



## Newsletter numero 273 del 01.04.2020

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

### Sommario

- Efficacia e tollerabilità di Tocilizumab utilizzato off-label nelle malattie autoimmuni: uno studio multicentrico
- Cloroquina e idrossicloroquina tra le armi disponibili per combattere il COVID-19
- Summary dell'epidemia in Cina di un rapporto di 72 314 casi del Centro cinese per il controllo e la prevenzione delle malattie
- Bloccanti del recettore dell'angiotensina come possibile terapia per la SARS-CoV-2.
- Efficacia e sicurezza comparativa della ribavirina + interferone alfa, lopinavir/ritonavir + interferone alfa e ribavirina + lopinavir/ritonavir + interferone alfa in pazienti con polmonite da lieve a moderata associata al nuovo coronavirus

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Riconoscimento di eventi avversi in seguito a posizionamento di stent coronarico identificati utilizzando i dati di procedure amministrative di reclamo
- Acquisto di nuovi dispositivi medici durante il ricovero ospedaliero di pazienti pediatrici affetti da sepsi severa

**Efficacia e tollerabilità di Tocilizumab utilizzato off-label nelle malattie autoimmuni: uno studio multicentrico**

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

Tocilizumab (TCZ) è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-interleuchina 6 (IL-6). In Europa è autorizzato per il trattamento per l'artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile e arterite temporale (o arterite a cellule giganti).

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'utilizzo off-label di TCZ ed i conseguenti effetti, includendo pazienti provenienti da 10 dipartimenti di medicina interna. Gli aspetti demografici, clinici, dati terapeutici ed eventi avversi (AE) sono stati analizzati retrospettivamente.

Questo studio è stato approvato dal comitato etico istituzionale, con codice IORG0010076. Sono stati inclusi 57 pazienti, la cui durata della malattia dall'inizio della terapia con TCZ era di  $7 \pm 6,3$  anni. In 50 casi (88%) l'anticorpo monoclonale anti-IL-6 è stato somministrato per malattie refrattarie a corticosteroidi e immunosoppressori. Le terapie precedenti hanno incluso: corticosteroidi (83%), metotressato (66%), anti-TNF (44%), azatioprina (20,8%), micofenolato (12%), rituximab (10%), ciclofosfamide (8%), idrossiclorochina (6%), anakinra e interferone in 2 pazienti (3,5%) e infine dapsons, etoposide, leflunomide, abatacept, salazopirina immunoglobuline iv, in un solo paziente (1,75%). TCZ è stato co-somministrato con metotressato in 4 casi (7%).

La via di somministrazione di TCZ è stata endovenosa nel 96% dei casi, alla dose raccomandata di 8 mg/kg ogni 4 settimane. Alla fine del follow-up, 47 pazienti (82%) erano ancora in trattamento con TCZ, rispettando un periodo medio di  $24,3 \pm 28,4$  mesi. La somministrazione giornaliera di corticosteroidi è andata diminuendo da  $15,3 \pm 15,5$  mg a  $4,47 \pm 4,9$  mg ( $p < 0,005$ ).

Una risposta completa è stata osservata in 4 pazienti affetti da polimialgia reumatica (80%), in 6 (75%) con malattia di Still, in 4 (66%) con policondrite recidivante, in 6 pazienti con arterite di Takayasu (85%) e in 3 pazienti (75%) con malattie del tessuto connettivo non classificate.

In 10 pazienti TCZ è stato sospeso a causa di fallimento terapeutico, per perdita di efficacia ed AE (rispettivamente in 2, 2 e 6 pazienti). In particolare, il trattamento è stato sospeso in 3 pazienti dopo la prima infusione.

Gli AE osservati durante questo studio hanno colpito il 23% dei soggetti (13 su 57). Quattro pazienti hanno manifestato infezioni (2 casi di polmonite, e uno ciascuno per herpes zoster e sinusite). Altri AE registrati sono stati orticaria, prurito, dislipidemia, ipertrigliceridemia, dermatite bollosa, insufficienza renale acuta, angioedema, infusioni associate all'infusione e ulcere orali (un caso per ciascuno). Infine, un paziente è deceduto per infezione polmonare dopo una somministrazione di TCZ.

I limiti dello studio sono rappresentati dalla natura retrospettiva e dall'eterogeneità delle patologie che affliggevano i pazienti. Inoltre, TCZ è stato impiegato off-label nel caso di uveiti, arterite di Takayasu, malattia di Still dell'adulto e policondrite recidivante. Per tali patologie, i casi refrattari sono trattati con farmaci biotecnologici, ma non esistono ad oggi studi di confronto di questi farmaci con TCZ. Sebbene TCZ sia ben tollerato, il farmaco è in grado di aumentare significativamente il rischio di AE in confronto ad altri farmaci biotecnologici, con la possibile induzione di reazioni paradossali. Nel caso specifico del presente studio, il 23% dei pazienti arruolati ha mostrato almeno un AE.

In conclusione, i risultati del presente studio mostrano che TCZ è impiegato in modo off-label nel trattamento di casi refrattari in varie patologie autoimmuni, con una buona efficacia e tollerabilità a breve termine.

**Parole chiave:** Malattia autoimmune; Tocilizumab; Trattamento; Polimialgia reumatica; Malattia di Still dell'adulto.

**Conflitti d'interesse:** Nessun conflitto d'interesse

**Riferimenti bibliografici:** Michaud M., Lidove O., Bienvenu B., Chiche L., Urbanski G., TOCIMAI

Investigators Grous. Effectiveness and tolerance of off-label use of tolicizumab in autoimmune diseases: A Multicenter Study. Joint Bone Spine, 03-2020. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.08.002>

## Clorochina e idrossiclorochina tra le armi disponibili per combattere il COVID-19

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La strategia del *drug repositioning* è diventata una necessità impellente in questa emergenza sanitaria da infezione da SARS-CoV-2, nonostante la riluttanza da parte dei virologi, la stessa mostrata quando è stata documentata l'efficacia di azitromicina sul virus Zika.

Una risposta a questo nuovo-coronavirus viene dalla Cina, paese che per primo ha conosciuto la sua contagiosità e la sua potenza. Sulla base di dati preclinici in vitro che evidenziavano l'attività di clorochina su SARS-CoV-2, sono stati approvati 20 studi clinici in diversi ospedali cinesi per trattare le polmoniti a diverse fasi di gravità da infezione da SARS-CoV-2. I primi risultati ottenuti su più di 100 pazienti hanno mostrato la superiorità della clorochina rispetto al trattamento del gruppo di controllo in termini di riduzione dell'esacerbazione della polmonite, della durata dei sintomi e del ritardo della *clearance* virale, in assenza di gravi eventi avversi [Gao J, et al. Biosci Trends 2020]. Sulla base di questi risultati in Cina la clorochina è stata raccomandata per la prevenzione e il trattamento della polmonite da COVID-19.

