



Newsletter numero 278 del 15.06.2020

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

- Emapalumab in pazienti pediatriche affetti da linfoistocitosi emofagocitica primaria
- Immunogenicità e sicurezza del vaccino contro il papillomavirus umano somministrato insieme ad altri vaccini in soggetti di età compresa tra i 9 e i 25 anni: revisione sistematica e meta-analisi
- Esiti clinici della terapia con edoxaban vs antagonisti della vitamina K in pazienti con fibrillazione atriale e diabete - uno studio di coorte
- Uso e abusi dei supplementi dietetici nel trattamento del diabete

Emapalumab in pazienti pediatrici affetti da linfocitocitosi emofagocitica primaria*A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

La linfocitocitosi emofagocitica primaria è una patologia rara caratterizzata da attivazione incontrollata del sistema immunitario e dell'infiammazione, con effetti deleteri su diversi organi. In particolare, tale malattia è associata a peggioramento della funzione citotossica di cellule natural killer e dei linfociti T CD8+. Si manifesta solitamente durante l'infanzia ed è fatale se non trattata. Ad oggi, non esiste un trattamento farmacologico della malattia, ma la sola cura è rappresentata dal trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche. Prima del trapianto, i pazienti sono sottoposti a soppressione dell'infiammazione attraverso regimi immunochemoterapici (generalmente glucocorticoidi, etoposide e ciclosporina), non approvati ma diventati ormai terapia convenzionale. Gli effetti tossici dell'immunochemoterapia, in particolare l'immunosoppressione, contribuiscono alla morbilità e alla mortalità dei pazienti. Inoltre, non esiste nessun trattamento standard per la linfocitocitosi emofagocitica recidivante o refrattaria, per la quale è stata riportata in singoli case report e piccoli case series l'efficacia dell'anticorpo monoclonale anti-CD52 alemtuzumab e delle globuline antitimocitiche.

Un ruolo chiave nella patogenesi della malattia sembra essere svolto dall'interferon-gamma (INF- γ). Infatti, livelli elevati di INF- γ in pazienti con linfocitocitosi emofagocitica sono associati allo stato attivo della patologia. Inoltre, studi in vivo su modelli murini hanno evidenziato una maggiore sopravvivenza dei topi e riduzione di segni e sintomi in seguito alla neutralizzazione di INF- γ .

Emapalumab è un anticorpo monoclonale interamente umano IgG1 anti-INF- γ in grado di neutralizzare l'attività biologica della citochina, legasi all'INF- γ libero e al suo recettore, impedendo la dimerizzazione del recettore e la trasduzione del segnale. Pertanto, è stata condotta un'analisi del profilo di efficacia e sicurezza di emapalumab in pazienti pediatrici affetti da linfocitocitosi emofagocitica primaria e in cotrattamento con desmetasone.

A tale scopo sono stati analizzati i risultati provenienti da uno studio di fase 2-3, open-label, a singolo gruppo, condotto in 14 centri in Germania, Italia, Spagna, Gran Bretagna e Stati Uniti e uniformati con i dati provenienti da un secondo studio di follow-up a lungo termine (12 mesi), condotto su pazienti sottoposti a trapianto.

I pazienti arruolati, di entrambi i generi e di età ≤ 18 anni, affetti da linfocitocitosi emofagocitica primaria, presentavano la malattia in fase attiva al momento dell'arruolamento oppure avevano mostrato riattivazione, peggioramento della patologia o risposta insoddisfacente alla terapia convenzionale. Dallo studio sono stati esclusi pazienti con infezioni attive associate alla neutralizzazione di INF- γ . I pazienti sono stati trattati inizialmente con 1 mg/kg di peso corporeo ogni 3 giorni. Successivamente sono stati effettuati aggiustamenti delle dosi, sulla base di criteri clinici e diagnostici, per cui la dose è stata talvolta incrementata a 3, 6 o 10 mg/kg di peso corporeo. Se il paziente non era già in trattamento con desmetasone, il trattamento con tale farmaco è stato iniziato ad una dose da 5 a 10 mg/m² di superficie corporea/die, 1 giorno prima della somministrazione di emapalumab.

La valutazione della risposta complessiva al trattamento ha rappresentato l'end-point primario dello studio. La risposta complessiva includeva la percentuale dei pazienti con risposta completa, parziale o con miglioramento della misura della linfocitocitosi emofagocitica. Una risposta completa è stata definita come assenza di febbre, milza di misura normale, assenza di citopenia e di iperferritinemia (definita come livello di ferritina >2000 ng/ml), nessuna evidenza di coagulopatia, nessuna anormalità neurologica o del fluido cerebrospinale attribuibile a linfocitocitosi emofagocitica e nessun sostanziale aumento del livello di CD25 solubile. Una risposta parziale è definita come risoluzione di tre o più anomalie cliniche o diagnostiche (incluse anomalie del Sistema Nervoso Centrale - SNC) associate a linfocitocitosi emofagocitica. Il miglioramento della misura della linfocitocitosi emofagocitica è stato definito come un cambiamento superiore al 50% di almeno tre anomalie cliniche e diagnostiche (incluso coinvolgimento del SNC) associati alla patologia. L'end-point secondario era rappresentato da tempo di risposta, durata di risposta fino alla fine del trattamento, durata cumulativa della risposta fino al condizionamento (o alla fine del trattamento se il trapianto non è stato effettuato), numero di pazienti in cui la dose dei glucocorticoidi è stata ridotta di

