



## Newsletter numero 284 del 01.10.2020

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

### Sommario

- Azitromicina in pazienti Covid-19: meccanismo farmacologico, evidenze cliniche e linee guida
- La medicina personalizzata nell'artrite reumatoide: come l'immunogenicità influenza l'utilizzo degli inibitori del TNF
- Sicurezza di idrossiclorochina da sola o in associazione con azitromicina nel trattamento dell'artrite reumatoide: uno studio retrospettivo e multinazionale
- Relazione tra consumo cronico di frutta e fattori di rischio cardiovascolare

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

- Studio clinico randomizzato sull'uso di sistemi di controllo a circuito chiuso in bambini con diabete di tipo 1
- Sicurezza ed efficacia del supporto circolatorio meccanico con Impella o contropulsatore aortico per interventi coronarici percutanei ad alto rischio e/o shock cardiogeno: approfondimenti da una meta-analisi a rete di studi clinici controllati e randomizzati

**Azitromicina in pazienti Covid-19: meccanismo farmacologico, evidenze cliniche e linee guida***A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello*

La pandemia da Sars-Cov-2 ha portato la comunità scientifica alla ricerca spasmodica di terapie farmacologiche che fossero in grado quanto meno di migliorare la prognosi della malattia Covid-19. In tale contesto, si è assistito ad un approccio terapeutico/farmacologico "conservativo", secondo cui si è preferito utilizzare dei farmaci caratterizzati da un noto profilo rischio/beneficio ed un altro, invece, "non-conservativo" che ha orientato i clinici a sperimentare nuove strategie terapeutiche anche sulla base di un'intuizione scientifica. E' ovvio che le evidenze scientifiche sono essenziali al fine di caratterizzare al meglio il rapporto rischio/beneficio di un farmaco, tuttavia, pur consapevoli che la metodologia trialistica rappresenti il "gold standard" per ottenere tale obiettivo, è pur vero che, soprattutto in circostanze emergenziali, non è sempre possibile pianificare uno studio clinico randomizzato e controllato né, tantomeno, essere certi che i risultati possano essere immediatamente "sic et simpliciter" rappresentativi di una popolazione reale, più numerosa ed eterogenea. Al di là di tali considerazioni, ancora oggi la comunità scientifica sta verificando l'utilità terapeutica per la Covid-19 di farmaci già autorizzati, ma per il trattamento di altre patologie. L'azitromicina è, per l'appunto, un esempio in tal senso. Tale farmaco, un antibiotico appartenente alla classe dei macrolidi, in corso di pandemia è stato spesso utilizzato in associazione a cloroquina o idrossicloroquina. E' dunque fondamentale, ora, cercare di analizzare in maniera critica le evidenze ad oggi disponibili, a favore o contro, l'utilizzo di azitromicina data in associazione a cloroquina o idrossicloroquina in pazienti affetti da Covid-19.

A tale scopo, dunque, è stata condotta la presente revisione della letteratura al fine di descrivere il meccanismo farmacologico dell'azitromicina, le evidenze cliniche e le linee guida disponibili.

L'evidenza più robusta a sostegno dell'efficacia dell'azitromicina riguarda l'attività antibatterica. Tuttavia, anche se non si dispone di un'evidenza diretta del macrolide nella Covid-19, alcune società scientifiche hanno comunque suggerito che l'attività antibiotica della molecola possa essere clinicamente utile per il trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP), condizione patologica, questa, che ad oggi si è dimostrata caratterizzante della sintomatologia pandemica. Tuttavia, ad oggi non vi è accordo unanime sull'utilizzo dell'azitromicina per il trattamento della CAP. Relativamente alla potenziale attività antivirale e/o immunomodulante, sempre potenzialmente attribuite all'azitromicina, non vi sono ad oggi evidenze univoche e forti. Nella maggior parte dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 sospetta o confermata, il danno polmonare è correlato alla gravità dell'infezione virale; tuttavia, in diversi pazienti affetti da polmonite da COVID-19 è stata segnalata co-infezione batterica. Pertanto, alcune linee guida sono state implementate in corso di pandemia COVID-19 al fine di "regolamentare" e promuovere l'uso appropriato di antibiotici e per delineare il ruolo di questi farmaci, incluso l'azitromicina, nei pazienti COVID-19. A tal proposito, l'Istituto Nazionale per la Salute e l'Eccellenza nella Cura del Regno Unito (National Institute for Health Care Excellence - NICE) ha sviluppato una linea guida con l'obiettivo di migliorare la prescrizione di farmaci antibiotici in pazienti Covid-19 con CAP batterica concomitante o con polmonite nosocomiale (HAP). In particolare, in assenza di una sovrainfezione batterica, tale linea guida non raccomanda la terapia antibiotica in virtù, dunque, della eziologia puramente virale che, dunque, renderebbe inefficace il trattamento in questione. Quindi, il NICE limita l'utilizzo di antibiotici solo alla gestione di pazienti per i quali una sovrainfezione batterica è sospettata o confermata. Alla luce di quanto appena descritto, il processo decisionale nella scelta della terapia antibiotica dovrebbe essere dunque basato su test clinici, come test microbiologici, indagini radiologiche del torace. Inoltre, per il trattamento della CAP batterica grave in pazienti COVID-19, la linea guida NICE suggerisce l'uso di claritromicina tra gli antibiotici macrolidi, in associazione con amoxicillina clavulanata, per via orale o parenterale, o, in alternativa, co-somministrata con cefuroxima, pur se caratterizzata da un profilo rischio/beneficio sovrapponibile all'azitromicina, che però avendo un'emivita ben più lunga potrebbe rendersi responsabile dell'aumento del rischio di resistenza batterica. Tuttavia, in un'altra linea guida sul trattamento della CAP batterica in pazienti COVID-19 proposta dalla Società Toracica Americana (American Thoracic

Society-ATS) e dalla Società di Malattie Infettive (Infectious Diseases Society-IDS) gli antibiotici macrolidi sono raccomandati come terapia di prima linea in combinazione con  $\beta$ -lattamici in pazienti a basso rischio e, tra questi, sono indicati sia azitromicina che claritromicina. La sola azitromicina, invece, per la prevenzione di sovrainfezioni batteriche in pazienti Covid-19, non è supportata da evidenze scientifiche. Poiché la sindrome da rilascio di citochine (CRS), nota anche come tempesta citochinica, sembra essere uno dei principali fattori di rischio di mortalità in pazienti COVID-19, diversi farmaci con attività immunomodulante sono stati proposti come potenziali agenti da riutilizzare per il trattamento di tale patologia. A tal proposito, diversi studi sperimentali hanno evidenziato diversi meccanismi immunomodulanti dell'azitromicina. Per esempio, è stato dimostrato che in cellule di mammifero, l'azitromicina è in grado di regolare le protein chinasi intracellulari attivate da mitogeni (MAPK), in particolare quelle regolate dal segnale extracellulare (ERK 1 / 2) e la trasduzione a valle del fattore di trascrizione nucleare-kB (NF-kB). Poiché la trasduzione del segnale attivata da tali mediatori è coinvolta in diverse funzioni cellulari, compresa la produzione citochinica, la proliferazione cellulare e la produzione di mucina, la modulazione di tali chinasi potrebbe, dunque, spiegare l'effetto immunomodulante dell'azitromicina. Proprio alla luce di tale meccanismo immunomodulante, l'azitromicina è utilizzata con efficacia in diverse patologie croniche polmonari, quali la fibrosi cistica (FC), bronchiectasie non-FC, malattia polmonare cronica ostruttiva, rinosinusite cronica, panbronchiolite diffusa e sepsi. In modelli sperimentali murini di infezione polmonare da *Pseudomonas aeruginosa* ed infiammazione da lipopolisaccaride, è stata riscontrata una riduzione leucocitaria a livello polmonare, riduzione delle citochine, dei livelli di mieloperossidasi, di fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF-alfa), di interleuchina 1-beta (IL-1-beta) e modifica dell'attivazione macrofagica. La tempesta citochinica e l'iperattivazione del sistema immunitario sono fattori oggi riconosciuti quali responsabili della morbilità e mortalità della polmonite virale causata dalle sindromi da coronavirus e sindromi respiratorie acute (Sars-Cov-2, Mers e Sars). Pertanto, la modulazione della risposta infiammatoria potrebbe, almeno in teoria, ridurre le complicazioni da polmonite virale. Tuttavia, l'utilizzo di glucocorticoidi, farmaci immunomodulanti per eccellenza, in pazienti con SARS non si è rivelato una strategia significativamente "vincente". Eppure, risultati recenti dello studio clinico condotto dall'Università di Oxford, il noto trial "Recovery", sostengono che l'utilizzo di desametasone sia in grado di ridurre la mortalità nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica. Comunque, non vi sono evidenze a favore dell'attività immunomodulante dell'azitromicina in pazienti Covid-19.

