



FarmaNews n.3

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

MAGGIO-GIUGNO 2023

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **GAVRETO (pralsetinib): aumento del rischio di tubercolosi e misure per minimizzare questo rischio**
- **Adakveo (crizanlizumab): EMA raccomanda la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio**
- **Antibiotici Fluorochinolonici ad uso sistemico ed inalatorio: richiamo alle limitazioni d'uso**
- **Antibiotici fluorochinolonici: richiamo alle misure per ridurre il rischio di effetti collaterali di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili**
- **Idrossiprogesterone caproato: avviata la revisione EMA a seguito di problemi inerenti la sicurezza e l'efficacia**



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

- ✓ Valutazione del nesso di causalità delle reazioni avverse a farmaco: una revisione narrativa per trovare lo strumento più completo e facile da usare nel setting post-autorizzazione

J Appl Biomed. 2023 Jun;21(2):59-66.

doi: 10.32725/jab.2023.010. Epub 2023 Jun 21.

- ✓ Metformina per la prevenzione del long Covid

Med Lett Drugs Ther. 2023 May 29;65(1677):87-8

doi:10.58347/tml.2023.1677e



16.06.2023_GAVRETO (pralsetinib): aumento del rischio di tubercolosi e misure per minimizzare questo rischio

In Unione Europea, GAVRETO è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene REarranged during Transfection (RET) non precedentemente trattati con un inibitore di RET.

Un'indagine dei dati globali di sicurezza relativi a Gavreto ha identificato 9 casi di tubercolosi in pazienti trattati con pralsetinib, la maggior parte dei quali (7/9) è stata registrata in regioni dove la tubercolosi è endemica. Gli eventi hanno interessato pazienti con e senza storia nota pregressa di tubercolosi. Nella maggior parte dei casi è stata segnalata tubercolosi extrapolmonare, come tubercolosi linfonodale, tubercolosi peritoneale o tubercolosi renale.

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati per tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"), secondo le raccomandazioni e procedure locali. Nei pazienti con tubercolosi attiva o latente, la terapia antimicobatterica standard deve essere avviata prima di iniziare il trattamento con Gavreto.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.06.16_NII_Gavreto_pralsetinib_IT.pdf



15.06.2023 **Adakveo (crizanlizumab): EMA raccomanda la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Adakveo è stato autorizzato nell'Unione Europea nell'ottobre 2020 per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive (vaso occlusive crises - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale e superiore a 16 anni.

Al momento della sua approvazione nell'Unione Europea, i dati a sostegno degli effetti di Adakveo non erano stati considerati completi a causa di alcune incertezze sull'entità dell'effetto di Adakveo. Al medicinale era stata quindi concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio a condizione che la ditta fornisse i dati dello studio STAND (CSEG101A2301)¹ per confermare l'efficacia e la sicurezza del medicinale.

Il CHMP che ha valutato i dati ha concluso che lo studio non ha confermato il beneficio clinico di Adakveo.

Poiché lo studio STAND non ha confermato un beneficio clinico, il CHMP ha concluso che il rapporto beneficio-rischio di Adakveo non è più favorevole e l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata sarà revocata nell'Unione Europea.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.06.15_NII_Adakveo_IT.pdf

08.06.2023_Antibiotici Fluorochinolonici ad uso sistemico ed inalatorio: richiamo alle limitazioni d'uso

12.05.2023_Antibiotici fluorochinolonici: richiamo alle misure per ridurre il rischio di effetti collaterali di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili

Il comitato per la sicurezza dell'EMA, il PRAC, ribadisce agli operatori sanitari che l'uso di antibiotici fluorochinolonici somministrati per via orale, iniezione o inalazione deve essere limitato a causa del rischio di effetti collaterali invalidanti, di lunga durata e potenzialmente irreversibili.