almeno il 50% rispetto al dosaggio iniziale, numero di pazienti sottoposti a trapianto, sopravvivenza complessiva, inclusa sopravvivenza post trapianto e sopravvivenza post trapianto senza eventi (gli eventi di interesse erano morte, fallimento del trapianto e ricadute). Durante lo studio sono stati monitorati i livelli sierici della chemocitochina CXCL9 (C-X-C motif Chemokine Ligand 9), una chemocina indotta da INF- γ , al fine di valutare la neutralizzazione di INF- γ . È stata valutata periodicamente l'insorgenza di infezioni (tubercolosi e infezioni da virus di Epstein-Barr, citomegalovirus adenovirus), una volta a settimana per le prime due settimane e ogni due settimane successivamente. Durante il trattamento con emapalumab, in casi di sospetta infezione, sono stati effettuati esami per la valutazione dell'agente patogeno eventualmente favorito dalla neutralizzazione di INF- γ .

Le popolazioni in analisi includevano in gruppo precedentemente trattato (pazienti trattati con terapia convenzionale prima dell'arruolamento), gruppo emapalumab (tutti i pazienti trattati con una o più infusioni di emapalumab) e pazienti di entrambi i gruppi con dati valutabili.

Per l'analisi dell'efficacia primaria, è usato il test binomiale esatto a due code, fissato al 5% al test dell'ipotesi nulla, in cui la risposta dovrebbe essere del 40% o inferiore. Per le variabili categoriche, i dati statistici sono espressi in numeri e percentuali per ogni categoria. Ai risultati è stato applicato un intervallo di confidenza (CI) del 95% a due code. La durata della risposta è stata definita come il tempo totale di prima risposta fino alla perdita della stessa e doveva essere mantenuta per almeno 4 giorni per essere considerata nell'analisi. La durata cumulativa di risposta è stata ottenuta sommando i periodi in cui i pazienti erano "in risposta" e calcolando la percentuale di giorni "in risposta" sul totale dei giorni di trattamento.

Le analisi di sicurezza sono state condotte separatamente per i periodi prima e dopo il condizionamento. I dati dei pazienti che non sono stati sottoposti a trapianto prima della data limite sono stati analizzati solo come parte del periodo di preconditionamento. L'associazione tra risposta e livelli di CXCL9 alla fine del trattamento è stata valutata da medie di analisi di regressione logistica.

Su un totale di 53 pazienti presi in esame, 34 sono stati arruolati e trattati con emapalumab. Un totale di 26 pazienti (76%) ha completato lo studio mentre 8 (24%) si sono ritirati dallo stesso precocemente. 28 pazienti (82%) ha effettuato i follow-up a lungo termine, nei 12 mesi successivi al condizionamento. La popolazione in studio, di età media di 1 anno (intervallo tra 0.1 e 13) aveva segni e sintomi tipici della linfocitocitosi emofagocitica primaria, insorgenza precoce della malattia e il 79% dei pazienti presentava mutazioni conosciute come causa primaria della linfocitocitosi emofagocitica primaria. Nella maggior parte dei pazienti, la precedente terapia convenzionale includeva desmetasone e etoposide. Durante il trattamento con emapalumab, è stata somministrata a 12 pazienti terapia intratecale a base di glucocorticoidi, metotressato o entrambi, in 11 dei quali come continuazione della precedente terapia. La ciclosporina è stata somministrata a 5 pazienti, già in trattamento prima dell'arruolamento. Tre pazienti hanno ricevuto etoposide, atezolizumab o entrambi durante lo studio. Inoltre, a causa della risposta insufficiente a emapalumab, 5 pazienti hanno continuato il trattamento con etoposide durante il periodo di follow-up a lungo termine.

Al termine del trattamento della durata di 8 settimane, il 63% dei pazienti precedentemente trattati (CI 95%, da 42 a 81) e il 65% dei pazienti in trattamento con emapalumab (CI 95% da 46 a 80) ha mostrato una risposta. Tra i pazienti precedentemente trattati, il 26% ha avuto una completa risposta, il 30% una risposta parziale e il 7% ha migliorato la misura della linfocitocitosi emofagocitica. Tali risposte erano rispettivamente 21%, 32% e 12% tra i pazienti in trattamento con emapalumab. Dei 12 pazienti con coinvolgimento del SNC, 6 hanno presentato normalizzazione dei disturbi nervosi e 4 miglioramento mentre 2 pazienti non è stato possibile effettuare la valutazione a causa del peggioramento della linfocitocitosi emofagocitica. Durante il trattamento con emapalumab, i livelli di CXCL9 si sono ridotti rapidamente e marcatamente (in media, riduzione del 30% entro il giorno 5). Bassi livelli di CXCL9 sono stati associati ad una risposta positiva alla fine del trattamento, a supporto dell'ipotesi che la neutralizzazione di INF- γ possa rappresentare un rilevante obiettivo terapeutico in pazienti affetti da linfocitocitosi emofagocitica.