Il rationale d'uso del farmaco nelle infezioni da microrganismi intracellulari si basa, *in primis*, sul suo utilizzo consolidato da decenni come antimalarico. In seguito, alcuni ricercatori francesi (dello stesso gruppo di ricerca degli autori di questo editoriale) hanno utilizzato il farmaco nelle infezioni batteriche per la prima volta 30 anni fa per trattare l'agente patogeno della febbre Q, il batterio *Coxiella burnetii*, sensibile solo alla idrossiclorochina, e, successivamente, contro l'agente patogeno della sindrome di Whipple, il *Tropheryma whipplei*, contro cui è diventato il farmaco di riferimento.

I primi risultati promettenti ottenuti in vitro in Cina sull'attività della clorochina contro SARS-CoV-2 tramite i quali sono state definite le dosi efficaci al 50% e al 90% (1,13 µg/ml e 6,90 µg/ml), sono stati confermati dai primi dati sull'uomo [Gao J, et al. Biosci Trends 2020] che hanno provato la sua efficacia sulla riduzione della durata di ricovero ospedaliero e sul miglioramento della prognosi della malattia, portando alla definizione della dose raccomandata di 500 mg di clorochina due volte al giorno in pazienti con polmonite da COVID-19 in forme da lieve a severa.

Sull'esperienza accumulata nel corso degli ultimi 5 anni dal gruppo di ricerca francese che ha studiato l'attività del farmaco su pazienti con malattia di Whipple sembra che con una somministrazione giornaliera al dosaggio di 600 mg si ottenga una concentrazione terapeutica di 1 µg/mL [Lagier JC, et al. J Antimicrob Chemother 2014].

Gli autori di questo editoriale concludono che l'attività dell'idrossiclorochina sul virus è probabilmente sovrapponibile a quella della clorochina visto che le due molecole condividono lo stesso meccanismo d'azione; considerato che nella loro pratica clinica prescrivono prevalentemente idrossiclorochina, sarà questo il loro farmaco di prima scelta nel trattamento del COVID-19\*.

**Conflitto di interesse:** Gli autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse. Lo studio è stato finanziato dal Governo Francese nell'ambito del programma 'Investments for the Future' gestito dalla National Agency for Research.

### Riferimento bibliografico

Colson P, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents. Article in press <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>

\*L'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato la rimborsabilità di clorochina e idrossiclorochina nel trattamento (ma non nella profilassi) anche domiciliare dei pazienti con COVID-19 con i seguenti dosaggi: a) clorochina bifosfato cpr: 500 mg 2 volte die;

b) idrossiclorochina solfato cpr: 200 mg per 2 volte die (se associata ad antivirale) oppure 400 mg 2 volte die il 1° giorno e dal 2° giorno 200 mg per 2 volte die (se somministrata in monoterapia). [Gazzetta Ufficiale n.69 del 17-3-2020]

### Summary dell'epidemia in Cina di un rapporto di 72 314 casi del Centro cinese per il controllo e la prevenzione delle malattie

Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro)

Il centro per il controllo e la prevenzione delle malattie in Cina ha recentemente pubblicato la più grande serie di casi da infezione da coronavirus 2019 (COVID-19) nella Cina continentale (72.314 casi, aggiornati a 11 febbraio 2020).

Questo studio riassume i risultati chiave di questo rapporto e discute ciò che si sa e che si è imparato dall'epidemia di COVID-19.

Su un totale di 72.314 casi registrati di COVID-19, 44.672 sono stati definiti come casi confermati (62%; risultato positivo al test dell'acido nucleico virale su campioni di tampone di gola), 16.186 come casi sospetti (22%; diagnosi basata su sintomi clinici ed esposizioni), 10.567 come casi clinicamente diagnosticati (15%; questa designazione viene utilizzata solo nella provincia di Hubei; in questi casi, non è stato eseguito alcun test ma la diagnosi è stata fatta sulla base di sintomi, esposizione, imaging polmonare coerente con polmonite da coronavirus) e 889 come casi asintomatici (1%; test dell'acido nucleico positivo in assenza di sintomi clinici: febbre, tosse secca e dispnea). La maggior parte dei pazienti aveva un'età compresa tra 30 e 79 anni (87%), l'1% aveva meno di 9 anni, l'1% tra 10 e 19 anni e il 3% aveva 80 anni o più. La maggior parte dei casi sono stati diagnosticati nella provincia di Hubei (75%) e la maggior parte delle esposizioni era correlate a Wuhan (86%; residente o visitatore di Wuhan o a stretto contatto con residenti o visitatori di Wuhan). La maggior parte dei casi sono stati classificati come lieve (81%; senza polmonite e con polmonite lieve). Inoltre, il 14% era grave con dispnea, frequenza respiratoria di 30 atti/min, saturazione di ossigeno 93%, o infiltrati polmonari > 50% entro 24-48 ore) e il 5% era critico (insufficienza respiratoria, shock settico e / o insufficienza multi organo). Il tasso complessivo di mortalità (CFR) è stato del 2,3% (1023 decessi sui 44.672 casi confermati). Nessun decesso è stato registrato nei soggetti con età uguale o inferiore ai 9 anni, mentre nei soggetti con età compresa tra 70 e 79 il CFR era dell'8,0% ed in quelli di 80 anni del 14,8%.

Nel gruppo di soggetti con sintomi lievi o gravi non è stato registrato nessun decesso, mentre il CFR è stato del 49,0% tra i casi critici, particolarmente nei pazienti con comorbidità: 10,5% per malattie cardiovascolari, 7,3% per diabete, 6,3% per malattie respiratorie croniche, 6,0% per ipertensione arteriosa e 5,6% per cancro.

Tra i 44.672 casi, 1.716 erano operatori sanitari (3,8%), 1.080 di Wuhan (63%). L'infezione ha avuto una diffusione rapida interessando tutta la regione in 30 giorni. Le curve epidemiologiche riflettono quello che può essere uno schema misto di contagio, con casi iniziali che suggeriscono un comune focolaio ed uno *spillover* zoonotico a Huanan nel Mercato all'ingrosso, e una maggiore propagazione quando il virus ha iniziato a essere trasmesso da persona a persona.

L'attuale epidemia di COVID-19 è simile alla precedente sindrome respiratoria acuta grave (SARS; 2002-2003) e alla sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS; Focolai del 2012). La SARS è iniziata dalla trasmissione zoonotica di un nuovo coronavirus (probabilmente proveniente da pipistrelli tramite zibetto di palma) in mercati nella provincia del Guangdong, Cina. La MERS ha avuto una trasmissione zoonotica di un nuovo coronavirus (probabilmente da pipistrelli viadromedary cammels) in Arabia Saudita. Tutte e 3 le infezioni virali erano caratterizzate da febbre e tosse, con una riduzione della funzione respiratoria specie nei pazienti con età avanzata e con co-morbilità. Per tali patologie la diagnosi si basava sul tampone orale e sui sintomi clinici, la terapia si basava sull'uso di farmaci antivirali aspecifici. L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha dichiarato l'epidemia di SARS contenuta il 5 luglio 2003 con un totale di 8096 casi e 774 decessi in 29 paesi per un CFR complessivo del

9,6%. La MERS ad oggi non sembra essere ancora contenuta e finora è responsabile di 2.494 casi confermati e 858 decessi in 27 paesi con un CFR del 34,4%. Nonostante i CFR siano molto alti per SARS e MERS, l'infezione da COVID-19 ha portato a maggiori decessi a causa del gran numero di casi. Il 18 Febbraio 2020, la Cina ha comunicato 72.528 casi confermati (98,9% del totale globale) e 1.870 decessi (99,8% del totale globale) con un CFR del 2,6%. Tuttavia, il numero totale di casi COVID-19 è probabilmente superiore a causa delle difficoltà intrinseche nell'identificazione e nel conteggio dei casi nei pazienti asintomatici o con sintomi lievi.

