



Newsletter numero 308 del 01.11.2021

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

Sommario

- Efficacia della vaccinazione eterologa ChAdOx1 nCoV-19/mRNA in regime prime-boost contro l'infezione sintomatica da Covid-19: uno studio di coorte svedese
- Aderenza alla vaccinazione contro la pertosse in gravidanza, risposta anticorpale e impatto della dose di richiamo: risultati di uno studio osservazionale
- Dapagliflozin in pazienti con malattia renale cronica con o senza diabete di tipo II e declino della funzione renale: un'analisi del trial DAPA-CDK
- Efficacia di *ascophyllum nodosum* e *fucus vesiculosus* nei pazienti con sindrome metabolica: uno studio osservazionale

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Sicurezza ed efficacia di dispositivi rivestiti con Paclitaxel nella rivascolarizzazione del distretto arterioso periferico: indicazioni dallo studio VOYAGER PAD

Efficacia della vaccinazione eterologa ChAdOx1 nCoV-19/mRNA in regime prime-boost contro l'infezione sintomatica da Covid-19: uno studio di coorte svedese*A cura della Dott.ssa Federica Fraenza*

Da quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha approvato l'utilizzo in emergenza del primo vaccino contro la malattia da Coronavirus (Covid-19), sono stati condotti studi clinici per determinare l'efficacia di molti altri vaccini, tra cui ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/AstraZeneca), BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) e mRNA-1273 (Moderna), la cui efficacia è stata confermata anche in contesti di real-world.

Dopo che l'Agenzia europea per i medicinali ha associato la comparsa di eventi avversi tromboembolici rari, ma gravi e talvolta fatali, alla somministrazione del vaccino Oxford/AstraZeneca, molti Paesi europei hanno limitato la somministrazione di questo vaccino a tutta o a parte della popolazione e hanno raccomandato che ai destinatari della prima dose del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 venga effettuato, come seconda dose, uno dei due vaccini ad mRNA disponibili, Pfizer-BioNTech o Moderna. Tale programma è noto come vaccinazione eterologa in regime prime-boost. Recenti studi suggeriscono che i soggetti a cui è stato somministrato il vaccino Oxford/AstraZeneca come prima dose seguita da Pfizer-BioNTech o Moderna come seconda dose, sviluppano una forte risposta immunitaria, che sembra essere di entità simile o addirittura maggiore rispetto a quella che si manifesta nei soggetti a cui sono state somministrate due dosi uguali ChAdOx1 nCoV-19/ChAdOx1 nCoV-19 (vaccinazione omologa). Tuttavia, ad oggi, non ci sono dati a sostegno dell'efficacia della vaccinazione eterologa ChAdOx1 nCoV-19/mRNA contro l'infezione sintomatica da Covid-19 e, secondo alcune evidenze, sembra esserci addirittura un aumento, potenzialmente di breve durata, della reattogenicità sistemica in seguito a questo tipo di vaccinazione.

Nel presente studio di coorte condotto in Svezia, gli autori hanno voluto indagare sull'efficacia della vaccinazione eterologa ChAdOx1 nCoV-19/mRNA in regime prime-boost contro l'infezione sintomatica da Covid-19, con un focus sui casi di ricovero per Covid-19 e rischio di eventi tromboembolici.

Sono stati inclusi nello studio tutti gli individui svedesi che, fino al 5 luglio 2021, hanno ricevuto le vaccinazioni eterologhe in regime prime-boost ChAdOx1 nCoV-19/Pfizer-BioNTech (N=94.569) e ChAdOx1 nCoV-19/Moderna (N=16.402), insieme a coloro che hanno ricevuto la vaccinazione omologa in regime prime-boost ChAdOx1 nCoV-19/ChAdOx1 nCoV-19 (N=430.100). Ogni soggetto vaccinato, alla data della prima dose, è stato associato ad un altro soggetto non vaccinato, campionato casualmente dalla popolazione svedese da Statistics Sweden (agenzia governativa per le statistiche nazionali), per anno di nascita, sesso e comune. Inoltre, come riferimento, sono state presentate anche le stime dell'efficacia del vaccino per gli individui che hanno ricevuto le vaccinazioni omologhe BNT162b2/BNT162b2 (N=2.065,831) e mRNA-1273/mRNA-1273 (N=248.234). Il primo outcome è stato qualsiasi infezione sintomatica da Covid-19 confermata fino al 23 agosto 2021, il secondo il ricovero per Covid-19 fino al 30 luglio 2021. L'infezione da Covid-19 sintomatica è stata confermata nel 94,4% dei casi utilizzando la reazione a catena della polimerasi e nel 4,8% mediante sequenziamento, secondo il registro SmiNet, gestito dall'Agenzia per la sanità pubblica svedese. I ricoveri per Covid-19, invece, sono stati tracciati nel registro nazionale svedese dei pazienti ricoverati utilizzando il codice di classificazione internazionale delle malattie. Infine, utilizzando il Registro Nazionale degli Ambulatori e il Registro Nazionale degli Ambulatori per le cure specialistiche sono stati tracciati i casi di trombocitopenia.