Il desmetasone è stato somministrato a un dosaggio medio giornaliero di 10 mg/m² di superficie corporea e ridotto di almeno il 50% durante le 8 settimane nel 44% dei pazienti precedentemente trattati e del 47% dei pazienti in trattamento con emapalumab. Inoltre, rispettivamente il 18% e 15% dei pazienti ha ridotto la dose di desmetasone dal 30 al 49%.

Il tempo medio di risposta era di 8 giorni per entrambi i gruppi di pazienti (rispettivamente CI 95%, da 7 a 14 e CI 95%, da 5 a 10). La prima risposta è stata mantenuta per 18 giorni nel 75% dei pazienti precedentemente trattati e per 26 giorni nel 75% dei pazienti che ha ricevuto emapalumab. 4 pazienti in trattamento con emapalumab non hanno mostrato risposta. Le durate medie cumulative di risposta fino al condizionamento erano di 31 giorni nei pazienti precedentemente trattati e 33.5 giorni dei soggetti in trattamento con emapalumab. Nel gruppo dei precedentemente trattati, 19 pazienti (70%) è stato sottoposto a trapianto delle cellule staminali emopoietiche (il 47% di questi pazienti ha ricevuto condizionamento mieloablativo e il 53% condizionamento a intensità ridotta). Nel gruppo emapalumab, 22 pazienti (65%) sono stati sottoposti a trapianto (metà con condizionamento mieloablativo e metà con condizionamento a intensità ridotta). Due pazienti sottoposti a follow-up a lungo termine fino al 12 mese dopo il completamento del trattamento con emapalumab, non sono stati sottoposti a trapianto. All'ultimo follow-up, 20 su 27 pazienti (74%) del gruppo precedentemente trattato era ancora in vita e presentava una probabilità di sopravvivenza stimata al dodicesimo mese del 73.4% (CI 95%, da 52.2 a 86.4). I valori corrispondenti del gruppo trattato con emapalumab erano di 24 su 34 pazienti (71%) e del 69.3% (CI 95%, da 50.3 a 82.2). La probabilità stimata di sopravvivenza dopo trapianto al dodicesimo mese era di 89.5% (CI 95%, da 64.1 a 97.3) tra i pazienti precedentemente trattati e del 90.2% (CI 95%, da 66.2 a 97.5) tra pazienti in trattamento con emapalumab. Un totale di 18 pazienti non ha avuto un evento fino a 12 mesi dopo il trapianto.

I risultati di tollerabilità sono stati presentati fino al follow-up del mese 12. La durata media di somministrazione di emapalumab era di 48 giorni (intervallo da 4 a 157) nei pazienti precedentemente trattati e di 59 giorni (intervallo da 4 a 245) nei pazienti trattati con emapalumab. Tutti i pazienti hanno avuto almeno una reazione avversa durante il periodo di pre- o post- condizionamento. 10 pazienti in trattamento con emapalumab sono deceduti (8 prima del trapianto e due successivamente) e nessuno dei decessi è stato correlato a emapalumab. Le cause del decesso includevano insufficienza multiorgano (tre pazienti, incluso uno con shock settico), insufficienza respiratoria (in due pazienti) e emorragia gastrointestinale, sindrome da distress respiratorio acuta (Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS), collasso cardiocircolatorio con ARDS, linfocitopenia emofagocitica refrattaria e compromissione neurologica. Inoltre, dopo il trapianto e dopo la data limite, un paziente è deceduto a causa di polmonite da citomegalovirus. Il 35% dei pazienti ha iniziato lo studio con un'infezione in corso e/o con positività ai test microbiologici. Durante il trattamento con emapalumab e prima del condizionamento, sono state riportate 13 infezioni come eventi avversi, di cui 8 gravi. Tutte le infezioni si sono risolte eccetto per un caso fatale di shock settico, avvenuto dopo la seconda infezione di emapalumab. Dopo il condizionamento sono state riportate come eventi avversi 15 infezioni, 4 delle quali gravi. 3 infezioni si sono manifestate in 2 pazienti con complicazioni gravi da trapianto ed entrambi i pazienti sono deceduti. Inoltre, 4 infezioni si sono manifestate 4 settimane dopo il trapianto e si sono risolte. Sono stati riportati un caso di istioplasmosi disseminata e un caso di fascite necrotizzante, entrambe correlate ad emapalumab. Nessun cambiamento clinicamente significativo evidenziato alle analisi ematologiche, agli esami di laboratorio, nella funzione epatica o renale, agli esami dell'urina o ai segni vitali sono stati correlati alla somministrazione di emapalumab. Anticorpi antifarmaco sono stati ritrovati in un paziente. Nessun evento avverso correlato (in particolare, nessuna reazione da ipersensibilità) si è manifestata quando gli anticorpi si sono manifestati e le proprietà farmacocinetiche di emapalumab non sono variate.

In conclusione, emapalumab sembra essere efficace e ben tollerato in pazienti con linfocitopenia emofagocitica primaria. Pertanto dovrebbero essere condotte ulteriori sperimentazioni di emapalumab in pazienti anche con forme secondarie della patologia per le quali è suggerito un coinvolgimento di INF- γ nella patogenesi.