La maggior parte della trasmissione secondaria di SARS e MERS è avvenuta in ambiente ospedaliero. Lo stesso tipo di trasmissione si sta verificando con COVID-19 in cui 3.019 casi sono stati osservati nei lavoratori dall'11 febbraio 2020 (1.716 casi confermati e 5 decessi).

#### Risposta all'epidemia COVID-19

Dal 2003 il governo cinese ha migliorato la capacità di risposta all'epidemia. Infatti, mentre all'epoca della SARS, si erano verificati 300 casi e 5 decessi prima che la Cina segnalasse l'epidemia all'OMS, nel caso del COVID-19, si sono verificati 27 casi e 0 morti (notifica ad OMS 3 gennaio 2020).

Sapendo che non esisteva una terapia antivirale specifica, la Cina ha messo subito in atto le misure tattiche di risposta alle epidemie:

isolamento sociale, quarantena, distanza sociale e contenimento della comunità

Per tale motivo, i pazienti con positività a COVID-19 sono stati immediatamente isolati nei reparti designati negli ospedali esistenti e 2 nuovi ospedali sono stati rapidamente costruiti per isolare i soggetti infetti e per prendersi cura del numero crescente di casi a Wuhan e Hubei. Le persone in contatto con i casi COVID-19 sono state messe in quarantena a casa o in strutture di quarantena, dove potevano essere monitorate per l'insorgenza dei sintomi. Le manifestazioni pubbliche sono state cancellate e tutti i trasporti sono stati limitati a livello nazionale per raggiungere il distanziamento sociale. Infine, gli abitanti di Wuhan (40-60 milioni) e della provincia di Hubei (15 milioni) sono stati soggetti alle misure di contenimento della comunità.

Dopo questa epidemia, la Cina dovrà concentrarsi sull'adeguamento di nuove tattiche e strategie mirate anche su investimenti in infrastrutture e competenze per far fronte a future epidemie di nuovi virus come COVID-19, dal momento che la società globale è sempre più interconnessa e che i patogeni emergenti non rispettano i confini geopolitici.

#### Conflitto di interessi

Gli autori non hanno dichiarato conflitto di interessi

#### Riferimenti bibliografici

Wu and McGoogan. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648

#### **Bloccanti del recettore dell'angiotensina come possibile terapia per la SARS-CoV-2**

*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

Al momento della stesura di questo articolo (febbraio 2020), il bilancio delle vittime dall'epidemia COVID-19 causata dal coronavirus SARS-CoV-2, che è stata segnalata per la prima volta a fine dicembre 2019 a Wuhan, in Cina (World Health Organization, 2020), ha superato il bilancio delle vittime combinate delle epidemie di SARS (sindrome respiratoria acuta grave) del 2002-2003 e di MERS (sindrome respiratoria mediorientale) del 2013. Questa epidemia sembra diffondersi a un tasso esponenziale, ed ha raggiunto una scala pandemica nei giorni successivi alla pubblicazione dell'articolo qui riportato.

Nessuna terapia è attualmente disponibile per la SARS-CoV-2, sebbene alcuni antivirali ad ampio spettro abbiano mostrato risultati incoraggianti (favipiravir e remdesivir), così come la cloroquina.

Sono allo studio diverse soluzioni vaccinali che però non saranno disponibili per parecchi mesi e soprattutto non hanno portato a prodotti registrati dopo le precedenti epidemie di SARS e MERS.

Inoltre, anche una volta approvato un vaccino per uso umano, alti tassi di mutazione del virus potrebbero risultare in un vaccino che copra i fabbisogni dell'attuale pandemia, ma non di successive ondate stagionali, analogamente alla situazione dei vaccini antinfluenzali che richiedono aggiornamenti annuali.

Attualmente si è in cerca di rimedi rapidi utilizzabili per contrastare i pazienti colpiti dall'epidemia di COVID-19. Tra questi possibili rimedi stanno riscuotendo molto interesse l'uso di anticorpi monoclonali con funzioni inibitorie sull'attivazione del sistema immunitario (principalmente bloccando l'effetto di IL-6). Una recente ipotesi ha suggerito che inibitori del recettore dell'angiotensina 1 (AT1R) potrebbero essere utili per i pazienti infetti da COVID-19 che soffrono di polmonite.

Quest'articolo riporta un'interessante ipotesi fisiopatologica che potrebbe spiegare un possibile utilizzo dei sartani nei pazienti infettati da SARS-CoV-2.

Questa proposta è basata sull'osservazione che la SARS-CoV-2 utilizza l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) come dominio di legame del recettore per la sua proteina S di membrana, in modo simile al coronavirus del ceppo implicato nell'epidemia di SARS 2002-2003. Inoltre, i domini di legame del recettore di questi due coronavirus condividono un'identità della sequenza di amminoacidi al 72% e la simulazione molecolare ha indicato strutture ternarie simili. Tuttavia, la SARS-CoV-2 include un distinto punto di legame più flessibile rispetto a quello di SARS-CoV e test di modellistica molecolare hanno indicato che SARS-CoV-2 ha un'affinità maggiore per ACE2 rispetto a SARS-CoV (Chen et al., 2020).

L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) ed il suo omologo ACE2 appartengono entrambi alla famiglia delle dipeptidil carbossipeptidasi, ma servono due funzioni fisiologiche opposte. L'ACE divide l'angiotensina I per generare l'angiotensina II, il peptide che si lega e attiva l'AT1R per restringere i vasi sanguigni, aumentando così la pressione sanguigna. Invece, l'ACE2 disattiva l'angiotensina II generando l'angiotensina 1-7, un eptapeptide con potente funzione vasodilatatrice esercitata tramite l'attivazione del suo recettore Mas (Santos et al., 2003), e quindi fungendo da regolatore negativo del sistema renina-angiotensina.

È stato osservato che gli antagonisti di AT1R losartan e olmesartan, comunemente usati per ridurre la pressione arteriosa nei pazienti ipertesi, aumentano l'espressione cardiaca di ACE2 di circa tre volte dopo trattamento cronico (28 giorni) successivo ad infarto del miocardio indotto dalla legatura dell'arteria coronarica in ratti.