I dati relativi ai soggetti inclusi nello studio (luogo e data di nascita, sesso, grado di istruzione) sono stati ottenuti dall'agenzia governativa Statistics Sweden, mentre i dati relativi a diagnosi, prescrizione di farmaci e condizioni di vita sono stati ottenuti dai registri nazionali svedesi gestiti dal National Board of Health and Welfare.

Il time-to-event per l'outcome relativo all'incidenza di infezioni sintomatiche da Covid-19 è stato mostrato utilizzando curve di incidenza cumulativa con intervalli di confidenza (CI) del 95%, stimati utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. Per confrontare il rischio di infezione sintomatica da Covid-19 sulla base dell'esposizione o meno alla vaccinazione, è stata utilizzata la regressione di Cox per calcolare gli hazard ratio (HR). L'HR aggiustato è stato usato per calcolare l'efficacia del vaccino aggiustato per ogni programma di vaccinazione usando la

seguente formula: Efficacia del vaccino aggiustato = $(1 - HR \text{ aggiustato}) \times 100\%$. In ogni coppia, il follow-up è stato effettuato fino alla data di conferma dell'infezione da Covid-19 (per i soggetti vaccinati), fino alla prima dose di vaccinazione (per i soggetti non vaccinati), fino alla morte o fino alla fine del tempo possibile di follow-up, a seconda di quale evento si sia verificato per primo. Inoltre, è stata effettuata anche un'analisi statistica multivariata, in cui le variabili prese in considerazione includevano sesso, mestiere, grado di istruzione, luogo di nascita (in Svezia o altro Paese) ed eventuali patologie in corso. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il software SPSS.

Nel presente studio, sono stati inclusi un totale di 541.071 soggetti vaccinati e 180.716 non vaccinati (più vaccinati sono stati associati ad un singolo non vaccinato) con un tempo massimo di follow-up fino al 23 agosto 2021. Un totale di 94.569 individui ha ricevuto la vaccinazione eterologa ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2, 16.402 la vaccinazione eterologa ChAdOx1 nCoV-19/ mRNA-1273, mentre 430.100 individui la vaccinazione omologa ChAdOx1 nCoV-19/ChAdOx1 nCoV-19. Gli individui vaccinati erano in genere più anziani e presentavano più comorbidità rispetto ai corrispondenti individui non vaccinati del gruppo di controllo. Gli individui vaccinati, inoltre, erano più comunemente nati in Svezia e avevano un livello di istruzione più elevato. Inoltre, gli individui che hanno ricevuto la vaccinazione eterologa ChAdOx1 nCoV-19/mRNA erano più giovani e con meno comorbidità rispetto agli individui che hanno ricevuto la vaccinazione omologa ChAdOx1 nCoV-19/ChAdOx1 nCoV-19.

Durante un periodo medio di follow-up di 76 giorni, l'infezione sintomatica da Covid-19 è stata confermata in 187 individui con vaccinazione eterologa, rispetto ai 306 individui del gruppo di controllo non vaccinato. Relativamente all'effectiveness, per la vaccinazione eterologa ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 è stata riscontrata un'efficacia del 67%, mentre per la vaccinazione eterologa ChAdOx1 nCoV-19/mRNA-1273 un'efficacia del 79%. Dalla combinazione dei due programmi vaccinali, è emersa una efficacia del 68%, maggiore rispetto a quella riscontrata per il programma di vaccinazione omologo ChAdOx1 nCoV-19/ChAdOx1 nCoV-19 (50%). Inoltre, un'età più alta è stata associata ad una minore efficacia della vaccinazione omologa, invece nessuna relazione sembra esserci tra età e vaccinazione eterologa.