Queste restrizioni sono state introdotte nel 2019 a seguito di una revisione a livello di UE su questi effetti collaterali molto rari ma gravi. Uno studio finanziato dall'EMA ha dimostrato che sebbene l'uso di antibiotici fluorochinolonici sia diminuito, questi medicinali sono ancora prescritti al di fuori degli usi raccomandati.

I fluorochinoloni ad uso sistemico ed inalatorio **NON** devono essere prescritti per:

- i pazienti che abbiano avuto in precedenza delle reazioni avverse gravi con un antibiotico chinolonico o fluorochinolonico;
- le infezioni non gravi o autolimitanti (come faringiti, tonsilliti e bronchiti acute);
- le infezioni da lievi a moderate (incluse cistite non complicata, esacerbazione acuta di bronchite cronica e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), rinosinusite batterica acuta e otite media acuta) a meno che gli altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni siano ritenuti inappropriati;
- le infezioni non batteriche, ad es. prostatite non batterica (cronica);
- prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore.



I fluorochinoloni ad uso sistemico ed inalatorio sono associati a reazioni avverse molto rare ma gravi, invalidanti, di lunga durata e potenzialmente irreversibili.

Questi effetti indesiderati molto rari ma gravi includono tendini infiammati o lacerati, dolore o debolezza muscolare, dolore o gonfiore articolare, difficoltà a camminare, sensazione di formicolio, bruciore, stanchezza, depressione, problemi di memoria, disturbi di sonno, vista, udito e gusto e odore alterati.

- Il gonfiore e la lesione del tendine possono verificarsi entro 2 giorni dall'inizio del trattamento con un fluorochinolone, ma possono verificarsi anche diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento.

- Nei soggetti con più di 60 anni, con storia di problemi ai reni o di trapianto di organi o se si sta assumendo un corticosteroide (medicinali come il prednisolone o l'idrocortisone) vi è un rischio maggiore di sviluppare danni ai tendini con un fluorochinolone.

Questi medicinali devono quindi, essere prescritti solo nelle indicazioni approvate e dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi sul singolo paziente.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.06.08_NII_Antibiotici-Fluorochinolonic_i_IT.pdf

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.05.22_com-EMA_Antibiotici-fluorochinolonic_i_IT.pdf



12.05.2023_Idrossiprogesterone caproato: avviata la revisione EMA a seguito di problemi inerenti la sicurezza e l'efficacia

Nell'UE, questi medicinali sono disponibili come idrossiprogesterone caproato e vengono somministrati con iniezioni alle donne in gravidanza per prevenire l'interruzione della gravidanza o il parto prematuro. In alcuni paesi sono anche autorizzati per il trattamento di vari disturbi ginecologici, compresi i disturbi causati dalla mancanza di un ormone chiamato progesterone.