Il losartan è stato anche mostrato aumentare l'espressione renale di ACE2 nei ratti trattati cronicamente. In accordo con queste osservazioni, sono stati osservati livelli di ACE2 urinari aumentati in pazienti ipertesi trattati con l'antagonista dell'AT1R olmesartan. Prese insieme, queste osservazioni suggeriscono che il blocco cronico di AT1R provoca l'upregolazione di ACE2 sia nei ratti che nell'uomo. Come descritto sopra, ACE2 è un sito di legame comune per i SARS-CoV dell'epidemia di SARS 2002-2003 e, molto probabilmente, anche per il ceppo SARS-CoV-2 alla base dell'attuale epidemia di COVID-19.

Risulta dunque controintuitivo il suggerimento di trattare i pazienti con SARS con gli antagonisti di AT1R per aumentare la loro espressione di ACE2. Tuttavia, diverse osservazioni da studi su SARS-CoV, molto probabilmente rilevanti anche per SARS-CoV-2, sembrano suggerire diversamente.

È stato dimostrato che il legame tra la proteina S del coronavirus e ACE2 porti alla downregulation di ACE2, che a sua volta risulta nell'eccessiva produzione di angiotensina da parte dell'enzima ACE. Questo per la ridotta funzionalità di ACE2, enzima in grado di convertire l'angiotensina in eptapeptide vasodilatatore dell'angiotensina 1-7. Questo a sua volta contribuisce al danno polmonare, dove l'AT1R stimolato dall'angiotensina provoca un aumento della permeabilità vascolare polmonare, mediando in tal modo un aumento della patologia polmonare.

Pertanto, l'espressione di ACE2 superiore nei pazienti con infezione cronica da SARS-CoV-2 trattati con i bloccanti di AT1R, potrebbe proteggerli contro le lesioni polmonari acute anziché metterle a rischio più elevato di sviluppare complicazioni.

Questo può essere giustificato da due meccanismi. In primo luogo, bloccando l'eccessiva attivazione di AT1R causata dall'infezione virale, in secondo luogo aumentando l'espressione di ACE2 e riducendo i livelli di angiotensinogeno, aumentando la produzione del vasodilatatore angiotensina 1-7.

A seguire dell'epidemia di SARS-CoV del 2002-2003, gli ACE2 inibitori erano suggeriti come possibile terapia della SARS (Huentelman et al., 2004; Turner et al., 2004) anche se non sono poi mai stati registrati per questo utilizzo.

Anche nel contesto del virus dell'immunodeficienza umana (HIV), è stato dimostrato che livelli di espressione più elevati dei siti di legame per il virus (CCR5 e CD4) proteggono dal diffondersi dell'infezione. L'HIV impiega la proteina prodotta dal gene Nef per evitare la superinfezione successiva al primo contagio virale tramite la downregulation per endocitosi di CCR5 e di CD4, che a loro volta favoriscono la patogenesi dell'AIDS.

Resta ancora da stabilire se effettivamente i coronavirus attuino meccanismi simili per evitare la superinfezione proprio riducendo l'espressione di ACE2.

Il losartan, telmisartan, ed olmesartan (e altri antagonisti dell'AT1R) sono ampiamente utilizzati in clinica dagli anni '90 per il controllo dell'ipertensione e dei disturbi renali e sono noti come farmaci sicuri che sono raramente implicati in eventi avversi da farmaci. Tuttavia, va notato che circa la metà dei pazienti con SARS-CoV ha sviluppato ipotensione durante il ricovero. Per questo non è ancora chiaro un loro possibile utilizzo se quest'ultimo possa risultare in complicanze ipotensive.

L'approccio più veloce per raccogliere dati sul possibile utilizzo di antagonisti dell'AT1R per contrastare l'epidemia COVID-19 è quello di analizzare le cartelle cliniche dei pazienti e applicare tecnologie di datamining per determinare se i pazienti con prescrizioni di antagonisti dell'AT1R prima della loro diagnosi hanno poi avuto un esito migliore (o peggiore) della malattia.

Inoltre, la percentuale di persone cronicamente trattate con bloccanti dell'AT1R nella popolazione generale dovrebbe essere confrontata con la percentuale dei ricoveri ospedalieri di pazienti con infezione da SARS-CoV-2 che presentano sintomi gravi.

Le evidenze riportate al momento della pubblicazione dell'articolo analizzato non supportano l'utilizzo di inibitori del recettore dell'angiotensina come modalità di trattamento del SARS-CoV-2, ma offrono un'interessante spiegazione fisiopatologica sui possibili effetti sulla diffusione virale. Questo deriva da precedenti dati sull'aumentato livello di espressione di ACE2 dopo il trattamento con i farmaci sopracitati. Più dati epidemiologici sono necessari per potere validare o confutare questo approccio farmacologico.

**Parole chiave:** Bloccanti del recettore dell'angiotensina, losartan, COVID-19, pandemia.

**Conflitto di interessi:** L'autore ha dichiarato di non avere conflitti d'interesse.

**Riferimenti bibliografici:** David Gurwitz, Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res. 2020;1-4.

**Efficacia e sicurezza comparativa della ribavirina + interferone alfa, lopinavir/ritonavir + interferone alfa e ribavirina + lopinavir/ritonavir + interferone alfa in pazienti con polmonite da lieve a moderata associata al nuovo coronavirus**  
A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Alla fine del 2019, un'epidemia per un'infezione da un nuovo coronavirus (COVID-19), causato dal 2019-nCoV, è partita nella città di Wuhan, capoluogo della provincia di Hubei nella Cina Centrale, causando un'estesa diffusione del virus stesso. In Cina, l'epidemia del COVID-19 si è manifestata durante il Festival di Primavera 2020, periodo in cui vi è lo spostamento di persone in massa. Ciò ha determinato un grande numero di soggetti infetti come conseguenza di molteplici contatti umani che ogni individuo ha avuto durante il soggiorno nel capoluogo in questione.

Il virus 2019-nCoV è geneticamente simile al coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV) e della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV), entrambe sostenute dalla famiglia dei Coronaviridae e che causano problematiche di tipo respiratorio. La polmonite causata dalla nuova infezione virale è caratterizzata da febbre, tosse, dispnea e modificazioni interstiziali a livello polmonare (tipo vetro smerigliato) all'immagine radiografica o tomografia computerizzata. Il 5 febbraio 2020, la Commissione Sanitaria Nazionale della Repubblica Cinese e l'Agenzia Nazionale delle Medicine Tradizionali Cinesi hanno pubblicato le "Linee guida per la diagnosi e il trattamento della polmonite da nuovo coronavirus (Studio clinico versione 5)", in cui si richiama all'uso di interferone alfa (IFN- $\alpha$ ), lopinavir/ritonavir (LPV/r) e ribavirina per il trattamento del COVID-19.