In un'ulteriore analisi, è stato confrontato il rischio di infezione sintomatica da Covid-19 tra gli individui a cui è stata somministrata la vaccinazione omologa ChAdOx1 nCoV-19/ChAdOx1 nCoV-19 con quelli che hanno ricevuto una qualsiasi tra le vaccinazioni eterologhe in studio ChAdOx1 nCoV-19/mRNA. Dai dati analizzati, è emerso che la vaccinazione eterologa era associata a un rischio di infezione sintomatica da Covid-19 inferiore del 37% rispetto alla vaccinazione omologa.

Relativamente ai ricoveri, durante un periodo medio di follow-up di 67 giorni, ci sono stati un totale di 19 casi di ospedalizzazione per Covid-19. Di questi, 16 erano individui non vaccinati, 2 erano stati sottoposti a vaccinazione omologa ChAdOx1 nCoV-19/ChAdOx1 nCoV-19 e 1 a vaccinazione eterologa ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2.

Relativamente al profilo di sicurezza, durante il periodo di follow-up, sono state diagnosticate, dopo la seconda dose, trombocitopenia in 439 individui, trombosi venosa in 250 individui e la formazione di un primo embolo arterioso in 226 individui vaccinati. L'incidenza di ciascun evento non ha mostrato differenze significative tra programmi vaccinali o tra soggetti vaccinati e non vaccinati.

In conclusione, la vaccinazione eterologa in regime prime-boost, utilizzando ChAdOx1 nCoV-19 come prima dose e BNT162b2/mRNA-1273 come seconda dose, è stata associata a un'efficacia del 67% e del 79%, rispettivamente, contro l'infezione sintomatica da Covid-19. Inoltre, durante il periodo di follow-up, è stata riscontrata un'incidenza molto bassa di eventi avversi tromboembolici in seguito a vaccinazione eterologa. I risultati di questo studio supportano la vaccinazione eterologa come alternativa efficace per aumentare l'immunità della popolazione contro Covid-19. Tali programmi potrebbero avere importanti implicazioni nelle strategie di vaccinazione e di conseguenza nella battaglia contro la pandemia.

Riferimento bibliografico: Nordström P, Ballin M, Nordström A. Efficacia della vaccinazione eterologa ChAdOx1 nCoV-19 e mRNA prime-boost contro l'infezione sintomatica da Covid-19 in Svezia: uno studio di coorte nazionale [pubblicato online prima della stampa, 2021 ottobre 18]. *Lancet Reg Salute Eur.* 2021;100249.

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

Parole chiave: vaccinazione omologa, vaccinazione eterologa, regime prime-boost, effectiveness.

Aderenza alla vaccinazione contro la pertosse in gravidanza, risposta anticorpale e impatto della dose di richiamo: risultati di uno studio osservazionale