Riferimento bibliografico: Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1811-1822. doi:10.1056/NEJMoa1911326

Parole chiave: emapalumab, linfocitopenia emofagocitica, pazienti pediatriche, efficacia, sicurezza, sopravvivenza

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Immunogenicità e sicurezza del vaccino contro il papillomavirus umano somministrato insieme ad altri vaccini in soggetti di età compresa tra i 9 e i 25 anni: revisione sistematica e meta-analisi

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

Nel mondo, il cancro della cervice uterina è la quarta causa di morte più frequente tra le donne. Pertanto, si rendono necessarie efficaci misure preventive. Dagli anni '80, è noto che l'infezione da papillomavirus umano (HPV) acquisito sessualmente è il principale fattore di rischio per il cancro della cervice uterina. Nel 1995, l'Agenzia internazionale ha classificato l'HPV16 e 18 come agenti cancerogeni, ai quali sono stati aggiunti nel 2011 anche HPV31/33/35/39/45/51/52/56/58. HPV16 e 18 sono i ceppi virali più frequentemente rilevati nel carcinoma invasivo della cervice uterina, seguiti da HPV31/33/35/45/52/58, con un tasso di prevalenza pari a circa il 90%. Il rischio più elevato di infezione da HPV si ha nei primi 5-10 anni dall'inizio dell'attività sessuale, pertanto, data la correlazione tra infezione da HPV e sviluppo del carcinoma della cervice uterina, la vaccinazione di ragazzi e ragazze prima che diventino sessualmente attivi rappresenta una valida strategia di prevenzione contro questa tipologia di cancro. Ad oggi, sono stati approvati tre vaccini anti-HPV: Cervarix di GlaxoSmithKline (GSK), vaccino bivalente anti-HPV16/18 (2vHPV) approvato nel 2006, Gardasil/Silgard di Merck&Co./Sanofi Pasteur MSD, vaccini quadrivalenti anti-HPV6/11/16/18 (4vHPV) approvati nel 2007, e Gardasil 9 di Merck&Co., vaccino 9-valente anti-HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 (9vHPV). Negli ultimi anni, numerosi studi hanno dimostrato che il vaccino anti-HPV potrebbe ridurre l'incidenza e la prevalenza delle infezioni da HPV, delle verruche genito-anali e delle lesioni cancerose e pre-cancerose ad esse associate, con conseguente riduzione sia dei tassi di mortalità, di chemioterapia e chirurgia maggiore, sia dei costi connessi all'insorgenza di tali patologie. Uno studio inglese ha mostrato che, dopo 8 anni dall'introduzione del vaccino bivalente 2vHPV nel programma nazionale di vaccinazione, la prevalenza dei ceppi virali HPV16/18 tra il 2010 e il 2016 è diminuita dall'8,2% all'1,6% nei giovani di 16-18 anni e dal 14% all'1,6% nei giovani di età compresa tra i 19 e i 21 anni. Uno studio americano, invece, ha mostrato che le vaccinazioni con il vaccino tetravalente 4vHPV effettuate dal 2003 al 2011 hanno indotto un calo significativo della prevalenza dei ceppi virali HPV6/11/16/18, passando dall'11,5% al 3,3% nei giovani tra i 14 e 19 anni e dal 18,5% al 7,2% nei giovani tra i 20 e i 24 anni. Il vaccino 9vHPV, autorizzato negli Stati Uniti (2014), Canada (2015) e Unione Europea (2015) potrebbe prevenire circa il 90% dei tumori della cervice uterina, dei tumori vulvari, vaginali e anali correlati all'HPV e l'insorgenza delle verruche genitali. In molti Paesi, i vaccini somministrati di routine in preadolescenti/adolescenti includono il vaccino contro l'epatite B (HB), quello combinato contro l'epatite A e B (HAB), la dose di richiamo contro tetano-difterite-pertosse (Tdap), i vaccini inattivati del poliovirus (Tdap-IPV) e il vaccino tetravalente meningococcico coniugato (MCV4). Alla fine del 2018, i vaccini contro l'HPV sono stati introdotti nei programmi di vaccinazione nazionale, rivolti a preadolescenti/adolescenti, di 91 Paesi con variazioni da Paese a Paese circa la fascia d'età target della vaccinazione. I costi, le problematiche di sicurezza e la scarsa compliance sono alcuni dei fattori che ostacolano la somministrazione di tale vaccino tra le ragazze adolescenti e le giovani donne. La co-somministrazione di più vaccini in una stessa seduta, piuttosto che in sedute separate, potrebbe essere una valida soluzione al superamento di questi ostacoli. La somministrazione concomitante di più vaccini potrebbe portare ad una riduzione del numero di visite, con conseguente aumento della compliance ai programmi vaccinali, riduzione dei costi sanitari e miglioramento nell'attuazione delle raccomandazioni sui vaccini. Ad oggi, numerosi sono gli studi randomizzati e controllati pubblicati sui vaccini 2vHPV, 4vHPV e 9vHPV. Al fine di valutare le questioni sopra menzionate, si rende necessaria una valutazione sistematica e quantitativa di tali studi.

Con questo studio gli autori hanno voluto esaminare i profili di immunogenicità e sicurezza dei vaccini anti-HPV quando somministrati in concomitanza ad altri vaccini, riesaminando sistematicamente le prove scientifiche disponibili ed eseguendo una meta-analisi di studi

randomizzati controllati (RCT). Gli autori, inoltre, hanno confrontato la somministrazione di vaccini anti-HPV da soli, in associazione ad un vaccino HBV-placebo o ad altri vaccini, in soggetti sani di età compresa tra 9 e 25 anni.