Tenuto conto di precedenti segnalazioni e studi osservazionali per la SARS e MERS, il regime antivirale più ampiamente utilizzato è stato ribavirina e IFN, sulla base di studi che mostravano un profilo di efficacia dell'associazione nella riduzione della replicazione virale e della gravità della patologia in modelli animali. In una più recente pubblicazione, è stato inserito l'uso dell'IFN e di LPV/r, evidenziandone i benefici superiori ai rischi associati. Diversi case reports hanno mostrato come l'eliminazione del virus sia raggiunta con la tripla terapia antivirale nei pazienti affetti da MERS. Lo schema terapeutico sopra menzionato è basato sull'esperienza acquisita durante l'epidemia da SARS e MERS. Tuttavia, non vi sono attualmente evidenze che ne supportino l'uso nei pazienti affetti da COVID-19.

Studi clinici randomizzati sono, pertanto, necessari al fine di fornire robuste e concrete evidenze cliniche per l'efficacia di questi regimi terapeutici (ribavirina, IFN e lopinavir/ritonavir) nel COVID-19.

Lo studio clinico di seguito descritto ha valutato 3 combinazioni dei farmaci impiegati nei pazienti con SARS e MERS: ribavirina (dose di carico intravenosa di 2 g, seguita dalla dose orale di 400-600 mg ogni 8 ore in base al peso corporeo per 14 giorni), LPV/r (dose orale di 400 mg/100 mg, due volte al giorno per 14 giorni) e IFN- $\alpha$ 1b (dose per inalazione di 5 milioni U o 50  $\mu$ g, due volte al giorno per 14 giorni). Sono stati scelti i tre seguenti regimi terapeutici: ribavirina+IFN- $\alpha$ 1b (braccio A), LPV/r+IFN- $\alpha$ 1b (braccio B) e ribavirina+LPV/r+IFN- $\alpha$ 1b (braccio C), al fine di confrontare l'efficacia dei tre schemi terapeutici per il trattamento del COVID-19. Le dosi raccomandate poggiano sull'esperienza terapeutica acquisita in precedenti studi condotti sui pazienti affetti da SARS e MERS e delle attuali linee guida cinesi per il COVID-19.

Lo studio clinico in questione è randomizzato, prospettico, in aperto e monocentrico. Per garantire una potenza dello studio dell'80%, un intervallo di confidenza del 95% e una percentuale di abbandono dallo studio del 10%, occorre arruolare 108 pazienti. Tale numero di pazienti con confermata positività al COVID-19 e sintomi da lievi a moderati sarà arruolato presso il Chongqing Public Health Medical Center. I pazienti saranno randomizzati a blocchi a ricevere uno dei trattamenti in studio in rapporto 1:1:1, con blocchi da 9 persone.

La diagnosi di COVID-19 da lieve a moderata terrà conto dei seguenti criteri: 1) rilevazione di RNA 2019-nCoV nelle vie respiratorie superiori mediante tampone orofaringeo o nasofaringeo oppure vie respiratorie basse mediante espettorato, aspirato endotracheale o lavaggio bronco-alveolare dei pazienti arruolati; 2) sintomi, quali febbre, tosse non produttiva, dispnea e polmonite interstiziale diagnostica con radiografia o TAC; 3) frequenza respiratoria (RR) < 30 respiri/minuto; 4) saturazione dell'ossigeno nel sangue arterioso > 93%; 5) pressione parziale arteriosa dell'ossigeno (PaO<sub>2</sub>)/ concentrazione dell'ossigeno (FiO<sub>2</sub>) > 300 mmHg.

I pazienti saranno inclusi nello studio se soddisferanno i seguenti criteri: 1) età compresa tra 18 e 65 anni; 2) diagnosi di COVID-19 da lieve a moderato; 3) consenso informato firmato. Saranno, invece, esclusi dallo studio i pazienti con diagnosi di COVID-19 grave, donne incinte o in allattamento, pazienti con valori di AST e ALT superiori di 5 volte il limite normale superiore o clearance della creatinina < 50 mL/min, soggetti allergici o intolleranti ai farmaci antivirali proposti o all'interferone, pazienti con HIV, patologie cardiache gravi, cerebrali, polmonari, renali, neoplasie, anemia emolitica o altre gravi patologie sistemiche o pazienti che non firmeranno il consenso informato.

Ogni soggetto dovrà partecipare ad un monitoraggio di 4 settimane al giorno 0, 2, 4, settimana 1, settimana 2, settimana 3 e settimana 4 dopo aver iniziato lo specifico regime terapeutico. Oltre alla raccolta dei campioni prima citati per la diagnosi, saranno effettuate anche analisi

ematologiche, test per la funzionalità epatica e renale, test per i livelli ematici di amilasi e enzimi cardiaci, emogasanalisi, test per la funzionalità tiroidea, test qualitativo per l'RNA da 2019-nCoV, test linfocitario, per la coagulazione e esame toracico. Tutte le informazioni saranno raccolte in una scheda raccolta dati (case report form, CRF) e nel programma Microsoft Excel.

Gli endpoint dello studio sono: due risultati negativi consecutivi per l'RNA 2019-nCoV dopo l'avvio della terapia antivirale a distanza di almeno 24 ore; progressione alla forma grave di COVID-19; compimento dell'intero schema terapeutico e delle visite previste; modifiche dei trattamenti a causa di una prognosi sfavorevole o eventi avversi gravi o decesso. L'esito primario è il tempo necessario per la negatività del test per l'RNA 2019-nCoV nei pazienti arruolati. Gli esiti secondari sono: la percentuale di risultati negativi del test per l'RNA 2019-nCoV al 14° giorno; il tasso di mortalità dei pazienti COVID-19 alla 4a settimana dopo terapia antivirale; la percentuale dei pazienti peggiorati e riclassificati come gravi durante il periodo di studio; la percentuale di reazioni avverse durante il periodo di studio e la percentuale di sospensione della terapia per insorgenza di eventi avversi durante il periodo di studio.

Verranno confrontati gli endpoint in studio tra i tre bracci usando il metodo del "time-to-event" con il modello proporzionale di Cox. Per descrivere il profilo di efficacia e sicurezza dei tre regimi terapeutici, saranno usati le stime Kaplan-Meier e il modello proporzionale di Cox multivariato al fine di confrontare la mortalità dei pazienti e gli eventi avversi tra i tre bracci alla settimana 4.

Questo studio pone diverse sfide. Innanzitutto, il numero relativamente basso al momento di pazienti di nuova diagnosi in Chongqing come risultato delle misure contenitive per la salute pubblica in risposta all'epidemia potrebbe non permettere di raggiungere il numero di pazienti prefissato per questo studio (n=108). In secondo luogo, è probabile che la necessità di una più stretta interazione e collaborazione tra i pazienti ospedalizzati infetti da 2019-nCoV e lo staff medico che conduce lo studio aumenterà il rischio di esposizione al 2019-nCoV per lo staff stesso. Un terzo aspetto è che sarà dispensata una combinazione dei tre farmaci antivirali a ciascun braccio in studio per il trattamento del COVID-19. Alcuni medici non raccomandano la combinazione di tre o più farmaci antivirali in specifici regimi per il trattamento del COVID-19, in accordo alle linee guida cliniche (versione 6). Le linee guida sono estratte dall'esperienza clinica di medici, ma non hanno alcuna evidenza in loro supporto. Alcuni case report hanno indicato che, nei pazienti con infezione MERS-CoV, il regime farmacologico proposto per trattare il COVID-19 avrà esiti positivi.