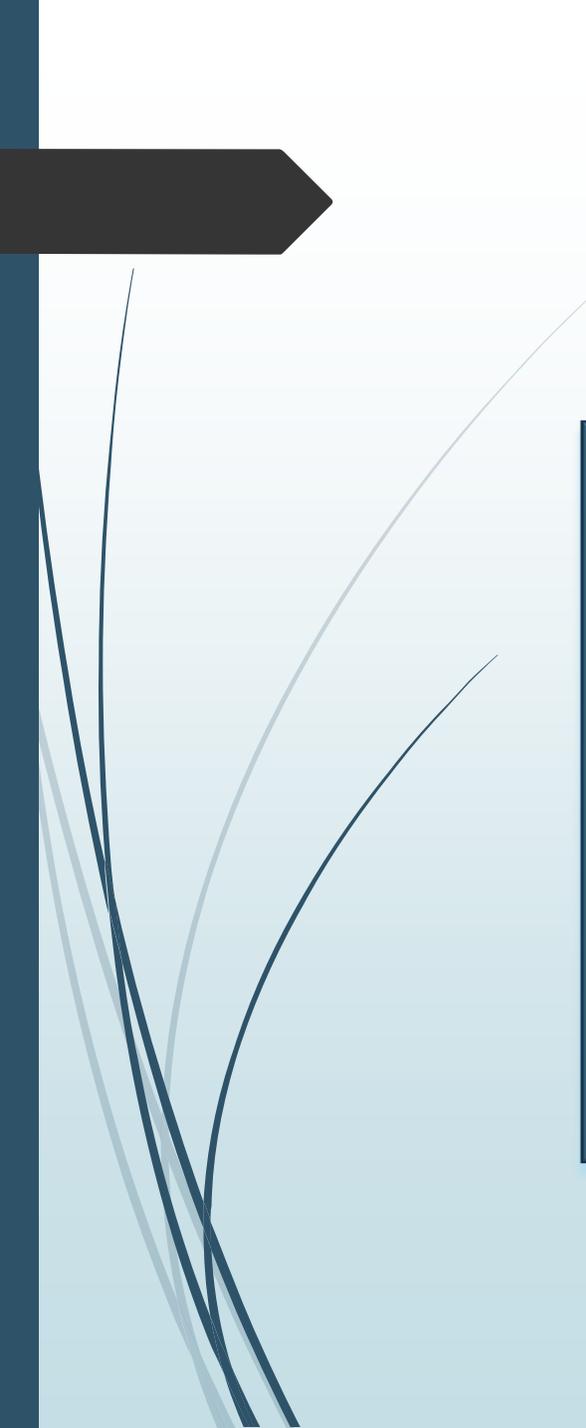
Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha avviato questa revisione a causa di quanto emerso dai risultati di uno studio che ha suggerito che le persone che sono state esposte all'idrossiprogesterone caproato in utero potrebbero avere un aumentato rischio di cancro rispetto a quelle non esposte. Il rischio sembrava aumentare quando il medicinale veniva usato durante il primo trimestre di gravidanza e con il numero di iniezioni somministrate. L'uso di idrossiprogesterone caproato durante il secondo o terzo trimestre sembrava aumentare ulteriormente il rischio di cancro per i maschi ma non per le femmine.

L'EMA comunicherà le raccomandazioni del PRAC una volta conclusa la revisione.

[Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.](#)

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.05.12_com-EMA_avvio_referral_idrossiprogesterone_caproato.pdf



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Causality assessment of adverse drug reaction: A narrative review to find the most exhaustive and easy-to-use tool in post-authorization settings

*P. Pradhan , L. Cloutier et al.
J Appl Biomed
DOI: 10.32725/jab.2023.010*

A cura di Ilenia De Carlo

Journal of APPLIED BIOMEDICINE

J Appl Biomed 21:59-66, 2023 | DOI: 10.32725/jab.2023.010

Causality assessment of adverse drug reaction: A narrative review to find the most exhaustive and easy-to-use tool in post-authorization settings

In sintesi

A dispetto dei grandi numeri stimati per le ADR sia come problema di salute sia di costo per i SS, solo il 5% delle ADR viene segnalato alle autorità sanitarie in tutto il mondo ogni anno. In parte ciò è dovuto a mancanza di consapevolezza. Per implementare la segnalazione da parte dei medici e degli operatori sanitari potrebbe essere utile ricorrere agli strumenti di valutazione del nesso di causalità. Nei vari contesti clinici lo strumento più semplice da usare e più completo è l'algoritmo di Naranjo che potrebbe essere introdotto sistematicamente nelle cartelle cliniche.

Le reazioni avverse a farmaco, definite dall'OMS e dalla FDA come reazioni nocive non volute conseguenti all'uso di un medicinale alle dosi normalmente utilizzate per il trattamento e dall'UE come reazioni nocive non volute conseguenti non solo all'uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'AIC, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale; rappresentano un problema rilevante sia in termini di salute pubblica (nei Paesi sviluppati come il Canada si stimano 200.000 ADR gravi all'anno e 22.000 decessi; nei Paesi in via di sviluppo come l'India i decessi sarebbero 400.000 e 720.000 le ADR gravi all'anno) sia in termini di costo per i servizi sanitari (il costo per il sistema sanitario canadese è stimato tra \$13.7 e \$17.7 miliardi).