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

La pertosse è un'infezione delle vie respiratorie altamente contagiosa causata dal batterio *Bordetella pertussis*. L'uomo è l'unico serbatoio noto del batterio e, a differenza di altre malattie dell'infanzia, l'immunità conferita da una prima infezione non è definitiva, ma diminuisce nel tempo. In seguito all'introduzione del vaccino a cellule intere è stata osservata una progressiva riduzione dell'incidenza della malattia in Italia. Nel 1995 è stato introdotto il vaccino acellulare, costituito dalla tossina della pertosse inattivata (PT) e da altri componenti batterici detossificati. L'introduzione di tale vaccino, che si correla ad una buona risposta sierologica, con un'efficacia del 84% circa ed un miglior profilo di tollerabilità rispetto al vaccino a cellule intere, ha determinato una ulteriore riduzione dell'incidenza della pertosse a < 5 casi/100.000 negli anni 2000. Il programma vaccinale italiano prevede il vaccino acellulare in formulazione esavalente (anti difterite, tetano, pertosse, poliomielite, *Haemophilus influenzae* di tipo b e epatite B) da somministrare in tre dosi consecutive a 3, 5 e 11 mesi di vita. Inoltre, vengono somministrate ulteriori dosi di richiamo in età prescolare e durante l'adolescenza e poi una dose di richiamo ogni 10 anni per tutta la vita adulta. Nonostante il successo della vaccinazione nell'infanzia, la progressiva riduzione dell'immunità negli adulti è stata accompagnata da un aumento dell'incidenza della malattia in questa popolazione. Tuttavia, negli adulti la malattia può avere un decorso lieve tanto da non essere diagnosticata, il che determina un aumento del rischio di infezione nei neonati nel primo anno di vita, in quanto non ancora o non completamente immunizzati. L'immunizzazione durante la gravidanza rappresenta, pertanto, la strategia più efficace per prevenire la morte neonatale per pertosse (con un'efficacia stimata intorno al 95%) e lo sviluppo della malattia nei lattanti fino a 3 mesi di età (che si riduce di oltre il 90% quando la madre è vaccinata). In Italia la vaccinazione contro la pertosse è raccomandata nelle donne durante il terzo trimestre di gravidanza (settimane 28-37) ed è stata inserita nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019.

Al fine di stimare lo stato di immunizzazione contro la pertosse tra le donne in gravidanza, valutare il grado di aderenza alle raccomandazioni relative a tale vaccinazione in gravidanza nonché valutare la risposta anticorpale nelle donne già vaccinate, è stato condotto uno studio osservazionale presso il laboratorio di analisi "Sant'Anna" di Torino (Piemonte, Italia), polo regionale di ostetricia e ginecologia appartenente all'Azienda Ospedaliera Universitaria "Città della Salute e della Scienza".

Sono state incluse nello studio tutte le donne in gravidanza che si sono recate presso il laboratorio di analisi per qualsiasi esame del sangue, purché la loro età fosse > 18 anni e la loro età gestazionale al momento del prelievo compresa tra 33 e 37 settimane. Le donne oltre la 37esima settimana di gravidanza sono state escluse a causa della possibile distorsione dei risultati sierologici dovuti ai fisiologici meccanismi di immunotolleranza che si verificano nelle ultime settimane di gravidanza. Ipotizzando una prevalenza di donne vaccinate del 50%, la dimensione del campione è stata fissata a 200, così da tenere conto di eventuali perdite durante la raccolta e l'elaborazione dei dati. La raccolta dei dati è stata effettuata da maggio 2019 a gennaio 2020. Ogni donna partecipante è stata informata in merito alle finalità e modalità dello studio e ha potuto quindi scegliere liberamente se essere arruolata o meno. Alle partecipanti è stato richiesto il consenso informato scritto e firmato. Per ogni donna arruolata, dopo aver raccolto informazioni su età, nazionalità e pregressa vaccinazione contro *B. pertussis*, è stato prelevato un campione di sangue di 5 ml durante l'esecuzione degli altri prelievi di sangue per i controlli di routine. I campioni di sangue sono stati centrifugati e i sieri sono stati estratti e conservati a -20 gradi fino alle analisi. È stata misurata la concentrazione

della tossina anti-Pertosse (IgG anti-PT) mediante un kit ELISA (Technogenetics, Lodi, Italia). I risultati delle IgG sono stati espressi come UI/ml. Sulla base del tempo trascorso dall'ultima vaccinazione contro la pertosse, le donne sono state suddivise in quattro gruppi: "<5 anni", ">5 anni", "nessuna vaccinazione precedente" e "stato vaccinale sconosciuto". Poiché la correlazione tra livelli anticorpali e protezione vaccinale efficace non è ancora chiara (alcune analisi identificano livelli di IgG anti-PT > 5 UI/ml come potenzialmente protettivi, mentre altri studi suggeriscono una protezione per livelli anticorpali > 10-20 UI/ml), livelli sierici di IgG pari a 10 IU/ml e 20 IU/ml sono stati considerati come valori soglia per definire lo stato di immunizzazione delle donne. È stata poi eseguita una seconda classificazione tra le donne vaccinate durante la gravidanza e quelle non vaccinate.