I database Medline/PubMed, EMBASE e Web of Knowledge sono stati utilizzati per cercare articoli pertinenti pubblicati fino al 27 dicembre 2018, senza limiti di lingua. Sono stati inclusi tutti gli RCT che hanno fornito dati sull'immunogenicità o la sicurezza delle vaccinazioni co-somministrate, mentre sono stati esclusi dalla meta-analisi gli studi controllati non randomizzati, quelli che non hanno riportato la dimensione del campione e quelli presentati con *abstract* senza testo completo. L'immunogenicità e la sicurezza sono stati valutati determinando, rispettivamente, sierconversione e non inferiorità della media geometrica dei titoli anticorpali (GMTs) ed eventi avversi locali e sistemici (AE), estraendo i dati rilevanti da tutti gli articoli selezionati. In particolare, le analisi di immunogenicità sono state limitate, secondo protocollo, alla popolazione sieronegativa rispetto alla tipologia di vaccino anti-HPV, oppure stratificate in base allo stato sierologico. La non inferiorità dei GMTs, invece, è stata determinata dal rapporto dei GMTs. Per il vaccino 2vHPV, il rapporto GMTs era uguale ai GMTs della somministrazione non concomitante (gruppo A) diviso i GMTs della somministrazione concomitante (gruppo B); viceversa, per i vaccini 4vHPV e 9vHPV, il rapporto GMTs era uguale ai GMTs della somministrazione concomitante (gruppo A) diviso i GMTs della somministrazione non concomitante (gruppo B). Gli eventi avversi locali, riportati per tutti i vaccini somministrati, includevano dolore, arrossamento e gonfiore nel sito di iniezione, mentre gli eventi avversi sistemici comprendevano artralgia, affaticamento, sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea e/o dolore addominale), mal di testa, orticaria, febbre e mialgia.

Dagli studi selezionati per la meta-analisi, sono stati estratti, con un modulo di estrazione dati pre-progettato, e registrati i seguenti dati: nomi degli autori, anno di pubblicazione, Paese, numero di protocollo, fonte di finanziamento, principali etnie incluse, sesso ed età dei soggetti sia del gruppo in studio che del gruppo di controllo, dimensione del campione di entrambi i gruppi, eventi avversi valutati nei test di sicurezza, programmi terapeutici, frequenza dei test di immunogenicità, metodo di valutazione della stessa, valori di *cut-off* per le analisi dei ceppi virali HPV16/18/6/11/31/33/45/52/58, durata delle sperimentazione e popolazione inclusa nelle analisi. La qualità di ogni studio incluso è stata determinata utilizzando il metodo Cochrane, in grado di valutare il rischio di *bias*. La meta-analisi è stata eseguita utilizzando i software Review Manager 5.3 e STATA versione 12.0. L'eterogeneità statistica tra gli studi è stata stimata con il test del Chi-quadrato con un livello di significatività pari a $P < 0,10$ mentre l'I-square (I²) è stato utilizzato per quantificare l'eterogeneità dei risultati. Se esisteva una significativa eterogeneità, veniva utilizzato per l'analisi un modello a effetti casuali, oppure, un modello ad effetto fisso. I rischi relativi (RR) sono stati calcolati dal numero di eventi sia nei gruppi di somministrazione concomitante che non concomitante. È stato infine calcolato un intervallo di confidenza (CI) pari al 95%.

In totale sono stati identificati 54 studi. In seguito a screening, 41 sono stati esclusi dall'analisi in quanto non rispettavano i criteri di inclusione oppure costituivano dei duplicati. Pertanto, sono stati selezionati per la meta-analisi 13 studi e un totale di 11.657 partecipanti. In tali studi clinici, condotti in 10 Paesi (Spagna, Stati Uniti, Paesi Bassi, Danimarca, Repubblica Dominicana, Finlandia, Canada, Costa Rica, Cile e Thailandia) e finanziati da tre diverse organizzazioni (Merck, GSK e Quebec Ministry of Health and Social Services), sono stati studiati tutti i vaccini anti-HPV disponibili. In particolare, in 5 studi clinici è stato valutato il vaccino 2vHPV, il quale veniva co-somministrato, rispettivamente, ai vaccini HB, HAB, Tdap, MCV4+Tdap e al vaccino meningococcico tetravalente coniugato con tossoide tetanico (MenACWY-TT)+Tdap. In 6 studi clinici, invece, è stato valutato il vaccino 4vHPV, co-somministrato, rispettivamente, ai vaccini HB, HAB, Tdap-IPV, Tdap+MCV4, al vaccino meningococcico tetravalente coniugato con CRM₁₉₇ (MenACWY-CRM) e al vaccino meningococcico sierogruppo B. Infine, negli ultimi 2 studi è stato valutato il vaccino 9vHPV, co-somministrato, rispettivamente, ai vaccini Tdap+MCV4 e Tdap-IPV. Inoltre, in 6/13 studi è stato utilizzato il solo vaccino HPV come comparatore, nei restanti sono stati utilizzati altri vaccini (HBV-placebo, HAB, Tdap-IPV, Tdap+MCV4 o MenACWY-CRM+Tdap). Relativamente alla qualità degli studi inclusi, l'analisi, effettuata con il metodo Cochrane, ha indicato un rischio basso di *bias*. Rispetto ai soggetti inclusi, invece, l'etnia principale era quella caucasica e l'età variava dai 9 ai 25 anni.