Tuttavia, indagare se un dato farmaco ha causato una ADR rimane una sfida importante e un processo molto soggettivo. La valutazione del nesso di causalità gioca, in tal senso, un ruolo vitale e rimane un approccio prezioso in farmacovigilanza per rilevare un collegamento causale tra una ADR e un trattamento farmacologico.

Sono disponibili vari tipi di strumenti o metodi di valutazione per la valutazione del nesso di causalità delle ADR. Questi hanno una base ampia su tre approcci principali: (1) giudizio di esperti o introspezione globale, (2) approcci basati su algoritmi e (3) probabilistici o approcci bayesiani (Sassolas et al., 2010).



NdR: Anche se al momento nessun metodo è universalmente riconosciuto come il migliore, la valutazione da parte di esperti sembra essere molto efficace, ma essendo condizionata dal tipo di esperti coinvolti risente particolarmente del problema della riproducibilità e della difficoltà organizzativa.

Gli algoritmi decisionali cercano di rispondere al problema della riproducibilità mediante una serie di domande step by step che portano a una classificazione standardizzata. Anche in questo caso però i numerosi algoritmi disponibili (più di 30), pur basandosi più o meno sugli stessi aspetti, possono portare a risultati anche molto diversi tra loro. Inoltre, nessuno di questi algoritmi si è dimostrato nettamente superiore agli altri e tutti hanno comunque il problema della variabilità individuale nella loro applicazione. Essendo però il metodo più semplice, è quello utilizzato più frequentemente nei sistemi della segnalazione spontanea. Gli algoritmi più diffusi sono quello di Naranjo [Naranjo CA et al, 1981] e quello dell'OMS [Meyboom RH et al, 1997].

L'approccio di tipo algoritmico include criteri di base che sono condivisi dai vari metodi, quello che cambia è il peso assegnato nei vari metodi ai singoli punti.

L'approccio probabilistico si basa sul teorema bayesiano, che fornisce risultati sotto forma di probabilità di causalità di un evento avverso. Questo viene calcolato combinando le informazioni di base, le conoscenze disponibili e i risultati specifici di un caso per determinare la probabilità che un dato farmaco abbia causato l'ADR (Behera et al., 2018).

Sebbene questi tre approcci di valutazione del nesso di causalità variano in molti aspetti, condividono alcuni attributi comuni. Tutti portano una serie di domande che generano dettagli pertinenti su un caso particolare che coinvolge una sospetta ADR.

Diverse procedure vengono successivamente adottate per convertire le risposte a queste domande per stimare la relazione di causa ed effetto di un ADR prima che possa essere presa qualsiasi decisione riguardante il farmaco sospetto. (Hutchinson and Lane, 1989)

Ogni anno vengono segnalate al Sistema Sanitario canadese più di 32.000 ADR dagli operatori sanitari degli ospedali e delle cliniche, ma questo rappresenta solo il 5% dei casi vissuti da canadesi ogni anno.



NdR: Uno dei limiti noti della segnalazione spontanea è la “sottosegnalazione” o “underreporting”. L’entità della sotto-segnalazione è ampiamente variabile a seconda delle stime, tuttavia è certo che il numero di ADR segnalate costituisca una percentuale minima del totale delle ADR che si verificano. Anche se non è possibile stimare esattamente l’entità della sotto-segnalazione, il fenomeno è sicuramente rilevante e diffuso, come evidenziato da una revisione sistematica di 37 diversi studi condotti in 12 differenti paesi e le motivazioni alla base del fenomeno sono molteplici e complesse. (L. Hazell, A W Shakir. Under-reporting of adverse drug reaction: a systematic review. *DrugSaf* 2006; 29:385)

Gli autori di questa revisione narrativa, ipotizzando che dietro la mancata segnalazione di una ADR potrebbe esserci il mancato riconoscimento a causa di una valutazione del nesso di causalità scarsa/irregolare, sebbene nell’ambito del sistema di sorveglianza non sia richiesto ai medici e agli operatori sanitari di valutare il nesso di causalità, forniscono una panoramica aggiornata dei vari strumenti di valutazione del nesso di causalità con l’obiettivo di rintracciare uno specifico strumento di valutazione che sia intuitivo, semplice, facile da usare e utilizzabile in modo efficiente dai lavoratori del settore sanitario ospedaliero e degli ambulatori medici.