E' stato anche ipotizzato che l'azitromicina abbia attività antivirale che potrebbero funzionare in maniera sinergica con quella propria degli antivirali. Studi preclinici hanno dimostrato che l'antibiotico macrolide può esercitare effetti antivirali contro il virus Zika, rinovirus e Ebola. Tuttavia, specifici effetti antivirali contro il Sars-cov-2 non sono stati ancora dimostrati e le evidenze in tal senso sono alquanto contraddittorie. Ad esempio, in uno studio clinico multicentrico, randomizzato e in aperto, condotto su pazienti con influenza A, la combinazione osteltamivir e azitromicina (2 g / die, formulazione a rilascio prolungato) è risultata associata al miglioramento di alcuni sintomi correlati all'influenza, ma senza differenze significative in termini di livelli di citochine infiammatorie; inoltre, il dosaggio di azitromicina utilizzato in questo studio è risultato superiore a quanto raccomandato dalle linee guida ATS. In aggiunta, vi sono evidenze molto limitate relative al potenziale beneficio dell'utilizzo di azitromicina in infezioni Covid-19 simili. Uno studio di coorte retrospettivo condotto presso 14 ospedali di 5 città dell'Arabia Saudita, nel periodo compreso tra il 2012 e il 2018, ha dimostrato che in 349 soggetti con MERS, il trattamento con macrolidi non è risultato associato ad una riduzione della mortalità a 90 giorni o al miglioramento della clearance dell'RNA virale. Per quanto riguarda l'azitromicina, ad oggi non vi sono evidenze stringenti circa la sua reale efficacia (co-somministrata con cloroquina/idrossicloroquina) nel trattamento della malattia da Covid-19, anche per quel che concerne l'infezione virale da Sars-cov-2. Le principali evidenze cliniche relative all'efficacia dell'azitromicina, in monoterapia o in associazione a cloroquina o a idrossicloroquina, vengono fuori dai risultati di uno studio clinico, non randomizzato e in aperto, condotto in Francia che ha reclutato 42 pazienti ospedalizzati con Covid-19. I pazienti sono stati trattati con idrossicloroquina 600 mg al giorno in associazione con azitromicina (500 mg il giorno 1 seguiti da 250 mg al giorno per i successivi 4 giorni). Gli sperimentatori hanno osservato che al 6° giorno dall'arruolamento, nei pazienti trattati con la combinazione appena

descritta la carica virale non era rilevabile, rispetto ai soggetti trattati con la sola idrossiclorochina e al gruppo di controllo. Va tuttavia sottolineato che tale studio si è caratterizzato di non poche distorsioni metodologiche che, dunque, hanno potuto influenzarne i risultati. Un risultato contrastante è stato riportato in un recente studio di piccole dimensioni, sempre francese, in cui degli 11 pazienti trattati con la stessa associazione farmacologica e allo stesso dosaggio, per uno è stato riscontrato il decesso, due sono stati trasferiti in terapia intensiva ed un altro ha manifestato un prolungamento dell'intervallo QT. Al termine dello studio, 8 pazienti mostravano ancora positività al virus. Come lo studio descritto prima, anche questo è caratterizzato soprattutto da due limiti importanti: il primo è sicuramente la ridotta numerosità campionaria, il secondo è la mancata randomizzazione. Un recente studio osservazionale ha anche sollevato preoccupazioni in merito ai potenziali benefici dell'idrossiclorochina / cloroquina, usati da soli o con un macrolide, nei pazienti COVID-19. Uno studio ha arruolato 1438 pazienti ospedalizzati con diagnosi di COVID-19. Di questi, 735 (51,1%) sono stati trattati con idrossiclorochina e azitromicina, 271 (18,8%) hanno ricevuto solo idrossiclorochina, 211 (14,7%) sono azitromicina in monoterapia e 221 (15,4%) con altri farmaci. Le analisi statistiche corrette non hanno mostrato differenze significative in termini di mortalità ospedaliera per i pazienti trattati con idrossiclorochina più azitromicina, idrossiclorochina da sola o azitromicina in monoterapia, rispetto ai controlli. Ad oggi, le principali società scientifiche, Agenzie Regolatorie e organizzazioni di salute pubblica non hanno raccomandato l'uso di azitromicina in pazienti COVID-19. Per esempio, l'OMS e l'EMA non hanno rilasciato alcuna dichiarazione in merito

la sicurezza e l'efficacia di questa combinazione nell'infezione da COVID-19. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha dichiarato che l'uso di azitromicina, da sola o in combinazione con idrossiclorochina / cloroquina, per il trattamento di pazienti COVID-19 non è raccomandato, a meno che non siano presenti sovrainfezioni batteriche. Tuttavia, il profilo rischio-beneficio di questi farmaci nei pazienti COVID-19 è ancora in fase di valutazione. Attualmente, sono in corso 20 studi clinici che stanno valutando l'uso di azitromicina, da sola o in combinazione con altri farmaci, in pazienti COVID-19. Date le scarse evidenze scientifiche relative all'efficacia dell'azitromicina (con o senza idrossiclorochina / cloroquina) in pazienti COVID-19 o anche come agente di prima linea per la CAP, diventa di fondamentale importanza la definizione del profilo di tollerabilità. Come è noto, alcuni macrolidi sono aritmogeni, in particolare l'eritromicina. Si ritiene che l'azitromicina sia uno dei macrolidi più sicuri, tuttavia, vi sono in tal senso dati contrastanti relativi al rischio di aritmia. Gli effetti proaritmogeni dell'azitromicina sono stati valutati in diversi modelli animali i cui risultati hanno dimostrato che tale macrolide in effetti non è associato al rischio di torsione di punta (TdP) o di post-depolarizzazione precoce, anche se può determinare l'aumento dell'intervallo QT e la durata del potenziale di azione monofasico. Studi clinici suggeriscono che l'azitromicina non altera il rischio di eventi cardiaci, così come emerso da due studi clinici randomizzati e controllati che hanno valutato l'efficacia della terapia antibiotica con azitromicina per la prevenzione secondaria di eventi coronarici. Tali risultati sono stati poi confermati da due studi metanalitici da cui è, appunto, emerso che l'azitromicina non è associata significativamente né alla riduzione della frequenza della ricorrenza di eventi cardiaci né all'aumento del rischio di mortalità o di eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica. Tuttavia, nella letteratura scientifica vi sono diversi casi clinici che riportano l'aumento dell'intervallo QT, TdP e tachicardia polimorfa ventricolare durante il trattamento con azitromicina. Tali effetti proaritmogeni sono tutti farmacologicamente plausibili. Inoltre, dati dalla sorveglianza post-marketing suggeriscono, comunque, il potenziale effetto proaritmogeno dell'azitromicina. In particolare, da uno studio di farmacovigilanza, condotto attraverso l'analisi del database di raccolta di eventi avversi da farmaci FAERS, sono emersi 203 casi di eventi avversi verosimilmente correlati ad effetti proaritmogeni da azitromicina. Dalla versione pubblica del database Europeo di raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci, Eudravigilance, sono emersi rispettivamente 188 casi di prolungamento dell'intervallo QT associato all'azitromicina (su un totale di 12.764 eventi avversi da azitromicina), 87 da idrossiclorochina (su un totale di 15.129 eventi avversi da idrossiclorochina) e 55 da cloroquina (su un totale di 1644 eventi avversi da cloroquina). Inoltre, diversi studi osservazionali hanno studiato l'associazione di morte cardiovascolare (come potenziale conseguenza di prolungamento dell'intervallo QT) con l'uso di azitromicina. Tali studi hanno riportato risultati tra loro contrastanti. Tuttavia, alla luce di tali considerazioni, è necessario utilizzare con molta cautela l'azitromicina in combinazione con