Complessivamente, sono state arruolate 200 donne di età compresa tra 19 e 44 anni (media 35). Di queste, 132 (66%) avevano ricevuto almeno una dose di vaccino acellulare contro la pertosse; in particolare, 82 (41%) erano state vaccinate durante la gravidanza, 4 (2%) non oltre 5 anni prima della gravidanza e 46 (23%) oltre 5 anni prima della gravidanza. Lo stato vaccinale era sconosciuto per 37 donne (18,5%), mentre 31 (15,5%) non erano mai state vaccinate contro la pertosse. Sedici donne (8%) hanno riportato una precedente infezione da pertosse nella prima infanzia, tutte appartenenti al gruppo dei non vaccinati. La maggioranza delle donne era italiana (79%); le restanti partecipanti provenivano da altri paesi europei (12%) o da altri continenti (9% da Nord Africa, Asia e Sud America). Ottanta donne (40%) avevano un titolo anticorpale < 10 UI/ml, e quindi al di sotto del livello minimo indicativo di un'immunità precedentemente acquisita contro la pertosse. Un'analisi dettagliata dello stato di immunizzazione per sottogruppo ha mostrato che le donne vaccinate >5 anni prima della gravidanza o senza precedente vaccinazione presentavano titoli anticorpali non protettivi (circa 6-7 UI/ml), mentre le donne vaccinate nei 5 anni precedenti la gravidanza presentavano livelli elevati di anticorpi, anche da 12 a 15 volte superiori. Inoltre, le donne vaccinate >5 anni prima della gravidanza avevano titoli anticorpali non significativamente differenti dalle donne mai vaccinate ($p=0,9794$), ma sia le prime ($p<0,0001$) che le seconde ($p<0,0001$) avevano livelli anticorpali significativamente più bassi di quelli riscontrati tra le donne vaccinate di recente. Anche i livelli anticorpali nelle donne con stato vaccinale sconosciuto erano paragonabili a quelli delle donne non vaccinate negli ultimi 5 anni ($p>0,7$). Sono stati riscontrati alcuni valori anomali tra le pazienti senza recente vaccinazione; in particolare, in 2 casi (1%) è stato riscontrato un titolo anticorpale > 100 UI/ml e in 15 casi (7,5%) un titolo anticorpale compreso tra 20 e 100 UI/ml. Il confronto tra donne vaccinate e non vaccinate in gravidanza non ha evidenziato differenze statisticamente significative in relazione all'età (anche se le donne vaccinate tendevano ad essere più giovani) o alla nazionalità (un'adesione leggermente inferiore alla campagna vaccinale è stata registrata tra le donne dell'est Europa). Al contrario, il vaccino di richiamo in gravidanza ha avuto un forte impatto sullo stato di immunizzazione, con titoli anticorpali medi anche 15-17 volte superiori nelle donne vaccinate. Livelli di anticorpi sierici indicativi di una probabile immunità contro la pertosse sono stati riscontrati nel 85-95% delle donne che avevano ricevuto la dose di richiamo (rispettivamente per la soglia di 20 UI/ml o 10 UI/ml). Considerando le donne con precedente vaccinazione, è stato osservato un aumento del livello anticorpale anche per coloro che avevano ricevuto la dose di richiamo nella settimana precedente il prelievo ematico. Il picco di risposta è stato riscontrato tra le donne vaccinate circa un mese prima del prelievo.

La pertosse rappresenta tuttora un grave problema di salute pubblica nonostante i diversi programmi di vaccinazione attivi in tutto il mondo. Secondo i dati ECDC, l'Italia è tra i paesi con la più bassa incidenza ed un tasso tra i lattanti di età <12 mesi che varia da 0,8/100.000 abitanti nel 2012 a 1,7/100.000 nel 2016. Poiché la protezione indotta dal vaccino è limitata nel tempo ed è estremamente difficile ottenere un'elevata copertura vaccinale negli adulti, sono state adottate nel mondo numerose strategie al fine di garantire la prevenzione di tale infezione tra i neonati. Fra queste, ad esempio, vi è la cosiddetta "*cocoon strategy*" (letteralmente "strategia del bozzolo"), che consiste nel fornire una dose di richiamo a tutti i membri della famiglia nei mesi precedenti la nascita del bambino, alla madre subito dopo il parto, nonché a tutti i possibili contatti del neonato (es. assistenti all'infanzia, operatori sanitari, insegnanti, ecc.). Questa strategia si è rivelata efficace, sebbene troppo costosa. Sono state proposte altre strategie come, ad esempio, l'immunizzazione neonatale alla nascita o la programmazione della prima dose di vaccino DTaP (difterite, tetano e pertosse) a 6 settimane di età per garantire una protezione precoce ai bambini, sebbene ci siano prove contrastanti