Per tutti gli strumenti di valutazione inclusi nella revisione, gli autori hanno calcolato la «facilità d’uso» secondo una valutazione soggettiva, non essendo disponibile uno standard oggettivo convalidato per confrontare la facilità d’uso di tali strumenti nei vari contesti sanitari.

Ogni strumento è stato analizzato da cinque revisori. Questi includevano quattro lavoratori di assistenza sanitaria e un revisore con tre anni di esperienza in una struttura di farmacovigilanza; insieme avevano esperienza nei contesti clinici canadese, indiano, ungherese e brasiliano.

I revisori hanno classificato soggettivamente ogni strumento in base alla "facilità d'uso" contrassegnandoli come:

- facile da usare (set di domande ben definito e semplice);
- complesso (insieme di domande difficili e non ben definite);
- dispendioso in termini di tempo (più di un'ora per rispondere a tutte le domande);
- complesso e dispendioso in termini di tempo.

Table 2. Eligible tools for causality assessment of ADRs: "Ease-of-use" in clinical settings (see Suppl. 2)

"Ease-of-use" in clinical context						
Author	Year	R1 and R2* (Canada)	R3** (India)	R4*** (Hungary)	R5**** (Brazil)	Mean value
Karch and Lasagna (1977)	1977	2#	2	2	2	2
Kramer et al. (1979)	1979	3	3	4	4	4
Naranjo et al. (1981)	1981	1	1	1	1	1
Jones (1982)	1982	1	1	1	1	1
Begaud et al. (1984)	1984	1	2	2	2	2
Mashford (1984)	1984	2	2	1	1	2
Lane (1986)	1986	2	2	2	2	2
Danan and Benichou (1993)	1993	1	1	1	1	1
Hsu and Stoll (1993)	1993	1	1	1	1	1
Arimone et al. (2006)	2006	2	2	2	2	2
Koh et al. (2008)	2008	2	2	2	2	2
Sassolas et al. (2010)	2010	1	1	2	2	2
Gallagher et al. (2011)	2011	2	2	2	2	2
Tozzi et al. (2013)	2013	2	2	1	2	2
De Boer et al. (2013)	2013	1	1	2	2	2
Zorzela et al. (2018)	2017	2	2	2	2	2
Comfort et al. (2018)	2018	2	2	2	2	2
Oosterhuis et al. (2019)	2018	2	2	2	2	2
Rodrigues et al. (2018)	2018	2	1	2	2	2
O'Donovan et al. (2019)	2019	2	2	1	3	2
WHO-UMC (2013)	2013	2	2	2	1	2

Note: * R1 and R2: Reviewer 1 and 2 reviewed according to Canadian clinical context. Both Canadian reviewers agreed on 1 single score per tool.

** R3: Reviewer 3 reviewed according to Indian clinical context.

*** R4: Reviewer 4 reviewed according to Hungarian clinical context.

**** R5: Reviewer 5 reviewed according to Brazilian clinical context.

Scoring system: 1 – Easy to use, 2 – Complex, 3 – Time consuming, 4 – Complex and time consuming; Mean score rounded up to the nearest whole number.

Ogni revisore ha identificato gli strumenti più facili secondo il proprio contesto clinico di origine. Il valore medio del punteggio assegnato dai revisori per ogni strumento è stato calcolato e arrotondato al numero intero più vicino.

Entrambi i revisori canadesi hanno concordato un punteggio e questo è stato contato come un singolo punteggio; non è stata utilizzata alcuna analisi ponderata per prevenire l'eccessiva rappresentatività del Canada nel punteggio finale.