Lo scopo di tale studio clinico prospettico, randomizzato e controllato sarà quello di ottenere robuste evidenze cliniche in termini di efficacia e sicurezza dei tre differenti trattamenti antivirali, grazie alle quali poter suggerire o controindicare l'uso di tali terapie nella gestione dei pazienti affetti da COVID-19 da lieve a moderato.

#### **Parole chiave**

Efficacia, sicurezza, ribavirina, interferone alfa, lopinavir/ritonavir, polmonite, coronavirus COVID-19, polmonite, studio clinico randomizzato e controllato

#### **Conflitti di interesse**

Nessun conflitto dichiarato dagli autori. Lo studio è finanziato dal Chongqing Special Research Project for Prevention and Control of Novel Coronavirus Pneumonia (No. cstc2020jscx-fyzx0074).

#### **Referenza**

Zeng YM, et al. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia. Chin Med J (Engl). 2020 Mar 5. [Epub ahead of print].

---

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

**Riconoscimento di eventi avversi in seguito a posizionamento di stent coronarico identificati utilizzando i dati di procedure amministrative di reclamo***A cura della Dott.ssa Roberta Verta e della Dott.ssa Federica Foglietta*

Negli ultimi anni, la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha adottato un approccio regolatorio basato sul ciclo di vita dei dispositivi medici (DM), per offrire una maggiore flessibilità sui requisiti di sperimentazione clinica pre-marketing ed una maggiore attenzione sulla dispositivo-vigilanza post-marketing, così da monitorare e confermare sicurezza ed efficacia dei DM. La recente creazione del National Evaluation System for Health Technology ha lo scopo di promuovere l'uso della real world evidence (RWE) a supporto delle valutazioni regolatorie sui DM. In parallelo, la FDA ha recentemente pubblicato una linea guida su come la RWE possa sostenere il processo decisionale in materia di regolamentazione dei dispositivi medici. Un'importante fonte di dati, frequentemente usata per questi scopi, sono i database amministrativi, contenenti dati socioeconomici di piani sanitari, incluse informazioni demografiche e cliniche, fra cui visite ed ospedalizzazioni. Pur essendo ricchi di dati clinico-sanitari, i database presentano importanti limiti, ad esempio il non essere progettati per supportare la ricerca e la mancanza di informazioni cliniche dettagliate. Per quanto riguarda la sorveglianza sulla sicurezza dei DM, i database amministrativi possono essere utilizzati per l'identificazione di eventuali reclami quando le informazioni di evento avverso possono essere ragionevolmente attribuite ad uno specifico DM. Gli stent coronarici svolgono un ruolo chiave nella rivascolarizzazione dei pazienti con malattia coronarica. Nel 2014, nel registro CathPCI del National Cardiovascular Data Registry (NCDR), (comprendente oltre il 90% degli ospedali negli Stati Uniti specializzati in interventi di rivascolarizzazione percutanea (PCI)) sono stati registrati oltre 667000 PCI, per lo più riguardanti il posizionamento di stent. Tuttavia, sin dalla loro approvazione, sono stati scoperti importanti problemi di sicurezza per gli stent coronarici, tra cui la trombosi tardiva in seguito ad impianto di stent a rilascio di farmaco (DES), aumentato rischio di trombosi e infarto del miocardio (MI) associato a stent coronarici biorassorbibili, ristenosi coronarica intra-stent, progressivo restringimento luminale da rimodellamento vascolare e iperplasia neointimale. Gli stent coronarici offrono quindi un'opportunità unica per comprendere meglio l'utilità di banche dati amministrative per caratterizzare gli eventi avversi relativi ai DM. In particolare, il registro NCDR CathPCI include informazioni dettagliate su pazienti, aspetti clinici e procedurali, inclusi dati specifici sui vasi coronarici dei pazienti che ricevono PCI. Questi dati sono stati collegati ai dati di procedure amministrative di reclamo, effettuate dai Centri per i servizi Medicare e Medicaid (CMS), per consentire l'identificazione di eventi avversi e per determinare se sono correlati o attribuibili al precedente posizionamento di stent coronarico.

Non esistendo un sistema di sorveglianza real world sulla sicurezza a lungo termine di un DM, scopo del presente studio è stato quello di collegare dati di procedure amministrative di reclamo ad un registro nazionale di PIC per la possibile identificazione di eventi avversi in seguito a precedente posizionamento di uno specifico dispositivo medico

Questo studio osservazionale è stato promosso da ricercatori della Yale University e condotto insieme a diversi specialisti di Università, industria ed FDA. Tramite la corrispondenza deterministica, il registro CathPCI del NCDR è stato collegato alle richieste di indennità Medicare per i pazienti di età  $\geq 65$  anni sottoposti a PCI con DES tra l'1 luglio 2009 e il 31 dicembre 2013. I successivi PCI, entro 1 anno dalla procedura indice nelle richieste Medicare, sono stati identificati come potenziali eventi avversi e successivamente collegati al registro NPCR CathPCI per accertare con quale frequenza la rivascolarizzazione potesse essere ragionevolmente attribuita alla stessa arteria coronarica della PCI primaria. Sono stati esclusi i pazienti con impianto duplice di stent metallico e DES, presenza di multipli DES in diverse arterie coronarie o un singolo DES che attraversa più di una arteria coronaria pericardica. Sono stati inclusi i soggetti con multipli DES inseriti in un'unica procedura all'interno della stessa arteria coronarica come impianto singolo. Per caratterizzare il numero di PCI ripetuti entro 1 anno dal primo DES, è stata scelta la rivascolarizzazione del vaso target (TVR), ovvero l'arteria sottoposta alla precedente PCI. La TVR è un end-point frequentemente utilizzato per valutare la sicurezza post-impianto dello stent coronarico. È stata inoltre stimata la percentuale di pazienti con identificati eventi avversi correlati all'impianto di stent, emersi dai reclami CMS

che potevano essere attribuiti alla stessa arteria coronaria in cui era stato precedentemente posizionato un DES (stratificandoli per TVR, MI e decessi).