cloroquina o idrossicloroquina per il trattamento del Covid-19 tenuto conto che tali farmaci hanno un potenziale rischio di prolungamento dell'intervallo QT. Un recente studio osservazionale ha valutato gli effetti dell'associazione di azitromicina con cloroquina o idrossicloroquina sull'intervallo QT in 201 pazienti COVID-19. Di questi, 10 pazienti (5,0%) hanno ricevuto cloroquina, 191 (95,0%) idrossicloroquina e 119 (59,2%) anche azitromicina. Dai risultati di tale studio è emerso un maggiore prolungamento dell'intervallo QT nei soggetti trattati con la combinazione terapeutica rispetto alla monoterapia ( $470,4 \pm 45,0$  ms vs  $453,3 \pm 37,0$  ms;  $p = 0,004$ ). Tuttavia, tali risultati sono stati poi confutati da altri studi che hanno valutato gli effetti di questa associazione sull'intervallo QT nei pazienti COVID-19. Tali studi suggeriscono che l'uso di azitromicina con cloroquina / idrossicloroquina potrebbe prolungare significativamente l'intervallo QT, soprattutto in pazienti affetti da COVID-19 grave e in presenza di comorbidità. Secondo il gruppo Liverpool Drug Interactions, il monitoraggio dell'elettrocardiogramma è raccomandato in pazienti trattati con cloroquina / idrossicloroquina e altri farmaci che potenzialmente possono prolungare l'intervallo QT, inclusa l'azitromicina. Il rischio di combinazione di farmaci che condividono l'effetto torsadogenico, come l'azitromicina e l'idrossicloroquina, è stato sollevato da diverse società scientifiche o agenzie regolatorie. Per esempio, nel mese di marzo, l'Agenzia Francese per la sicurezza dei medicinali (ANSM) pubblicò una nota relativa al rischio di potenziali eventi avversi gravi, in particolare a livello cardiaco, associato all'utilizzo dei farmaci che al momento erano utilizzati per il trattamento dell'infezione da Sars-Cov-2 (idrossicloroquina e lopinavir/ritonavir). Sempre l'ANSM ha poi sottolineato come tale rischio cardiaco fosse potenzialmente aumentato in caso di utilizzo di idrossicloroquina in associazione ad altri farmaci con rischio torsadogenico, come l'azitromicina o in pazienti affetti da alcuni disordini metabolici. L'American College of Cardiology (ACC) ha poi osservato che probabilmente l'infezione da COVID-19 rappresentasse di per sé una condizione di rischio di prolungamento dell'intervallo QT. Recentemente lo stesso ACC ha poi suggerito che tali problematiche di sicurezza associate all'utilizzo di idrossicloroquina e azitromicina debbano essere "riconsiderate" alla luce di alcuni fattori potenzialmente in grado di mitigare il rischio aritmogeno di tali farmaci; in particolare, l'ACC tra tali fattori ha considerato la breve durata del trattamento e i potenziali effetti terapeutici di tali farmaci per specifiche sottopopolazioni di pazienti Covid-19. Sia l'Agenzia Italiana del Farmaco che l'ACC hanno stressato la necessità di studi clinici al fine di meglio definire sia l'efficacia che la sicurezza di tali farmaci. Recentemente l'organizzazione Mayo Clinic ha pubblicato le proprie raccomandazioni per il trattamento di pazienti COVID-19 con farmaci potenzialmente aritmogeni. In particolare, la Mayo Clinic suggerisce che è essenziale poter identificare eventuali sottopopolazioni a maggiore rischio di prolungamento dell'intervallo QT.

In conclusione da tale revisione emerge che, ad oggi, non vi sono ancora chiare evidenze scientifiche a supporto dell'efficacia dell'azitromicina nei pazienti Covid-19 ad eccezione fatta per quei casi con accertata sovrainfezione batterica. Sebbene il potenziale aritmogeno dell'azitromicina sia inferiore rispetto ad altri macrolidi o altri antibatterici, come i fluorochinoloni, l'utilizzo di tale farmaco in combinazione con altri che notoriamente condividono lo stesso effetto a livello cardiaco deve presupporre un attento monitoraggio elettrocardiografico. Lì dove ciò non può essere garantito, l'uso dell'azitromicina deve essere valutato alla luce sia dei rischi che dei potenziali benefici.

**Riferimento bibliografico:** Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, Puglisi G, Caramori G, Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. Drug Saf. 2020 Aug;43(8):691-698. doi: 10.1007/s40264-020-00976-7. PMID: 32696429; PMCID: PMC7371963.

**Conflitto di interesse:** uno degli autori dello studio ha dichiarato i propri conflitti di interesse

**Parole chiave:** azitromicina, Covid-19, efficacia, tollerabilità.

**La medicina personalizzata nell'artrite reumatoide: come l'immunogenicità influenza l'utilizzo degli inibitori del TNF***A cura della Dott.ssa Federica Fraenza*

Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNFi) sono i primi farmaci biologici approvati per il trattamento di diverse malattie reumatiche muscolo-scheletriche e sono gli agenti più comunemente prescritti nei pazienti refrattari o intolleranti ai farmaci antireumatici sintetici convenzionali (csDMARD). I TNFi comprendono anticorpi monoclonali (infliximab-IFX, adalimumab-ADL e golimumab), il frammento Fab di un anticorpo ricombinante umanizzato (certolizumab) e costrutti del recettore dimerico (etanercept-ETA), i quali forniscono un miglior controllo della malattia e un miglioramento delle funzioni fisiche. Tuttavia, circa il 40% dei pazienti manifesta un fallimento terapeutico, non rispondendo affatto al trattamento (fallimento primario) oppure mostrando una ricaduta dopo un effetto iniziale, nonostante l'ottimizzazione della dose (fallimento secondario). Sebbene i meccanismi alla base della perdita di risposta siano ancora oggetto di studio, l'immunogenicità del farmaco e la produzione di anticorpi anti-farmaco (ADAb), in particolare anticorpi neutralizzanti, sembrano svolgere un ruolo importante influenzando la farmacocinetica/farmacodinamica del farmaco. Gli ADAb, responsabili talvolta di effetti collaterali negativi, possono essere prodotti non solo contro molecole chimeriche, ma anche contro anticorpi monoclonali "umanizzati" quali ADL, golimumab ed ETA.

È possibile utilizzare diversi metodi per rilevare e caratterizzare i livelli degli immuno-complessi farmaco/ADAb. I saggi ELISA, sebbene siano i più diffusi, potrebbero portare a risultati falsi negativi e positivi. Invece, i test RIA, basati sul dosaggio radioimmunologico, sono più sensibili degli ELISA ma, a causa della radioattività, sono di uso clinico limitato. Per evitare l'interferenza del farmaco circolante nei campioni di siero, è stato suggerito di eseguire la dissociazione acida degli immunocomplessi farmaco/ADAb prima di eseguire ELISA o RIA. Inoltre, per discriminare gli ADAb funzionalmente attivi (neutralizzanti il farmaco) da quelli funzionalmente inattivi (che legano il farmaco ma non lo neutralizzano) è stato suggerito di eseguire il test del gene reporter basato su cellule, al fine di avere una caratterizzazione degli ADAb più precisa.