Gli autori di questa revisione narrativa hanno identificato i due più esaustivi/completi strumenti di valutazione del nesso di causalità ADR: DeBoer et al. (2013) e Naranjo et al. (1981). E quattro strumenti di facile utilizzo in diversi contesti clinici: Naranjo et al. (1981), Jones (1982), Danan e Benichou (1993) e Hsu e Stoll (1993). Alla luce di questi risultati, lo strumento che si distingue come il più completo e facile da usare in vari contesti clinici è l'algoritmo di Naranjo e pertanto sarebbe appropriato implementare/promuovere l'utilizzo di tale strumento.

Un utilizzo uniforme dell'algoritmo di Naranjo avrebbe il potenziale di aumentare la consapevolezza sulle ADR e migliorare la segnalazione delle ADR alle autorità sanitarie.

L'algoritmo di Naranjo è frequentemente impiegato in diverse nazioni da vari centri di farmacovigilanza per individuare casi clinici individuali.

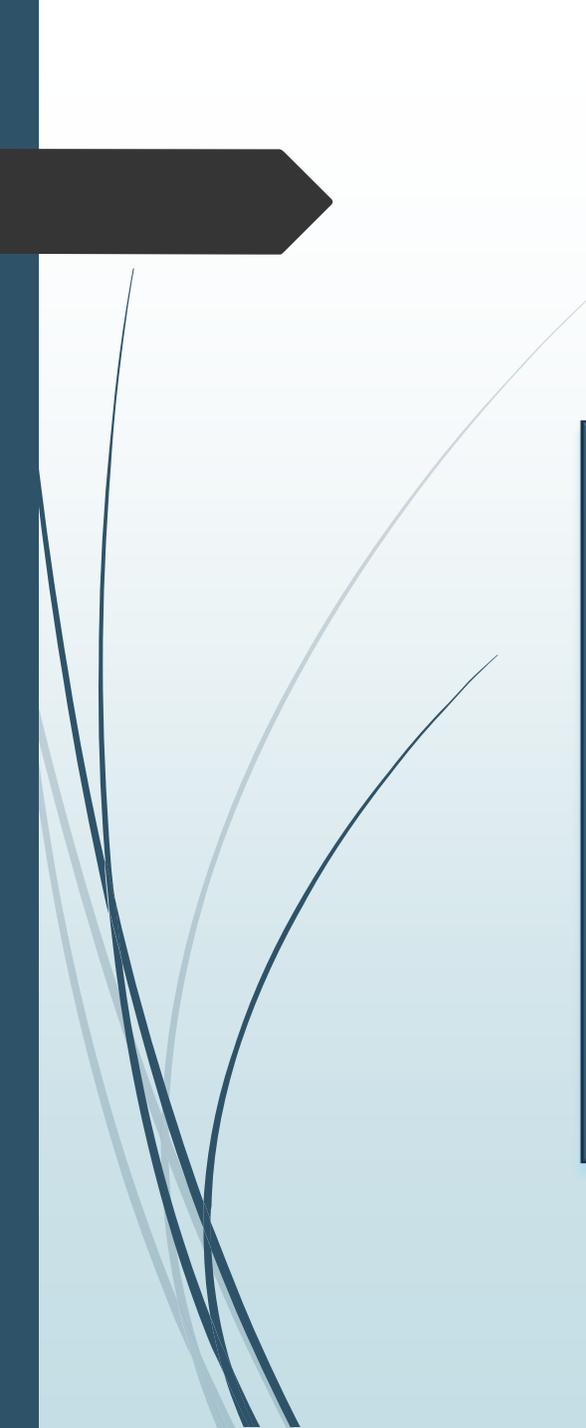
Contrariamente al giudizio degli esperti e agli approcci bayesiani, un approccio algoritmico come lo strumento Naranjo, ha una buona specificità (83-92%) ma scarsa sensibilità (32%) (Naranjo et al., 1981; Théophile et al., 2013). Naranjo et al. (1981) hanno riconosciuto che questo strumento ha un'elevata riproducibilità per la valutazione delle ADR, ma solo l'esperienza confermerebbe la sua utilità nella pratica clinica.