In questo studio osservazionale retrospettivo, sono stati identificati 33.174 soggetti, che hanno ripetuto il PCI, da un totale di 368.194 pazienti con 415.306 posizionamenti di DES nel periodo di studio considerato. In particolare, 28.632 (85,3%) sono stati evidenziati nel registro NCDR CathPCI; 16.942 (51,1%) sono stati sottoposti a TVR, ripetendo il PCI. Fra questi, 8.544 (50,4%) avevano precedentemente ricevuto un impianto DES, che ha portato come evento avverso a ristenosi (7.652) e a trombosi (1.341). Tra i 16.176 pazienti con procedure di reclamo per MI acuto nel periodo di follow-up, 4.446 (27,5%) eventi avversi sono stati attribuiti al coinvolgimento della stessa arteria coronaria con DES impiantato durante un PCI. Stessa correlazione è stata trovata tra le procedure di reclamo di 278 (1,1%) pazienti per DES, inserito con PCI su un totale di 24.288. È risultata inoltre significativa la correlazione relativa al tempo tra PCI (prima dei 30 giorni o dopo 90 giorni dall'intervento) rispetto a PCI ripetuto o a MI (PCI ripetuto: 54,6% per giorni <30 vs 37,5% nell'intervallo fra 31 <giorni <90 vs 53,4% per giorni >90 dopo PCI;  $p < 0.001$ ). Anche la lunghezza degli stent sembra essere significativamente correlata alla ripetizione di PCI (PCI ripetuto: 53,5% per stent >28 mm vs 50,3% per stent  $\leq 16$  mm e 49,3% per stent >16–28 mm;  $p < 0.001$ ). Solo la metà di tutti i PIC, eseguita nell'anno successivo a quando nei pazienti era stato effettuato un DES, potrebbe essere ragionevolmente attribuibile alla stessa arteria coronaria, mentre i decessi e le MI possono essere attribuiti ad uno stent posizionato precedentemente. Di conseguenza, l'utilizzo dei soli dati sui reclami risulta insufficiente per una sorveglianza atta ad accertare la sicurezza dello stent. Sebbene fonti di RWE, come ad esempio attestazioni e procedure di reclamo, siano sempre più importanti per la sorveglianza post-marketing dei DM, i risultati di questo studio suggeriscono che i dati derivati dai soli reclami non sono sufficienti per una comprensiva sorveglianza sugli stent, a meno che questi non vengano accoppiati ad informazioni aggiuntive ottenute da altri database. A tal proposito, il *Medical Device Epidemiology Network* sta realizzando una rete di registri coordinati per i diversi DM, tra cui anche i dispositivi cardiovascolari, con lo scopo di fornire un'evidenza maggiore sul ciclo di vita dei DM. Considerando che alcuni registri (come il CatchPCI) non includono follow-up longitudinali, si preferisce sempre più utilizzare i dati derivati dalle procedure di reclamo che sono risultati concordanti con i reclami effettuati dal personale medico-sanitario o amministrativo soprattutto per eventi quali la mortalità ed il ricovero per insufficienza cardiaca.

In conclusione, il collegamento dei dati di procedure di reclamo con quelli di un registro nazionale di PIC, ha evidenziato che circa la metà di PCI ripetuti entro 1 anno si verificano nella stessa arteria coronarica della PCI iniziale dove è stato posizionato il DES, sottolineando un evento avverso correlato al DES. Il riconoscimento del vaso coinvolto nell'evento avverso se corrispondente a quello d'impianto del DM è stato ancora più difficile e meno frequente fra i soggetti con infarto miocardico acuto o deceduti. Questi risultati suggeriscono che l'uso dei dati relativi alle richieste di risarcimento per i DES, anche se collegati a un registro PCI nazionale, potrebbe essere insufficiente per il riconoscimento di eventi avversi. Pur crescendo l'interesse di sfruttare i dati real world per la sorveglianza dei dispositivi medici, le limitazioni evidenziate da questo studio dovranno essere superate attraverso nuove strategie volte a riunire digitalmente fonti di dati complementari per creare un solido sistema di sorveglianza post-marketing.

**Parole chiave:** stent a rilascio del farmaco, intervento coronarico percutaneo, dispositivo-vigilanza

**Conflitto d'interesse:** Diversi autori dichiarano di aver ricevuti finanziamenti da industrie farmaceutiche o di dispositivi medici.

**Riferimento bibliografico:** Dhruva SS et al. Attribution of Adverse Events Following Coronary Stent Placement Identified Using Administrative Claims Data. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e013606.

**Acquisto di nuovi dispositivi medici durante il ricovero ospedaliero di pazienti pediatrici affetti da sepsi severa***A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

Ogni anno la sepsi severa determina il ricovero di oltre 70.000 bambini negli Stati Uniti, con costi totali pari a \$ 7,1 miliardi di dollari. Con il continuo aumento di prevalenza e sopravvivenza, vi è una popolazione crescente di sopravvissuti alla sepsi pediatrica, dei quali quasi il 30% viene dimesso dall'ospedale con nuove disabilità. Circa un terzo dei sopravvissuti alla sepsi presenta, 28 giorni dopo la dimissione, uno stato funzionale ridotto rispetto al valore basale di pre-sepsi. Malattie critiche, come la sepsi grave, possono determinare una dipendenza a lungo termine di tecnologie mediche. Infatti, quasi il 2% dei pazienti in terapia intensiva pediatrica e il 6% dei bambini sottoposti a ventilazione meccanica sono sottoposti a tracheostomia durante l'ospedalizzazione. Inoltre, i bambini con sepsi grave sono a rischio di coagulopatia e successiva amputazione. Sebbene la sepsi pediatrica grave comporti una sostanziale morbilità post-ospedaliera, non è noto quanto comunemente i pazienti pediatrici determinino l'acquisizione di nuovi dispositivi medici (DM) correlati alla sepsi.

Scopo del presente studio è stato misurare in una vasta coorte, rappresentativa a livello nazionale, il tasso di acquisizione di nuovi DM, in particolare per tracheostomia, gastrostomia, altre procedure di stomia, di accesso vascolare e amputazione in sopravvissuti alla sepsi rispetto a tre coorti di 1) sopravvissuti a tutte le cause di ospedalizzazione pediatrica, eccetto la sepsi; 2) sopravvissuti, di pari età e sesso, a tutte le cause di ospedalizzazione pediatrica, eccetto la sepsi; 3) sopravvissuti, di pari età, sesso e durata di ricovero, per tutte le cause di ospedalizzazione pediatrica, eccetto la sepsi, con simile disfunzione d'organo.

Un gruppo di ricercatori di diversi Dipartimenti clinici dell'University of Michigan, Ann Arbor, (MI, USA) e della Stanford University, Palo Alto (CA, USA) ha condotto questo studio osservazionale di coorte sull'ospedalizzazione di soggetti pediatrici (età ≤ 18 anni), impiegando il 2016 Nationwide Readmissions Database, che contiene tutti i dati di individui con assicurazione medico-sanitaria in 27 stati americani, pari al 57% di tutta la popolazione degli Stati Uniti. Le informazioni di soggetti con età < 1 anno sono risultate disponibili per 13 stati su 27 nel 2016. Sono stati esclusi tutti i ricoveri nel periodo neonatale/perinatale o relativi alla gravidanza dal momento che la sepsi materna e neonatale sono considerate generalmente non paragonabili alla sepsi pediatrica. Sono stati identificati i ricoveri ospedalieri per sepsi grave o per sepsi/infezione con disfunzione acuta d'organo mediante codici diagnostici dell'International Classification of Disease (ICD). Per i pazienti con più di un ricovero per sepsi grave, sono state inclusi tutti i ricoveri. Sono stati utilizzati i codici di procedura ICD-10 per identificare l'acquisizione di DM durante il ricovero in ospedale, come ad esempio la tracheostomia, il posizionamento del tubo per gastrostomia, il posizionamento per accesso vascolare, interventi di stomia e amputazione. Sono stati esclusi i pazienti con preesistente dipendenza da DM. Come outcome primario è stata analizzata la percentuale di dimissioni ospedaliere pediatriche post-sepsi grave con posizionamento di un nuovo DM (avvenuto il giorno 7 o successivo dal ricovero). In parallelo, è stato calcolato a livello nazionale il tasso di acquisizione di nuovi DM correlati alla sepsi, in generale e separatamente per le cinque procedure di interesse (tracheostomia, gastrostomia, accesso vascolare, intervento di stomia e amputazione). I ricoveri per infezione sono stati abbinati ai ricoveri per sepsi grave con rapporto 1:1 per classi di età (età 0, 1-10, 11-18 anni), sesso e durata del ricovero (< 7 o > 7 giorni). Infine, è stato misurato il tasso di acquisizione di DM durante i ricoveri in sepsi grave rispetto ai ricoveri in assenza di sepsi con gravità simile di malattia, confrontato per classe di età, sesso, durata della degenza e cinque disfunzioni acute d'organo.