circa l'efficacia di tale strategia. Al contrario, l'immunizzazione delle donne durante la gravidanza è fortemente raccomandata in molti paesi, inclusa l'Italia, poiché emergono prove solide a supporto di un buon profilo di efficacia e sicurezza nella protezione dei neonati e delle loro madri. Infatti, oltre a ridurre le possibilità di trasmissione, vaccinare le donne durante il terzo trimestre di gravidanza protegge anche i bambini attraverso il trasferimento placentare di anticorpi materni. In uno studio di De Schutter e coll., le donne vaccinate durante la gravidanza o nel periodo perinatale presentavano livelli più elevati di IgA secretorie anti-PT nel latte materno a due mesi dopo il parto rispetto alle donne non vaccinate nei 5 anni precedenti il parto. La risposta anticorpale riscontrata nel presente studio è risultata simile a quella di studi precedenti, con concentrazioni di anticorpi della pertosse notevolmente più elevate nelle donne vaccinate negli ultimi 5 anni rispetto alle donne vaccinate in precedenza o mai vaccinate. Inoltre, anche la curva anticorpale nel campione arruolato è risultata in linea con i dati della letteratura, in quanto la risposta anticorpale raggiunge un massimo tra 1 e 2 mesi dopo l'immunizzazione ed inizia a diminuire sensibilmente dopo il primo anno. Rimane ancora da definire il momento ottimale per l'immunizzazione materna in funzione del trasferimento di anticorpi al feto. La raccomandazione iniziale negli Stati Uniti era la vaccinazione tra le settimane di gestazione 27 e 36, mentre il Regno Unito – dal 2012 al 2016 – raccomandava la vaccinazione tra le settimane 28 e 32. A partire dal 2016, al fine di garantire una maggiore copertura vaccinale, offrendo così ai neonati (soprattutto quelli prematuri) una maggiore possibilità di essere protetti, la vaccinazione in gravidanza contro la pertosse è stata proposta a partire dalla 16esima settimana di gestazione. In effetti, recenti studi osservazionali hanno suggerito che maggiori concentrazioni di anticorpi anti-pertosse possono essere raggiunte nel sangue del cordone ombelicale quando le madri vengono vaccinate in anticipo. L'Italia, in linea con i programmi degli altri paesi, raccomanda l'immunizzazione tra la 28esima e la 37esima settimana di gravidanza, in quanto associata al raggiungimento di buoni livelli anticorpali. I risultati del presente studio hanno, a tal proposito, dimostrato che il 95,1% delle pazienti presentava livelli di IgG > 10 UI/ml e l'85,4% livelli > 20 UI/ml. Relativamente alle donne per le quali sono stati riscontrati titoli anticorpali > 100 UI/ml (1% del campione) è possibile supporre per tali pazienti una recente infezione o esposizione al batterio, mentre titoli sierici compresi tra 20 e 100 UI/ml (7,5% del campione) sono probabilmente da attribuire a contatti con *B. pertussis* negli anni precedenti. Lo studio presenta una serie di limiti, fra cui la dimensione limitata del campione e la metodologia impiegata per la raccolta dei dati (le date di vaccinazione non sono state recuperate sistematicamente dal registro dei vaccini, ma direttamente dalle donne che si sono recate presso il laboratorio).

In conclusione, i risultati del presente studio hanno mostrato che l'8,5% delle donne arruolate presentava livelli elevati di anticorpi contro la pertosse pur non essendo vaccinate, il che è indicativo di una recente infezione da *B. pertussis*, confermando l'importanza dell'immunizzazione contro la pertosse durante la gravidanza al fine di evitare potenziali conseguenze negative per i neonati. D'altro canto, i risultati hanno confermato che la vaccinazione è molto efficace nell'assicurare titoli anticorpali elevati nei primi mesi dopo il vaccino di richiamo, con notevoli differenze di IgG anti-PT rispetto alle donne vaccinate 5 anni prima della gravidanza o mai vaccinate. È importante, dunque, promuovere l'immunizzazione attiva contro la pertosse durante la gravidanza, poiché questa infezione può essere estremamente dannosa per i neonati e i bambini al di sotto dell'età prevista per la vaccinazione.