Diversi report hanno stabilito l'affidabilità dello strumento di Naranjo nelle valutazioni di ADR negli adulti, ma non nei bambini (Khan et al., 2016; Weiss et al., 2002). L'algoritmo di Naranjo ha funzionato male anche per la valutazione del nesso di causalità delle ADR epatiche (n = 32.414, frequenza di ADR = 10) (Carrascosa et al., 2009; Lavonas et al., 2010).

Un altro studio suggerisce che lo strumento di Naranjo non affronta i punti importanti necessari nella valutazione della causalità di potenziali interazioni farmacologiche (Agbabiaka et al., 2008). Pur essendo presente nell'algoritmo di Naranjo il punto che esplora le possibili cause alternative, l'uso di farmaci concomitanti non è chiaramente esplicitato.

I limiti principali di questa revisione narrativa sono il giudizio soggettivo, la mancanza di sufficiente analisi statistica per valutare le valutazioni dei diversi esperti e il non essere una revisione sistematica della letteratura. Tuttavia, gli autori affermano di aver fatto ricorso alle raccomandazioni del Manuale Cochrane per la revisione sistematica degli interventi per minimizzare il pregiudizio.

In conclusione, l'inserimento sistematico di questo strumento nelle cartelle cliniche potrebbe aumentare la consapevolezza della valutazione del nesso di causalità delle ADR.



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Outpatient Treatment of COVID-19 and the Development of Long COVID Over 10 Months: A Multi-Center, Quadruple-Blind, Parallel Group Randomized Phase 3 Trial

C. Bramante, D.R. Boulware et al.
<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4375620>

Tratto da The Medical Letter

A cura di Ilenia De Carlo

The Medical Letter

Because the source matters.

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics

FROM
ISSUE

1677

May 29, 2023

COVID-19 Update: Metformin to Prevent Long Covid?

In sintesi

I risultati di uno studio in doppio cieco, pubblicato sulla rivista Lancet, suggeriscono che l'uso off-label del farmaco antiiperglicemico orale metformina nei pazienti con COVID-19 può ridurre il rischio di sequele post-acute dell'infezione da SARS-CoV-2 ("COVID lungo").

Le manifestazioni e la gravità del long-COVID variano ampiamente; i sintomi possono includere affaticamento con dolore o sbalzi d'umore, deterioramento cognitivo e problemi respiratori.

In una meta-analisi di 54 studi e 2 database, la prevalenza di COVID lungo 3 mesi dopo l'infezione da SARS-CoV-2 è stata stimata al 6,2% (95% CI 2,4%-13,3%).

Il COVID lungo era più comune nei pazienti COVID-19 che necessitavano di cure in terapia intensiva o in un reparto ospedaliero rispetto a quelli che non lo facevano (43,1% e 27,5% vs 5,7%). Era prevalente nelle donne adulte. [[Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. JAMA 2022; 328:1604. doi:10.1001/jama.2022.18931](#)]

Il meccanismo mediante il quale la metformina potrebbe ridurre il rischio di COVID lungo non è chiaro. La metformina ha effetti antivirali in vitro e può ridurre i livelli di biomarcatori infiammatori come le interleuchine 1 β e 6. [[DE Gordon et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature 2020; 583:459. doi:10.1038/s41586-020-2286-9](#); [TS Postler et al. Metformin selectively dampens the acute inflammatory response through an AMPK-dependent mechanism. Sci Rep 2021; 11:18721. doi:10.1038/s41598-021-97441-x](#)]