Tra 19.071 ricoveri pediatrici registrati per sepsi grave, 18.210 (92,4%) sono stati dimessi per guarigione. Di questi, 4.497 (24,6%) sono risultati avere una dipendenza preesistente al dispositivo: 2.023 (11,1%) per precedente tracheostomia, 3.930 (21,6%) per antecedente gastrostomia, 11 (0,1%) per precedente dispositivo di accesso vascolare e 235 (1,3%) per precedente stomia. La coorte di sepsi grave è risultata formata da 47,8% di soggetti di sesso femminile con età media = 9 anni e durata media di permanenza = 8 giorni. La maggior parte dei pazienti con sepsi grave ha evidenziato almeno una condizione complessa cronica (76,4%), più

comunemente dipendenza da tecnologie mediche (40,9%), o anomalie gastrointestinali (34,3%) o neuromuscolari (26,2%). Il tasso di dipendenza da tecnologie mediche (40,9%) è risultato superiore alla dipendenza da DM (24,6%) poiché sono stati inclusi dispositivi/procedure mediche aggiuntive, come shunt ventricolo-peritoneale, cistostomia e pacemaker cardiaco.

L'acquisizione di nuovi DM si è verificata in 1.024 (5,6%) ricoveri ospedalieri per sepsi grave. In particolare, 501 (3,1%) hanno ricevuto una nuova tracheostomia, 476 (3,5%) una nuova gastrostomia, 101 (0,6%) un DM per accesso vascolare, 69 (0,4%) un nuovo intervento di stomia e 20 (0,1%) un'amputazione. Centoquaranta ricoveri (0,8%) hanno incluso due o più nuovi DM. Dopo aver applicato la normalizzazione pesata di campionamento NRD, nel 2016 sono stati stimati 55.624 (IC 95%, 40.889-70.359) ricoveri pediatrici gravi per sepsi con dimissione per guarigione. Si è stimato che 3.537 (6,4%) bambini abbiano acquisito nuovi DM, in particolare, 1.702 (3,1%) il posizionamento di un tubo gastrostomico, 1.626 (2,9%) la tracheostomia, 327 (0,6%) l'impianto di un DM per accesso vascolare, 297 (0,5%) un intervento di stomia, e 64 (0,1%) un intervento di amputazione. Con l'esclusione delle procedure effettuate nella prima settimana di ricovero, il tempo mediano all'acquisizione del DM è stato di 18 giorni (IQR, 11-35 d). Rispetto ai ricoveri per tutte le cause non-sepsi, il ricovero per sepsi grave è risultato avere una probabilità 8 volte > di determinare una nuova acquisizione di DM (6,4% vs 0,8%;  $p < 0,01$ ). I tassi per le singole procedure sono stati da cinque a 75 volte più elevati nella sepsi grave rispetto ai ricoveri per tutte le cause. Le maggiori differenze sono state osservate per la tracheostomia (2,9% vs 0,04%;  $p < 0,01$ ) e le procedure di amputazione (0,1% vs 0,005%;  $p < 0,01$ ). Dei 18.210 ricoveri per sepsi grave, 16.173 (88,8%) sono stati abbinati a un ricovero per infezione da non-sepsi. Il posizionamento di nuovi DM è risultato 4,6 volte più comune nella sepsi grave rispetto ai ricoveri per infezione da non-sepsi. Il ricovero per sepsi è stato associato ad un aumento della probabilità di acquisizione di nuovi dispositivi anche dopo aggiustamento per numero e tipo di condizioni croniche complesse (aOR=1,6;  $p < 0,01$ ; IC95%: 1,4-1,9). Tra i 18.210 ricoveri per sepsi grave, 15.025 (82,5%) sono stati abbinati a ricoveri in assenza di sepsi, di soggetti di pari età, sesso, durata del soggiorno e disfunzioni acuta d'organo. Il posizionamento di un nuovo DM si è verificato nel 4,7% dei ricoveri per sepsi grave rispetto al 2,8% dei relativi controlli ( $p < 0,001$ ). L'acquisizione di nuovi dispositivi è stata più comune tra i bambini di età < 1 anno (12,1%) e meno comune tra i bambini di età compresa tra 10 e 14 anni (4,1%). La gastrostomia è stata la procedura più comune in tutte le fasce d'età, ad eccezione nella fascia di età compresa tra 15 e 18 anni per i quali è stato più comune l'inserimento della tracheostomia. L'acquisizione di nuovi dispositivi si è verificata nel 7,1% dei pazienti con sepsi grave con almeno una condizione cronica complessa preesistente rispetto allo 0,9% dei pazienti senza condizioni croniche complesse preesistenti ( $p < 0,001$ ). La gastrostomia e la tracheostomia erano le procedure più comuni tra i pazienti con e senza condizioni croniche complesse preesistenti.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che in una coorte di ricoveri ospedalieri pediatrici di sepsi grave, un bambino su 20, sopravvissuto a sepsi grave, ha determinato l'acquisizione di nuovi dispositivi negli Stati Uniti. Il tasso di acquisizione è risultato quasi otto volte più elevato di tutti i ricoveri ospedalieri pediatrici per tutte le cause di non-sepsi, e quattro volte più alto rispetto ai ricoveri ospedalieri per infezioni da non-sepsi di soggetti di pari età, sesso e disfunzione d'organo.

**Parole chiave:** sepsi; database amministrativi; acquisto di dispositivo medico.

**Conflitto d'interesse:** Un autore (T.T.C.) dichiara di aver ricevuto finanziamenti dall'industria.

**Riferimento bibliografico:**

Carlton EF, et al. New Medical Device Acquisition During Pediatric Severe Sepsis Hospitalizations. Crit Care Med. 2020 Feb 27. doi: 10.1097/CCM.0000000000004272.

**SIF FARMACI IN EVIDENZA**

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

[http://www.sifweb.org/info\\_farmaci](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

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

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF****Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

---

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

---

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza

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

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

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

---

---