Sebbene vari studi supportino l'associazione tra risposta clinica al TNFi e processo immunogenico, l'utilità clinica del monitoraggio farmacologico è ancora dibattuta. Si pensava che le differenze nelle tecniche di rilevamento dei livelli dei complessi farmaco/ADAb fossero responsabili dell'eterogeneità dei risultati, tuttavia sono pochi gli studi in letteratura che confrontano diversi dosaggi sugli stessi campioni di pazienti.

Poiché le linee guida sull'utilizzo dei saggi sono ancora dibattute, gli autori hanno progettato uno studio trasversale per confrontare e convalidare i saggi ELISA e RGA disponibili attualmente, in grado di rilevare i TNFi (IFX, ADL, ETA) e i corrispondenti livelli di ADAb. Una volta validato, l'ELISA è stato utilizzato in uno studio prospettico multicentrico su pazienti naïve a un trattamento biologico che iniziavano un trattamento con ADL o ETA.

Relativamente allo studio trasversale, sono stati raccolti 163 campioni sierologici da pazienti con artrite reumatoide (AR) da cinque centri di reclutamento. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri stabiliti dall'American College of Rheumatology 1987. Ulteriori criteri di inclusione comprendevano: i) terapia concomitante con metotrexato (MTX) (5-20 mg/settimana); ii) stadio di malattia comparabile tra i pazienti; iii) naïve per altri biologici; iv) trattamento stabile con ETA, ADL o IFX come bioterapia di prima linea per almeno 6 mesi; v) raccolta di campioni appena prima della somministrazione della dose successiva. I sieri dei pazienti sono stati testati simultaneamente per valutare sia i livelli di farmaco sia quelli di ADAb, utilizzando test ELISA e RGA disponibili in commercio.

Relativamente allo studio prospettico, invece, sono stati arruolati 59 pazienti con AR e 11 pazienti con artrite idiopatica giovanile (AIG). All'inizio dello studio, ogni paziente è stato sottoposto ad una valutazione clinica e sono stati raccolti campioni sierologici al basale e dopo 3 e 6 mesi di terapia. Al fine di rendere la valutazione comparabile con l'AR, la perdita di risposta nell'AIG è stata definita secondo i criteri stabiliti da Lurati et al. I criteri di inclusione sono simili a quelli riportati per lo studio trasversale e tutti i pazienti sono stati inclusi nello studio dopo aver firmato il consenso informato.

I livelli di farmaco circolante e i livelli di ADAb sono stati quantificati utilizzando due metodi disponibili in commercio: ELISA e RGA. Il test utilizzato per rilevare i livelli di farmaco era un bridging-ELISA con un anticorpo monoclonale umano immobilizzato su piastra. Le piastre sono state quindi ricoperte con il farmaco e un farmaco "marcato" è stato successivamente utilizzato per rilevare la quantità di ADAb circolante del paziente. Nel test RGA, le cellule K562 eritroleucemiche umane sono state trasfettate con due costrutti, uno contenente il gene reporter della luciferasi (FL) regolato da *nfkB* e l'altro contenente un gene della renilla luciferasi (RL) regolato da un promotore costitutivo. Queste cellule sono state incubate con TNF-alfa ricombinante umano e con il siero dei pazienti e, in seguito, misurata la loro attività FL/RL. I test sono stati sviluppati per IFX, ADL ed ETA.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando R e per riassumere i dati sono state utilizzate delle statistiche descrittive. Le differenze nei valori quantitativi delle caratteristiche dei pazienti tra i gruppi di trattamento sono state valutate utilizzando un t-test o un test di Mann-Whitney. I dati di frequenza sono stati confrontati con il test del chi-quadro o, quando appropriato, con i test esatti di Fisher. La concordanza tra i due test è stata valutata utilizzando il kappa di Cohen. Un valore  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

I livelli di ADAb e farmaco sono stati rilevati dall'ELISA, rispettivamente, nel 14,1% (23/163) e nell'83,4% (136/163) dei pazienti. Tra i pazienti con livelli di farmaco rilevabili, solo il 5,1% (7/136) era positivo agli ADAb. Quando si utilizzava il test RGA, gli ADAb erano rilevabili nel 12,9% (21/163) dei pazienti, mentre i farmaci nel 71,8% (117/163) dei pazienti. In accordo con studi precedenti, la presenza di test positivi per il farmaco era inferiore con il test RGA rispetto a quello ELISA. Nel complesso, i livelli di farmaco erano inversamente proporzionali con quelli di ADAb sia con il test ELISA che con quello RGA. I livelli di farmaco, infatti, erano significativamente più alti nei sieri ADAb negativi rispetto ai sieri ADAb positivi.

Poiché i test ELISA e RGA hanno fornito risultati comparabili nei pazienti trattati con ADL ed ETA nello studio trasversale, in quello prospettico è stato utilizzato il test ELISA, in quanto l'RGA non poteva più essere eseguito in laboratorio per scopi di ricerca. Nello studio di coorte sono stati arruolati 70 pazienti, 59 con AR e 11 con AIG. Tutti i pazienti stavano iniziando la terapia di prima linea con ADL o ETA e tutti stavano ricevendo MTX come farmaco concomitante (da 5 a 20 mg/settimana). I livelli di IFX e gli anticorpi anti-IFX non sono stati misurati nello studio prospettico a causa dell'uso frequente del corrispondente biosimilare, secondo le linee guida locali.

Due pazienti con AR (5,7%) trattati con ADL hanno sviluppato ADAb e perdita di risposta dopo 3 mesi di trattamento: in uno la terapia è stata interrotta, mentre l'altro ha mantenuto gli ADAb con nessuna risposta a sei mesi. Altri due pazienti con AR hanno sviluppato ADAb dopo 6 mesi: uno ha mostrato una risposta moderata e l'altro nessuna risposta senza l'insorgenza di eventi avversi. Un fallimento primario è stato riscontrato in 2 pazienti senza la comparsa di ADAb. Tutti i pazienti trattati con ETA, invece, hanno avuto una risposta alla terapia da moderata a buona, senza alcun livello di ADAb rilevabile. Solo un paziente, che inizialmente ha risposto al trattamento, ha mostrato un fallimento secondario dopo 6 mesi, senza sviluppare ADAb. Tutti i pazienti affetti da AIG sono risultati positivi al farmaco e negativi per gli ADAb. Sebbene quasi tutti i pazienti trattati con ETA siano migliorati durante la terapia, due pazienti non hanno mai raggiunto la remissione clinica, mentre uno ha avuto perdita di risposta al trattamento dopo 6 mesi.

Il presente studio conferma che ETA mostra un'immunogenicità più bassa rispetto a IFX e ADL, utilizzando due saggi basati su metodologie differenti, anche in coorti omogenee di pazienti con AR. I livelli di farmaco e degli anticorpi anti-TNF $\alpha$  erano riproducibili nello studio trasversale, a sostegno del fatto che i saggi più recenti sono affidabili e fattibili per praticare una medicina personalizzata nel trattamento dell'AR. Nel complesso, la minore prevalenza di anticorpi anti-IFX e anti-ADL rispetto agli studi precedenti può essere principalmente correlata alla terapia concomitante con MTX che è stata utilizzata in tutti i pazienti arruolati sia nello studio trasversale che in quello prospettico. Sebbene segnalati in una percentuale relativamente piccola di pazienti, gli ADAb erano associati a livelli plasmatici di farmaco inferiori e con una risposta clinica più scarsa, a ulteriore sostegno del fatto che l'immunogenicità gioca un ruolo nel fallimento secondario del TNF $\alpha$ .

**Riferimento bibliografico:** Bodio C, Grossi C, Pregnotato F, et al. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: How immunogenicity impacts use of TNF inhibitors. *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102509.