Nello studio randomizzato, in doppio cieco (COVID-OUT), 1431 adulti di età compresa tra 30 e 85 anni con un indice di massa corporea elevato che erano risultati positivi all'infezione da SARS-CoV-2 ≤ 3 giorni prima e avevano manifestato l'insorgenza dei sintomi ≤ 7 giorni prima, hanno ricevuto metformina o placebo per 14 giorni; alcuni pazienti hanno ricevuto anche il farmaco antiparassitario ivermectina o l'antidepressivo fluvoxamina. Nessuno di questi farmaci ha ridotto l'incidenza di COVID-19 grave entro 14 giorni, l'endpoint primario, rispetto al placebo.[[CT Bramante et al. Randomized trial of metformin, ivermectin, and fluvoxamine for Covid-19. N Engl J Med 2022; 387:599. doi:10.1056/nejmoa2201662](#)]

In un'analisi secondaria prespecificata (disponibile solo come pre stampa), tra 1125 pazienti che hanno completato i sondaggi mensili di follow-up dal giorno 60 a 300 giorni, coloro che assumevano metformina avevano una probabilità significativamente inferiore rispetto a coloro che assumevano placebo di riportare una diagnosi di COVID lungo (6,3% vs 10,6%; riduzione del rischio assoluto 4,3% [95% CI 1,1%-7,6%]; NNT 23,3).*

L'effetto è stato maggiore nei pazienti che hanno iniziato a prendere metformina entro 4 giorni dall'insorgenza dei sintomi.[[C Bramante et al. Outpatient treatment of COVID-19 and the development of long COVID over 10 months: a multi-center, quadruple-blind, parallel group randomized phase 3 trial. Lancet 2023 March 6 \(preprint\). doi:10.2139/ssrn.4375620](#)]

La metformina può causare effetti avversi gastrointestinali, tra cui sapore metallico, nausea, diarrea e dolore addominale. L'acidosi lattica si verifica raramente; a causa di questo rischio, l'uso di metformina è controindicato nei pazienti con eGFR < 30 mL/min/1,73 m² e non è raccomandato iniziare il trattamento nei pazienti con eGFR di 30-45 mL/min/1,73 m².

La metformina è un substrato del trasportatore di cationi organici 1 (OCT1) e del trasportatore di estrusione di più farmaci e tossine (MATE); gli inibitori di questi trasportatori (ad es. codeina, cimetidina) possono aumentare le sue concentrazioni sieriche e gli induttori di questi trasportatori (ad es. metoprololo) possono diminuirle. L'uso di metformina con altri prodotti che aumentano il rischio di acidosi lattica (ad es. alcol, inibitori dell'anidrasi carbonica, mezzi di contrasto iodati) può provocare effetti additivi. La metformina può ridurre l'effetto anticoagulante del warfarin.



Il dosaggio di metformina utilizzato nello studio COVID-OUT era di 500 mg una volta al giorno 1, 500 mg due volte al giorno nei giorni 2-5 e 500 mg ogni mattina e 1000 mg ogni sera nei giorni 6-14.

Il costo per un trattamento giornaliero di metformina a questo dosaggio è di circa \$ 1,50.

Il farmaco non ha ridotto il rischio di COVID-19 grave. L'uso off-label di metformina per prevenire il COVID lungo in pazienti ad alto rischio con funzionalità renale normale è ragionevole, ma i dati di conferma da studi più specificamente focalizzati sul COVID lungo sarebbero i benvenuti.

*NdR: nello studio di Bramante et al. pubblicato sul New England Journal of Medicine [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201662>] gli autori affermano «In questo studio clinico controllato con placebo su metformina, ivermectina e fluvoxamina per il trattamento ambulatoriale precoce dell'infezione da SARS-CoV-2, nessuno dei tre farmaci ha avuto un effetto significativo sull'endpoint primario composto di ipossiemia, visita al pronto soccorso, ricovero, o la morte. Per la metformina è stato dimostrato un possibile beneficio per la prevenzione delle componenti più gravi dell'endpoint primario (visita al pronto soccorso, ricovero o decesso). Tuttavia, questo risultato era un endpoint secondario pre-specificato e quindi non può essere considerato definitivo in attesa dei risultati di altri studi.»



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Farmacista	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it