencia europea per i medicinali EMA apre le procedure per le autorità non UE (iniziativa OPEN)

27.07.2023

MRA tra la Svizzera e gli USA sulle prassi di fabbricazione di medicinali in vigore

Riconoscimento reciproco in linea di principio delle ispezioni effettuate dall'altra autorità (Swissmedic o FDA)

26.07.2023

Autorizzazione d'esercizio di Dr. Heinz Welti AG: revoca della sospensione dell'autorizzazione d'esercizio nella sede di Bubendorf

Revoca totale della sospensione per Dr. Heinz Welti AG

26.07.2023

La Svizzera diventa osservatore ufficiale presso l'International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH)

Su richiesta di Swissmedic e scienceindustries, il VICH ha concesso alla Svizzera lo status di osservatore ufficiale del VICH

25.07.2023

Nuovi criteri di donazione del sangue per uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini

Swissmedic modifica i criteri di donazione su richiesta di Trasfusione CRS Svizzera

14.07.2023

Informazioni importanti per chi viaggia all'estero portando con sé medicinali

Prima di intraprendere un viaggio all'estero, chi necessita di medicinali dovrebbe informarsi sulle disposizioni vigenti nel Paese di destinazione e in quelli di transito

07.07.2023

Aperta la Public Consultation del Reflection Paper dell'ICH in Svizzera

International Harmonisation of Real-World Evidence Terminology and Convergence of General Principles Regarding Planning and Reporting of Studies Using Real-World Data, with a Focus on Effectiveness of Medicines

05.07.2023

Contaminazioni nitrosamminiche nei medicinali: Swissmedic istituisce un gruppo di esperti

«Gruppo di esperti sulle nitrosammine»: centro di competenza e centro di coordinamento per le questioni relative alle nitrosammine

23.06.2023

Riunione dell'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Nuovi settori di armonizzazione adottati parallelamente al significativo progresso delle attività in corso a Vancouver, Canada

22.06.2023

Modifica della guida complementare Omologazione di biosimilari

Aggiornamento del capitolo 5.10 sull'intercambiabilità

21.06.2023

Medicamenti con una componente costituita da un dispositivo medico (prodotti combinati)

Attuazione delle disposizioni transitorie per i dispositivi medici

15.06.2023

Aggiornamento della guida complementare Medicamenti omeopatici, antroposofici e altri medicinali complementari

Precisazione in merito al contenuto e integrazione della guida complementare, tra l'altro per quanto riguarda la dichiarazione, i testi delle confezioni e le indicazioni nell'informazione destinata ai pazienti

13.06.2023

Swissmedic pubblica il rapporto di gestione 2022

Il 9 giugno 2023 il Consiglio federale ha approvato il rapporto di gestione 2022 di Swissmedic e, pertanto, anche il resoconto sull'anno dell'anniversario

01.06.2023

Termini di implementazione posticipati per i Replacement Change

Modifica delle guide complementari *Modifiche ed estensioni dell'omologazione HAM* e *Modifiche TAM*

01.06.2023

Modifica della guida complementari Procedura di omologazione accelerata e guida complementari Omologazione temporanea per medicinali per uso umano

Ora è possibile scambiare documenti relativi all'AAA tramite il portale eGov

L'elenco completo è disponibile alla pagina internet:
www.swissmedic.ch/updates-it





Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Divisione Sicurezza dei medicinali
Hallerstrasse 7
3012 Berna
Svizzera
www.swissmedic.ch