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

**Parole chiave:** inibitori del fattore di necrosi tumorale, immunogenicità, anticorpi anti-farmaco, medicina di precisione, artriti infiammatorie

### **Sicurezza di idrossiclorochina da sola o in associazione con azitromicina nel trattamento dell'artrite reumatoide: uno studio retrospettivo e multinazionale**

*A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

L'idrossiclorochina, comunemente utilizzata nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da malattie autoimmuni come artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico, è stata sotto i riflettori mediatici come antivirale potenzialmente utile nel trattamento dell'infezione da nuovo coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2- SARS-CoV-2), responsabile della malattia da coronavirus (Corona Virus Disease 19 – COVID-19) e della pandemia attualmente in corso. Infatti, all'inizio della pandemia i risultati di uno studio francese evidenziavano che la velocità di riduzione della carica virale in seguito a somministrazione di alte dosi di idrossiclorochina da sola o in associazione ad azitromicina era superiore rispetto alla terapia standard. Studi successivi hanno però permesso di individuare nuove possibili gravi reazioni avverse in pazienti in trattamento con idrossiclorochina, in particolare prolungamento del tratto QT, aritmie potenzialmente fatali e morte cardiovascolare. Per tale ragione, l'autorizzazione dell'idrossiclorochina per stato di emergenza è stata ritirata e gli studi randomizzati sono stati interrotti.

L'insorgenza di nuove gravi reazioni avverse ha condotto a confusione nella comunità reumatologica circa le implicazioni di sicurezza di idrossiclorochina anche nell'uso tradizionale. Infatti, prima della pandemia da COVID-19, il profilo di sicurezza di idrossiclorochina era descritto in un numero limitato di evidenze scientifiche, principalmente ottenute da case series retrospettivi, case report e registri di reazioni avverse. La cardiotossicità è una reazione avversa nota per azitromicina e per altri agenti macrolidi, soprattutto per interazione con altri farmaci che aumentano tale rischio. Tali dubbi circa il profilo di sicurezza di idrossiclorochina da sola o in associazione ad azitromicina ha rappresentato un motivo di forte preoccupazione tra medici e pazienti, anche nell'uso tradizionale del farmaco.

Pertanto, è stato condotto uno studio multinazionale al fine di valutare e chiarire il profilo di sicurezza dell'idrossiclorochina da sola e in associazione ad azitromicina in pazienti affetti da artrite reumatoide.

Lo studio multinazionale, retrospettivo e osservazionale, ha coinvolto coorti di studio di nuovi pazienti al fine di stimare la sicurezza dell'idrossiclorochina da sola o in associazione ad antibiotici macrolidi nel trattamento dell'artrite reumatoide. Come confronto, sono state scelte la sulfasalazina da sola e l'amoxicillina come terapia di associazione, in quanto le indicazioni approvate sono simili a quelle dei trattamenti d'interesse (ovvero idrossiclorochina e azitromicina rispettivamente). I criteri di inclusione allo studio comprendevano una storia clinica di artrite reumatoide, età superiore ai 18 anni e osservazione per 365 giorni prima dell'evento. Tale analisi è stata integrata dall'analisi self-controlled case series (SCCS), al fine di stimare la sicurezza dell'idrossiclorochina in una popolazione più ampia, includente pazienti in trattamento con il farmaco per indicazioni diverse dall'artrite reumatoide.

Le cartelle cliniche elettroniche e i dati amministrativi sono stati mappati tramite il modello comune di dati dell'Observational Medical Outcomes Partnership e analizzati da un network internazionale della Observational Health Data Science and Informatics community, composta da 14 database distribuiti in diverse nazioni a livello globale.

Sono stati analizzati i dati presenti nei vari database a partire dal primo settembre 2000 fino all'ultima data disponibile nel 2020 di ogni singolo database. Per ogni corte, la data di inizio corrispondeva alla data di prima dispensazione o prescrizione del farmaco (o dei farmaci)

oggetto di studio o di confronto. La sicurezza è stata valutata sia per un breve che per un lungo periodo di trattamento. Per un breve periodo, è stata effettuata l'analisi "intention-to-treat" e i follow up sono iniziati al giorno 1 dopo la data indice e continuati fino: all'insorgenza del primo outcome di interesse, alla perdita al follow up o a 30 giorni dopo la data di inizio, in modo da simulare la durata dei regimi di trattamento per COVID - 19. Per lunghi periodi di tempo, è stata effettuata l'analisi on treatment, con follow up iniziati al giorno 1 dopo la data di inizio e continuati fino a: la comparsa del primo outcome di interesse, la perdita al follow up o la sospensione del trattamento, fino a 14 giorni dopo.

Per il SCCS, l'esposizione persistente all'idrossiclorochina è stata valutata tenendo conto di intervalli di un massimo di 90 giorni tra dispensazioni/prescrizioni successive. I pazienti sono stati seguiti in modo continuo e i tassi per ogni outcome sono stati valutati in periodi di esposizione e non esposizione.

Gli outcome erano rappresentati da 16 eventi avversi gravi, inclusi emorragia gastrointestinale, insufficienza renale acuta, pancreatite acuta, infarto del miocardio, ictus, attacco ischemico transitorio, eventi cardiovascolari, angina, dolore toracico, insufficienza cardiaca, aritmia cardiaca, bradicardia, tromboembolismo venoso, malattia renale e insufficienza epatica. È stata, inoltre, valutata la mortalità per tutte le cause ed la morte cardiovascolare, come outcome, tenendo conto delle informazioni di eventi cardiovascolari precedenti il decesso. Infine, sono stati identificati e valutati alcuni outcome per i quali non esiste correlazione causale nota con i farmaci di interesse, individuate tramite dati provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee.

Ai risultati è stato applicato il propensity score stratificato e aggiustato per tutti i fattori confondenti quali, ad esempio, le caratteristiche iniziali dei pazienti. Per minimizzare il rischio di fattori confondenti, è stato stimato l'hazard ratio (HR) con intervallo di confidenza al 95%.

Per il SCCS, la sicurezza della terapia con idrossiclorochina è stata valutata separatamente, a prescindere dalle indicazioni, comparando periodi di tempi di esposizione e non esposizione dello stesso individuo. Il metodo è autocontrollato in quanto si effettua un confronto manuale dei tassi degli eventi durante i periodi di ipotetico incremento del rischio con altri periodi base di rischio, eliminando ogni fattore confondente non variabile nel tempo. Comunque, il metodo è vulnerabile a confondenti varianti nel tempo. Per tale ragione, sono state incluse ai modelli tutte le covariabili modificabili col tempo, inclusi età, stagione e esposizione ad altri farmaci.

Tutte le analisi sono state condotte per ogni database separatamente, con una stima combinata in metodi di metanalisi a effetti casuali, dove I2 value era inferiore a 0.4. Nessuna metanalisi è stata fatta dove I2 per determinate coppie farmaco-outcome era pari o superiore a 0.4.

Sono stati inclusi nello studio un totale di 1941802 pazienti, di cui 956374 in monoterapia con idrossiclorochina, 310350 con sulfasalazina, 323122 in trattamento con idrossiclorochina in associazione ad azitromicina e 351956 in associazione ad amoxicillina. La durata della terapia nell'analisi a lungo termine variava da 43 giorni a 338, in base al database.

Rispetto al gruppo in trattamento con sulfasalazina, il gruppo di pazienti in trattamento con idrossiclorochina era prevalentemente di genere femminile e presentava una minore percentuale di comorbidità, come morbo di Crohn o psoriasi. Relativamente al gruppo di pazienti in trattamento con idrossiclorochina in associazione ad azitromicina, rispetto al gruppo in terapia con idrossiclorochina più amoxicillina, è stata evidenziata una maggiore prevalenza di malattia respiratoria acuta. Tutte le differenze tra i gruppi si sono ridotte notevolmente dopo applicazione del propensity score aggiustato per fattori confondenti.