La sieroconversione è stata calcolata confrontando lo stato sierologico dei partecipanti all'inizio dello studio (mese 0) e 1 mese dopo l'ultima dose (mese 7). Gli RR aggregati di sieroconversione sono stati analizzati sia nei gruppi di somministrazione concomitante che non concomitante, utilizzando un modello a effetto fisso. La sieroconversione è stata descritta anche in base al tipo di vaccino anti-HPV (2vHPV, 4vHPV o 9vHPV). Nei 13 studi inclusi nella meta-analisi è stata osservata una sieroconversione specifica sia per HPV16 (9.741/11.657 partecipanti), sia per HPV18 (9.780/11.657 partecipanti), indipendentemente dalla tipologia di vaccino utilizzato. In 8/13 studi, invece, è stata osservata una sieroconversione specifica per HPV6 (7.080/11.657 partecipanti) e per HPV11 (7.094/11.657 partecipanti). Per ciascun vaccino anti-HPV, inoltre, sono stati valutati i GMTs e non sono emerse differenze significative tra i gruppi di somministrazione concomitante e non concomitante. A causa della mancanza di disponibilità dei dati, i GMTs non possono essere meta-analizzati.

Il rischio di eventi avversi potenzialmente correlati al vaccino o alla procedura di somministrazione è stato calcolato sia nel gruppo di somministrazione concomitante che non concomitante. Gli eventi avversi locali includevano dolore, arrossamento e gonfiore, mentre gli eventi avversi sistemici includevano artralgia, affaticamento, sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea e/o dolore addominale), mal di testa, mialgia, rash, febbre e orticaria. Nella maggior parte degli studi, gli eventi avversi locali e sistemici sono stati segnalati, rispettivamente, entro 5-7 giorni ed entro 15-30 giorni dalla vaccinazione. Poiché il vaccino 2vHPV ha un adiuvante diverso rispetto ai vaccini 4vHPV e 9vHPV e poiché l'adiuvante può influire sulla sicurezza del vaccino stesso, il profilo di sicurezza del vaccino 2vHPV è stato studiato separatamente da quello dei vaccini 4vHPV e 9vHPV.

Relativamente al vaccino 2vHPV, è emerso che i gruppi di somministrazione concomitante erano associati ad un'incidenza leggermente più elevata di eventi avversi locali (dolore, gonfiore e arrossamento al sito di iniezione) rispetto ai gruppi di somministrazione non concomitante (RR: 1,34). Per i vaccini 4vHPV e 9vHPV, invece, la meta-analisi ha mostrato che i gruppi di somministrazione concomitante erano associati ad un'incidenza più elevata di eventi avversi locali rispetto a quelli non concomitanti (RR: 1,78). Tuttavia, tali reazioni avverse erano locali e transitorie, pertanto nessuno dei partecipanti ha interrotto il programma di studio.

Per quanto riguarda le reazioni avverse sistemiche, è emerso un rischio di sviluppo maggiore nei gruppi di somministrazione concomitante, sia per il vaccino 2vHPV che per 4vHPV e 9vHPV.

Tale studio dimostra che l'immunogenicità e la sicurezza dei vaccini anti-HPV non sono compromesse dalla somministrazione concomitante con altri vaccini. La co-somministrazione, inoltre, può anche ridurre al minimo il numero di visite cliniche, con conseguente riduzione dei costi e miglioramento dell'implementazione di tali vaccini nei programmi di immunizzazione, specialmente quelli dei Paesi in via di sviluppo.

Riferimento bibliografico: Li Y, Zhu P, Wu M, Zhang Y, Li L. Immunogenicity and safety of human papillomavirus vaccine coadministered with other vaccines in individuals aged 9-25 years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38 (2):119-134.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere alcun tipo di conflitto di interesse.

Parole chiave: vaccini contro il papillomavirus umano, immunogenicità, eventi avversi, concomitante, meta-analisi

Esiti clinici della terapia con edoxaban vs antagonisti della vitamina K in pazienti con fibrillazione atriale e diabete - uno studio di coorte

A cura del Prof Domenico Motola

Il diabete mellito (DM) è una malattia metabolica cronica che è indipendentemente associata a esiti clinici sfavorevoli nei pazienti con fibrillazione atriale (FA). Sono disponibili pochi dati provenienti dalla pratica clinica quotidiana sugli esiti clinici degli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) nei pazienti con fibrillazione atriale e diabete.

Obiettivi

Lo scopo di questo studio di coorte è stato quello di confrontare la sicurezza e l'efficacia della terapia con edoxaban rispetto agli antagonisti della vitamina K (VKA) in questa popolazione di pazienti.