Durante l'uso a breve termine, non è stato evidenziato un incremento di rischio di insorgenza di eventi avversi in seguito all'uso di idrossiclorochina rispetto alla sulfasalazina, valutato tramite l'analisi intention to treat a 30 giorni, con HRs con intervallo da 0.67 (95% CI 0.45 - 1.01) per insufficienza epatica a 1.17 (0.90 - 1.53) per attacco ischemico transitorio e 1.36 (0.51 - 3.63) per mortalità cardiovascolare. La stima meta-analitica è stata riportata se I2 value era inferiore a 0.4, indicando una bassa eterogeneità tra i risultati inclusi. Per tutte le cause di morte nell'analisi on-treatment, I2 value era 0.71, indicando l'eterogeneità sostanziale tra i risultati. Simili risultati sono emersi per emorragia gastrointestinale (I2=0.57) e ictus (I2=0.58) nell'analisi on-treatment. Anche nell'uso a lungo termine sono stati evidenziati simili risultati, fatta eccezione per la mortalità cardiovascolare, la quale sembra essere prevalente nel gruppo di idrossiclorochina dopo la metanalisi (HR calibrato 1.65 - CI 95% 1.12 - 2.44). L'analisi SCCS ha supportato i risultati dell'analisi principale.

Rispetto al trattamento di associazione idrossiclorochina/amoxicillina, l'uso a breve termine della combinazione idrossiclorochina/azitromicina sembra essere correlata maggiormente a tre eventi avversi gravi: dolore toracico o angina (HR 1.15; CI 95% 1.05 - 1.26), insufficienza cardiaca (1.22; 1.02-1.45) e mortalità cardiovascolare (2.19; 1.22 - 3.95).

Alla luce di tali risultati, ottenuti su larga scala a livello internazionale, l'idrossiclorochina ha mostrato per l'uso a breve termine un buon profilo di sicurezza in pazienti con artrite reumatoide in confronto alla sulfasalazina, ma in associazione ad azitromicina, è stato evidenziato un aumento del rischio relativo per la morte cardiovascolare rispetto all'associazione con amoxicillina. Pertanto, è necessaria un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare prima dell'inizio del trattamento ad alte dosi con idrossiclorochina da sola o in associazione con azitromicina e nell'uso a lungo termine è necessario il monitoraggio periodico dei pazienti con artrite reumatoide, soprattutto se a rischio cardiovascolare.

**Riferimento bibliografico:** Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, Alser O, Alshammari TM, Biedermann P, Banda JM, Burn E, Casajust P, Conover MM, Culhane AC, Davydov A, DuVall SL, Dymshyts D, Fernandez-Bertolin S, Fišter K, Hardin J, Hester L, Hripcsak G, Kaas-Hansen BS, Kent S, Khosla S, Kolovos S, Lambert CG, Khosla S, Lynch KE, Makadia R, Margulis AV, Matheny ME, Mehta P, Morales DR, Morgan-Stewart H, Mosseveld M, Newby D, Nyberg F, Ostropolets A, Park RW, Prats-Urbe A, Rao GA, Reich C, Rejs J, Rijnbeek P, Sathappan SMK, Schuemie M, Seager S, Sena AG, Shoaibi A, Spotnitz M, Suchard MA, Torre CO, Vizcaya D, Wen H, de Wilde M, Xie J, You SC, Zhang L, Zhuk O, Ryan P, Prieto-Alhambra D; OHDSI-COVID-19 consortium. Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis: a multinational, retrospective study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Aug 21.

**Parole chiave:** idrossiclorochina, idrossiclorochina e azitromicina, artrite reumatoide, COVID-19, rischio cardiovascolare, morte cardiovascolare, prolungamento del tratto QT

**Conflitti di interesse:** i seguenti autori dichiarano di avere conflitti di interesse: Weaver J, DuVall SL, Hripcsak G, Kaas-Hansen BS, Khosla S, Khosla S, Margulis AV, Morales DR, Mosseveld M, de Wilde M, Nyberg F, Rao GA, Rijnbeek P, Schuemie, Hardin J, Rejs J, Makadia R, Ryan P, Sena AG, Shoaibi A, Hester L, Conover MM, Morgan-Stewart H, Reich C, Torre CO, Seager S, Suchard MA, Vizcaya D, You SC, Prieto-Alhambra D.

## Relazione tra consumo cronico di frutta e fattori di rischio cardiovascolare

A cura della Prof.ssa Lara Testai

L'Organizzazione Mondiale della Salute raccomanda il consumo giornaliero di almeno 400 g di frutta, e una recente meta-analisi evidenzia che l'assunzione di 800 g al giorno di frutta è associata a una riduzione del 27% di rischio di patologie cardio-vascolari (CV).

Nell'ambito del contenimento del rischio CV uno dei più precoci parametri è la funzione endoteliale, infatti un'alterazione dell'omeostasi vascolare è un fenomeno alla base dei processi di aterosclerosi, ipertensione e altre patologie CV. A questo riguardo diversi studi di intervento dimostrano che - ad esempio - frutti contenenti alti livelli di antocianine migliorano la disfunzione endoteliale, flavonoidi dei citrus frutti migliorano l'ipercolesterolemia e in generale evidenze epidemiologiche suggeriscono che succhi di frutta, inclusi ciliegia, agrumi e frutti rossi, conferiscono benefici vascolari.

Comunque a fronte di queste evidenze, il valore nutrizionale dei frutti spesso varia in relazione al modo con cui essi vengono assunti e al processo a cui vengono sottoposti per la loro preparazione, e dalla disamina della letteratura emergono spesso informazioni contrastanti.

Lo scopo di questa review è stato analizzare gli studi di intervento volti a contenere i fattori di rischio CV in cui viene consigliato o promosso il consumo di frutti interi, liofilizzati, succhi o polverizzati, provenienti da frutti rossi, agrumi e ciliegie.

Usando come motori di ricerca Pubmed, Web of Science, Scopus e PsycARTICLE gli autori di questo lavoro sono partiti da un numero enorme di studi (oltre 13000), ma selezionando quelli che rientravano nei criteri di eleggibilità, ovvero trial clinici randomizzati svolti su pazienti adulti, in cui era promosso l'intervento per almeno 1 settimana con agrumi, ciliegie e frutti rossi in varie preparazioni e che consideravano outcomes primari i livelli di pressione sanguigna e marker di funzione endoteliale (FMN, PWV) e come outcomes secondari il profilo lipidico e biomarker di infiammazione (ICAM, VCAM, livelli di NO e PCR), il numero si restringe a 45, di cui 38 inseriti nella meta-analisi.

La maggior parte degli studi di intervento (38) è stata eseguita utilizzando i succhi dei frutti selezionati, mentre solo in 13 studi si consigliavano i frutti interi o liofilizzati. Un aspetto interessante è la variabilità della durata del trattamento, mediamente è di 57 giorni, ma con una deviazione standard di 43 giorni, in altre parole il consumo varia in un range tra 7 e 180 giorni. Molto varia è anche la dose di frutta consigliata, in particolare negli studi in cui sono consigliati i succhi, le quantità variano da circa 175 mL fino a 480 mL.

Considerando gli articoli inseriti nella meta-analisi, gli autori evidenziano che l'intervento con frutti rossi è associato ad una riduzione significativa dei livelli di pressione sistolica (-3,86 mmHg) e diastolica (-1,52 mmHg), compatibile con una riduzione significativa della mortalità per patologie CV; sebbene un'analisi più accurata evidenzia che tali effetti sono ottenuti solo con il succo di mirtilli. D'altra parte la supplementazione con gli altri succhi di frutta non influenza in modo significativo i parametri pressori. Inoltre nessun intervento sembra influenzare in modo significativo biomarker di infiammazione e di funzione vascolare, ad eccezione dei frutti rossi, che dimostrano un innalzamento dei livelli di VCAM.

Nell'insieme i risultati di questo lavoro sono sicuramente eclatanti, soprattutto a fronte delle raccomandazioni delle Autorità e di molti studi presenti in letteratura, suggerendo che la modalità di preparazione del succo di frutta possa rappresentare uno step critico.

In conclusione, allo stato attuale le evidenze non sono sufficienti per confermare il paradigma tra consumo di frutta e protezione cardio-vascolare e sono raccomandati ulteriori studi, su campioni più ampi e con una migliore randomizzazione.

**Parole chiave:** consumo di frutta, agrumi, ciliegia, frutti rossi, fattori di rischio cardiovascolare.

**Autori:** Wang Y, Gallegos JL, Haskell-Ramsay C, Lodge JK. Effects of chronic consumption of specific fruit (berries, citrus and cherries) on CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Nutr. 2020 Jun 13. doi: 10.1007/s00394-020-02299-w. PMID: 32535781.

---

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

---

### **Studio clinico randomizzato sull'uso di sistemi di controllo a circuito chiuso in bambini con diabete di tipo 1**

A cura della Dott.ssa Cristina Luceri – Università di Firenze

L'uso di sistemi automatizzati a circuito chiuso, per la somministrazione di insulina in risposta alle variazioni di glicemia, potrebbe migliorare il controllo glicemico e la qualità di vita di bambini con diabete di tipo 1 (DM1) nei quali l'obiettivo di un livello di emoglobina glicata <7% si raggiunge solo nel 20% dei casi. Un sistema a circuito chiuso (MiniMed 670G, Medtronic) è stato approvato negli Stati Uniti per l'impiego in bambini da 6 a 13 anni d'età, ma gli attuali studi pubblicati sulla sua efficacia e sicurezza sono limitati ad analisi su una singola coorte, non randomizzata, di pazienti. Un altro dispositivo, il microinfusore per insulina t:slim X2, con tecnologia Control-IQ (Tandem Diabetes Care), è stato recentemente approvato per uso clinico in pazienti di età >14 anni sulla base dei risultati di uno studio randomizzato di 6 mesi che ha coinvolto 168 adolescenti e adulti con DM1. Il vantaggio significativo di questo dispositivo sul controllo glicemico in pazienti più giovani deve però essere ancora dimostrato.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di un sistema automatizzato a circuito chiuso per la somministrazione di insulina in risposta alle variazioni di glicemia, in bambini con DM1 ed età compresa tra 6 e 13 anni.

Questo studio randomizzato multicentrico, in aperto e a gruppi paralleli, è stato condotto in quattro centri diabetici pediatrici statunitensi. I criteri di inclusione sono stati: pazienti di età compresa tra 6 e 13 anni; diagnosi di DM1 da almeno 1 anno; in trattamento con insulina da almeno 6 mesi; peso corporeo di 25-140 kg; dose totale giornaliera di insulina di almeno 10 unità. I pazienti che non facevano già uso di una pompa per insulina o di un sistema di monitoraggio in continuo della glicemia Dexcom, sono stati sottoposti ad un periodo di training personalizzato di 2-4 settimane, mentre i soggetti (n=68) che già impiegavano questi dispositivi non sono stati coinvolti in questa fase di addestramento. I soggetti sono stati poi randomizzati ed assegnati a due gruppi sperimentali in un rapporto 3:1: il gruppo trattato con sistema automatizzato a ciclo chiuso ed il gruppo di controllo. I pazienti nel gruppo a circuito chiuso sono stati addestrati all'uso del dispositivo che consisteva in una pompa per insulina t:slim X2 con Control-IQ Technology e di un sistema di monitoraggio della glicemia Dexcom G6 che trasmette in continuo i valori del glucosio alla pompa. I pazienti del gruppo di controllo hanno ricevuto gli stessi sensori Dexcom G6 e coloro, che già usavano una pompa di insulina, hanno continuato ad usare le loro pompe personali mentre chi riceveva iniezioni di insulina è stato dotato di una pompa t:slim X2 con funzione di sospensione predittiva per ipoglicemia. Tutti i pazienti hanno ricevuto misuratori di glicemia e chetonemia, e sono stati visitati a 2, 8 e 16 settimane e contattati telefonicamente a 1, 4, 6, 10, 12 e 14 settimane. La percentuale di emoglobina glicata è stata misurata al momento della randomizzazione e dopo 16 settimane. Come outcome primario dello studio è stata scelta la percentuale di tempo nel quale la glicemia si manteneva nell'intervallo ottimale di 70-180 mg/dl. Come endpoint secondari sono stati inclusi la percentuale di tempo con glicemia >180 mg/dl, la glicemia media, i livelli di emoglobina glicata a 16 settimane, l'intervallo di tempo con glicemia <70 mg/dl, <54 mg/dl o >250 mg/dl.

Sono stati arruolati un totale di 101 pazienti assegnati in modo casuale al gruppo a circuito chiuso (78 pazienti) o al gruppo di controllo (23 pazienti). Al momento della randomizzazione, l'età dei pazienti variava da 6 a 13 anni, la durata del diabete da 1 a 12 anni e il livello di emoglobina glicata da 5,7 al 10,1%. 81 pazienti (80%) avevano già utilizzato pompe per insulina e 20 pazienti (20%) iniezioni giornaliere di insulina, mentre 93 pazienti (92%) avevano già impiegato un sistema di monitoraggio della glicemia in continuo. Quindici dei 23 pazienti del gruppo di controllo hanno utilizzato la pompa t:slim X2 con sistema integrato per prevenire valori glicemici bassi. Tutti i pazienti hanno completato lo studio tranne 1 paziente del gruppo di controllo. La percentuale media ( $\pm$ SD) di tempo in cui i livelli di glucosio si sono mantenuti nell'intervallo di 70-180 mg/dl è aumentata dal  $53\pm 17\%$  al  $67\pm 10\%$  dopo 16 settimane di trattamento con il sistema a circuito chiuso e dal  $51\pm 16\%$  al  $55\pm 13\%$  nel gruppo di controllo. L'effetto del trattamento è stato evidente già dopo il primo mese e si è mantenuto per i successivi 4 mesi. La percentuale media di tempo nel quale la glicemia si è mantenuta nell'intervallo ottimale durante il giorno è stata del 63% nel gruppo a circuito chiuso, e del 56% nel gruppo di controllo, e durante la notte è stata, rispettivamente, dell'80 e del 54%. Queste differenze si sono mantenute anche aggiustando i risultati per età, sesso, BMI, reddito familiare, educazione dei genitori, precedente uso di microinfusore o di iniezioni di insulina, e per livelli di emoglobina glicata. L'efficacia del sistema a circuito chiuso è stata osservata anche sulla percentuale di tempo con valori di glicemia >180 mg/dl e sulla glicemia media. Dopo 16 settimane, il target di emoglobina glicata <7% è stato osservato in 39 pazienti (51%) nel gruppo a circuito chiuso e in 4 pazienti (18%) nel gruppo di controllo. L'obiettivo di una percentuale di tempo pari al 70% con glicemia nell'intervallo 70-180 mg/dl e di una percentuale di tempo inferiore al 4% con glicemia <70 mg/dl, è stato raggiunto in 33 pazienti (42%) nel gruppo che ha usato il sistema a circuito chiuso e in 3 pazienti (14%) nel gruppo di controllo.