Disegno dello studio

Studio di coorte prospettico. I dati sono stati ricavati dal database sulla fibrillazione atriale (NCT03760874) condiviso da tre centri cardiologici in Italia (Ospedale Monaldi, Napoli; Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; Ospedale San Giuliano, Napoli) che comprende tutti i pazienti con FA non valvolare seguita presso i centri tra marzo 2013 e luglio 2018. I dati di follow-up sono stati ottenuti attraverso visite ambulatoriali ogni 3-6 mesi. Durante le visite di follow-up, lo stato clinico, l'insorgenza di ictus, l'attacco ischemico transitorio (TIA), l'embolia sistemica (SE), l'emorragia maggiore (MB) e le emorragie non maggiori clinicamente rilevanti (CRNMB) sono state valutate secondo i criteri della International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH). Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto prima dell'inclusione nel database e il Comitato Etico locale ha approvato lo studio. Il database è stato interrogato per la ricerca di pazienti con FA e concomitante diabete mellito a cui era stato prescritto edoxaban una volta al giorno o VKA. I pazienti potenzialmente eleggibili esposti a edoxaban o VKA sono stati appaiati mediante propensity score per generare una coorte di pazienti con differenze minime nelle caratteristiche basali. Il principale endpoint di sicurezza è stato il verificarsi di eventi emorragici maggiori. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dagli eventi tromboembolici definiti come esito composito di ictus ischemico, TIA e SE. L'endpoint secondario di efficacia includeva la morte per qualsiasi causa. Per ciascun endpoint sono stati calcolati gli hazard ratio (HR) aggiustati e gli intervalli di confidenza al 95% (IC).

Risultati

Sono stati identificati 557 pazienti AF e diabete che hanno ricevuto il trattamento con edoxaban (230) o VKA (327). Dopo appaiamento per propensity score, sono stati valutati 135 pazienti esposti a edoxaban e 135 pazienti con VKA con caratteristiche cliniche simili. Il follow-up medio è stato di 27 ± 3 mesi. Il tasso di incidenza di eventi tromboembolici (TE) è stato di 3,0 per 100 persone-anno (1,11 per edoxaban rispetto a 1,9 nel gruppo VKA, HR=0,59; CI 95% da 0,14 a 2,52; $p = 0,48$). Il tasso di incidenza di emorragie maggiori (MB) è stato di 3,7 per 100 persone-anno (1,2 per edoxaban rispetto a 2,7 nel gruppo VKA, HR: 0,43; IC al 95%, da 0,10 a 1,40; $p = 0,14$). Il tasso di incidenza di emorragia intracranica è stato di 0,35 per 100 persone-anno per edoxaban rispetto a 0,74 nel gruppo VKA (HR: 0,49; IC al 95%: da 0,05 a 5,54; $p = 0,56$). È stato riscontrato un beneficio clinico netto positivo (BCN) per edoxaban rispetto ai VKA (+1.39). La terapia insulinica (HR: 1,76, $p = 0,004$) e l'emoglobina glicata (HR: 1,17, $p = 0,002$) sono risultate essere fattori predittivi indipendenti di eventi tromboembolici; inoltre, l'uso concomitante di farmaci antiaggreganti piastrinici (HR: 2,41, $p = 0,001$) è stato un fattore predittivo indipendente per gli eventi emorragici maggiori.

Discussione

Nel presente studio è stata valutata l'efficacia e la sicurezza dell'edoxaban rispetto al warfarin in una coorte di pazienti con AF e diabete in un contesto reale. Inoltre, è stato utilizzata la misura del beneficio clinico netto per valutare il rapporto beneficio\rischio tra edoxaban rispetto al warfarin in una singola misura quantitativa che comprende le due più temibili complicazioni della terapia anticoagulante: eventi tromboembolici ed emorragie intracraniche.

I risultati hanno mostrato un'alta incidenza di efficacia primaria tra i pazienti con FA affetti da diabete in terapia anticoagulante orale. Come previsto, il diabete era associato ad un aumentato rischio di eventi tromboembolici nonostante il trattamento anticoagulante orale, probabilmente a causa della disfunzione endoteliale indotta dall'iperglicemia e, quindi, ad una maggiore suscettibilità individuale all'aterosclerosi. Per quanto riguarda gli eventi emorragici, l'incidenza di MB è stata relativamente bassa e simile a quella riportata per i pazienti con FA affetti da diabete inclusi nello studio clinico NOAC, a sostegno dell'evidenza che il diabete non sembra essere un fattore predittivo di rischio di sanguinamento in pazienti con AF in terapia anticoagulante orale.

La presenza della terapia insulinica e l'aumento dei livelli di emoglobina glicata erano associati indipendentemente al rischio di eventi tromboembolici nella nostra popolazione di studio. Questa evidenza suggerisce che i pazienti diabetici in terapia insulinica possono essere più suscettibili al tromboembolismo correlato alla FA rispetto agli individui con forme di diabete meno gravi che di solito non richiedono insulina.

L'uso concomitante di farmaci antiaggreganti piastrinici è risultato essere l'unico predittore indipendente di emorragie maggiori nei pazienti con FA affetti da diabete in terapia anticoagulante orale, confermando che la combinazione di questi farmaci con gli anticoagulanti orali aumenta il rischio di sanguinamento.

Conclusioni

In conclusione, nella popolazione in studio è stata osservata una tendenza alla riduzione degli eventi emorragici e tromboembolici maggiori nei pazienti con FA affetti da diabete in terapia con edoxaban rispetto alla terapia con VKA. Questi risultati rafforzano l'ipotesi di un migliore beneficio clinico netto dell'edoxaban vs VKA nei pazienti con AF e diabete.