In conclusione, i risultati sono risultati sovrapponibili a quelli osservati nello studio precedente, condotto su adulti e adolescenti, utilizzando lo stesso sistema. L'effetto positivo dell'uso del circuito chiuso si è evidenziato già dal primo mese di utilizzo ed è stato più elevato durante la notte. La frequenza di ipoglicemia è risultata bassa in entrambi i gruppi, probabilmente perché

circa due terzi dei pazienti nel gruppo di controllo ha utilizzato un microinfusore per insulina con funzione di sospensione in caso di rischio di ipoglicemia. Il sistema a circuito chiuso è stato utilizzato senza apparente difficoltà, senza segnalazioni di eventi di ipoglicemia grave o chetoacidosi diabetica. Eventi avversi, principalmente associati a guasti della pompa sono stati riportati più spesso da pazienti nel gruppo a circuito chiuso, probabilmente perché questi pazienti avevano ricevuto istruzioni di contattare il personale per qualunque problema legato al dispositivo. I punti di forza di questo studio sono l'arruolamento di pazienti basato sul livello di emoglobina glicata o precedente ipoglicemia grave o chetoacidosi diabetica, il tasso di abbandono quasi nullo e l'alto livello di aderenza all'uso del dispositivo in entrambi i gruppi. Sebbene i criteri di inclusione fossero ampi, la coorte arruolata non è risultata rappresentativa della popolazione generale rispetto allo stato socioeconomico, ai livelli di emoglobina glicata e all'uso di dispositivi per la gestione del diabete ma i risultati suggeriscono che si possano raggiungere effetti paragonabili in una popolazione più numerosa e variabile in termini di caratteristiche basali.

In questo studio controllato a 16 settimane in bambini con DM1, i livelli di glicemia sono stati mantenuti nell'intervallo ottimale nella maggior parte dei pazienti in trattamento con un sistema automatizzato a circuito chiuso per la somministrazione di insulina, denominato anche "pancreas artificiale", rispetto a quelli in terapia con una pompa per insulina collegata ad un sensore

**Parole chiave:** diabete mellito di tipo 1, glicemia, pazienti pediatrici

**Conflitto d'interesse:** Gli Autori dichiarano di aver ricevuto sponsorizzazioni da diverse ditte farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:**

Breton MD, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:836-45.

**Sicurezza ed efficacia del supporto circolatorio meccanico con Impella o contropulsatore aortico per interventi coronarici percutanei ad alto rischio e/o shock cardiogeno: approfondimenti da una meta-analisi a rete di studi clinici controllati e randomizzati**

*A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere – Università di Salerno*

Gli interventi coronarici percutanei (ICP) ad alto rischio per pazienti con malattia coronarica multivaso o non protetta, a cui spesso è associata una ridotta frazione di eiezione al ventricolo sinistro e/o shock cardiogeno (SC) a causa di infarto miocardico acuto (IMA), sono altamente impegnativi e associati ad elevata mortalità. Il contropulsatore aortico (IABP) è un sistema appartenente alla categoria dei supporti circolatori meccanici (MCS). Consta, infatti, di un palloncino di polietilene montato su un catetere vascolare semirigido e collegato tramite un tubo ad una consolle, che è in grado di effettuare elettrocardiogramma e monitorare la curva di pressione arteriosa, sincronizzando l'insufflazione e la desufflazione del palloncino col ciclo cardiaco. L'IABP era ampiamente utilizzato in caso IMA e SC, tuttavia non ha dato risultati soddisfacenti in caso di ICP e SC tanto da renderne l'uso facoltativo. Attualmente, il suo utilizzo durante gli ICP ad alto rischio e gli SC rientra come raccomandazione di classe IIB nelle linee guida americane. Tra le cause principali che hanno reso i suoi effetti non particolarmente significativi vi è un effetto emodinamico insufficiente in pazienti con bassa gittata cardiaca (0,5 L/min). Per questo motivo avere a disposizione un dispositivo come l'Impella (Abiomed, Danvers, Massachusetts, USA) in grado di fornire supporto fino a 5 L/min rappresenta uno strumento interessante che ha cominciato a trovare largo impiego soprattutto in caso di infarto miocardico associato a shock cardiogeno. Tuttavia, studi randomizzati controllati non hanno mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza con Impella rispetto al contropulsatore aortico tradizionale per i pazienti ad alto rischio sottoposti a ICP e/o SC. Questi studi hanno

incluso, però, dati su diversi tipi di dispositivi meccanici, inoltre non esiste uno studio randomizzato e controllato che confronti Impella ad un MCS.

Scopo della presente meta-analisi a rete di studi clinici controllati e randomizzati è stato la valutazione dell'efficacia e sicurezza del dispositivo Impella, o IABP, rispetto all'assenza di supporti circolatori meccanici, in pazienti sottoposti ad ICP con alto rischio di infarto cardiaco e/o shock cardiogeno.

In questo studio sono stati raccolti ed analizzati gli studi sull'impatto del MCS nei pazienti sottoposti a ICM ad alto rischio di IMA e/o SC. Sono stati cercati studi clinici pubblicati fino a febbraio 2020 nelle banche dati EMBASE e MEDLINE. Una volta fissati i parametri, è stato usato un modello a effetti casuali. Sono stati inclusi gli studi che rispondevano ai seguenti criteri: pubblicazione in riviste peer-reviewed; analisi comparativa di pazienti trattati con Impella, IABP o nessun MCS; raccolta degli esiti a 30 giorni, come ad esempio mortalità per tutte le cause, sanguinamento maggiore o complicanze vascolari; trial clinico controllato e randomizzato. Il sanguinamento maggiore è stato definito come GUSTO moderato o grave, perdita di emoglobina >4-5 g/dL, o trasfusione di due sacche di emazie. La complicanza vascolare è stata definita come ischemia degli arti che richiedeva intervento chirurgico, pseudoaneurisma, fistola artero-venosa, occlusione dell'arteria femorale o amputazione.

Gli autori hanno identificato nove studi clinici randomizzati e controllati che hanno arruolato un totale di 1.996 pazienti (Impella=262 pazienti, IABP=989 pazienti, assenza di MCS=745 pazienti) con ICP e/o SC ad alto rischio. In ogni studio preso in esame, le caratteristiche basali quali età, sesso, comorbidità, frazione di eiezione ventricolare sinistra sono risultate simili tra i pazienti con MCS rispetto a quelli senza dispositivo. Solo tre sui nove degli studi selezionati hanno incluso informazioni anche su patologie associate ai vasi arteriosi periferici. Quando confrontati con l'assenza di MCS, Impella e contropulsatore aortico sono risultati paragonabili in termini di riduzione degli effetti sulla mortalità a breve termine per tutte le cause (Impella vs. assenza di MCS, OR=0,82 [IC95%=0,35-1,90], p=0,65; IABP vs. assenza di MCS, OR=0,77 [IC95%=0,47-1,28], p=0,31, I<sup>2</sup>=18,1%). In particolare, Impella ha provocato sanguinamento maggiore a breve termine rispetto ai soggetti senza MCS (Impella vs. assenza di MCS, OR=7,01 [IC95%=1,11-44,4], p=0,038, I<sup>2</sup>=19,2%). Dall'altro lato, l'impiego di IABP non ha aumentato il rischio di sanguinamento rispetto all'assenza di MCS (OR=1,27 [IC95%=0,75-2,16], p=0,38, I<sup>2</sup>=19,2%) ma ha incrementato le complicanze vascolari a breve termine rispetto al non uso di MCS (OR=1,92 [IC95%=1,01-3,64], p=0,0045, I<sup>2</sup>=1,5%).

In questa meta analisi a rete di studi clinici randomizzati e controllati, né Impella né IABP inducono una diminuzione della mortalità a breve termine rispetto ai più comuni MCS per ICP con alto rischio di infarto cardiaco e/o shock cardiogeno. Inoltre, Impella tende a provocare un maggiore sanguinamento rispetto all'assenza di MCS.

**Parole chiave:** shock cardiogeno, supporto circolatorio meccanico, intervento coronarico percutaneo

**Conflitto d'interesse:** Gli Autori dichiarano di avere ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

**Riferimento bibliografico:**

Kuno T. Safety and efficacy of mechanical circulatory support with Impella or intra-aortic balloon pump for high-risk percutaneous coronary intervention and/or cardiogenic shock: Insights from a network meta-analysis of randomized trials. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;Sep 7. Epub ahead of print. doi: 10.1002/ccd.29236.

## 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.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) 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](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.

---

---