Parole chiave

Edoxaban, VKA, diabete, AF.

Conflitti d'interesse: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Riferimento bibliografico

Vincenzo Russo, Emilio Attena, Anna Rago, Enrico Melillo, Pierpaolo Di Micco, Andrea Antonio Papa, Giovanni Napolitano, Antonio D'Onofrio, Paolo Golino e Gerardo Nigro. Clinical Outcome of Edoxaban vs. Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: Results from a Multicenter, Propensity-Matched, Real-World Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1621; doi:10.3390/jcm9061621.

Uso e abusi dei supplementi dietetici nel trattamento del diabete

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Una grossa fetta della popolazione sceglie sempre più spesso di ricorrere ai supplementi dietetici, pensando di migliorare la propria salute o addirittura di poter trattare patologie croniche. Tuttavia dal punto di vista legislativo, a differenza del farmaco, un supplemento dietetico non è considerato come un agente in grado di trattare, prevenire o diagnosticare una patologia, e di conseguenza non è sottoposto a tutti i rigorosi controlli a cui viene sottoposto un farmaco prima e dopo l'immissione in commercio. Il claim che accompagna un supplemento dietetico può riportare che il prodotto aiuta a mantenere livelli ottimali di glicemia e che può essere di supporto ai pazienti in condizioni di iperglicemia, nello specifico di questo articolo, ma non può riportare evidenze di efficacia ipoglicemica. A fronte di queste indicazioni, che possono essere comunque fuorvianti nel consumatore, dall'altra parte per molti supplementi non sono disponibili sufficienti evidenze scientifiche, sia pre-cliniche che cliniche, di efficacia.

Gli autori di questo articolo hanno selezionato gli studi clinici, preclinici, le meta-analisi e i position papers in cui l'uso di supplementi dietetici è stato associato con il diabete.

La selezione della letteratura si è affidata in una prima fase ad un metodo automatizzato, che prevedeva l'uso del software R, per selezionare gli articoli di varia natura in cui comparissero i termini diabete associato agli ingredienti presenti nei supplementi dietetici. Successivamente, applicando i criteri di inclusione ed esclusione e cross-check, gli articoli sono stati ulteriormente ridotti, pertanto l'analisi è stata condotta su 240 pubblicazioni.

Dall'analisi pubblicata emerge che vitamine, minerali e fibre sono gli ingredienti più frequentemente presenti nei supplementi dietetici usati dai pazienti affetti da diabete Mellito di tipo I e II.

Tra le vitamine compare spesso l'associazione tra vitamina C ed E, ma, sebbene siano presenti studi che avvalorano gli effetti benefici della vitamina C nel miglioramento della glicemia a digiuno, ad oggi nessuno studio conferma l'efficacia della vitamina E. Altri supplementi

contengono folato/acido folico o vitamina B12, ma per entrambi gli studi sono limitati e discordanti.

Molto studiati sono i minerali, ben 106 studi sono dedicati a questi ingredienti; in particolare il cromo è frequentemente associato al diabete. Uno studio evidenzia che una condizione di deficienza di cromo è associata a iperglicemia e peggioramento della tolleranza al glucosio, suggerendo che un'integrazione della dieta con questo minerale potrebbe dare effetti positivi. Inoltre, in 36 studi viene valutata l'efficacia di una supplementazione a base di zinco, osservando un miglioramento della glicemia a digiuno, una riduzione dei livelli di emoglobina glicata e dell'insulina.

Limitatamente è stata studiata anche l'efficacia degli amminoacidi, ma tra questi emergono risultati incoraggianti solo per taurina. Tuttavia gli autori ammettono di aver dovuto escludere molti studi, in quanto in molti di questi gli amminoacidi erano somministrati in associazione e pertanto non rientravano nei criteri di inclusione, non potendo speculare sulla loro specifica efficacia.

Infine, le fibre sono spesso presenti nei supplementi. Sia studi su modelli animali di diabete, che studi clinici evidenziano l'effetto positivo delle fibre solubili, tra cui betaglucani, cereali e galatto-oligosaccaridi, ma anche delle fibre insolubili. A questo proposito, emergono risultati incoraggianti sulla risposta glicemica e sulla concentrazione di insulina, che potrebbero essere legati anche al loro ruolo di prebiotici.

In conclusione, a dispetto del largo impiego dei supplementi dietetici nel trattamento del diabete, gli autori di questo studio sollevano il grande problema legato alla limitata evidenza di efficacia e sicurezza. Infatti solo pochi supplementi, in particolare le fibre e lo zinco, trovano un solido riscontro di efficacia preclinica e soprattutto clinica.

Pertanto, l'utilizzo di supplementi dietetici dovrebbe essere consigliato solo dopo un'adeguata consultazione della letteratura scientifica, allorché oltre al rischio di una mancata efficacia clinica si può aggiungere il rischio di interazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche con terapie farmacologiche convenzionali.

Parole chiave: supplementi dietetici, diabete Mellito, vitamine, minerali, fibre, efficacia, sicurezza.

Autori: Hannon B.A., Fairfield W.D., Adams B., Kyle T., Crow M. & Thomas D.M. Use and abuse of dietary supplements in persons with diabetes. *Nutrition & Diabetes*, 10, 14, 2020.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

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

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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

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