Riferimento bibliografico: Jacopo Garlasco, Valerio Bordino, Noemi Marengo, Erika Rainero, Alessandro Scacchi, Savina Ditommaso, Monica Giacomuzzi, Fabrizio Bert, Carla Maria Zotti, Pertussis immunisation during pregnancy: Antibody levels and the impact of booster vaccine, *Vaccine*, 39; 35, 2021, 4957-4963, ISSN 0264-410X, doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.07.052.

Conflitti di interesse: nessuno.

Parole chiave: pertosse, gravidanza, vaccino acellulare, dose di richiamo, immunità passiva transplacentare, studio osservazionale.

Dapagliflozin in pazienti con malattia renale cronica con o senza diabete di tipo II e declino della funzione renale: un'analisi del trial DAPA-CKD*A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

Dapagliflozin è un inibitore del co-trasportatore 2 del sodio-glucosio (sodium-glucose co-transporter-2 -SGLT2) utilizzato a scopo ipoglicemizzante. Un recente trial clinico, denominato DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease), ha evidenziato che il farmaco è in grado di ridurre il rischio di insufficienza renale in pazienti con malattia renale cronica, con e senza diabete di tipo 2.

Il declino della funzione renale nel tempo (slope del tasso di filtrazione glomerulare -GFR) rappresenta un'interferenza causale per insufficienza renale. Recenti evidenze sostengono che lo slope del GFR stimato (eGFR) possa essere un valido sostituto per la valutazione dell'insufficienza renale in studi clinici sulla progressione della malattia renale cronica. Inoltre, le stime sull'efficacia del farmaco basate sullo slope di eGFR risultano più sensibili all'effetto del trattamento in tutti i pazienti, compresi quelli con tasso di progressione più lento. Pertanto, stimare l'effetto del dapagliflozin sullo slope di eGFR potrebbe fornire un quadro completo dell'effetto del farmaco in tutti i pazienti.

Tuttavia, l'interpretazione degli effetti degli inibitori SGL2 sullo slope di eGFR presenta diverse sfide. Innanzitutto, gli inibitori SGL2 inducono una riduzione acuta di eGFR, reversibile con l'interruzione del farmaco. Pertanto, l'effetto emodinamico favorevole esercitato è associato al mantenimento della funzione renale durante il trattamento di mantenimento. Lo slope di eGFR totale durante l'intero follow-up nel periodo di uno studio comprende sia elementi acuti che cronici. Quindi, gli effetti degli agenti terapeutici sulla funzione renale a lungo termine potrebbero essere attenuati dagli effetti emodinamici reversibili in acuto.

Un altro fattore che può complicare l'interpretazione del trattamento e influisce sullo slope del GFR, è la possibilità che l'effetto di alcuni trattamenti sullo stesso possa essere incrementato in pazienti con una più rapida incidenza della progressione della malattia. Se gli effetti del dapagliflozin sono aumentati in pazienti con una progressione della malattia più veloce, è plausibile che gli effetti siano maggiormente pronunciati in pazienti con una rapida progressione prima della partecipazione al trial.

Recentemente, sulla rivista medico scientifica *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, è stata pubblicata un'analisi specifica dello studio DAPA-CKD, che ha valutato approfonditamente l'effetto di dapagliflozin sullo slope di eGFR al fine di stabilire la variazione di eGFR sia in fase acuta che in fase di mantenimento.

DAPA-CKD è un trial randomizzato, in doppio cieco, randomizzato con rapporto 1:1 e controllato con placebo e multicentrico, condotto in 386 siti di 21 paesi a livello globale (Argentina, Brasile, Canada, Cina, Danimarca, Germania, Ungheria, India, Giappone, Messico, Perù, Filippine, Polonia, Russia, Corea del Sud, Spagna, Svezia, Regno Unito, Ucraina, USA e Vietnam). Tra il 2 febbraio 2017 e il 3 aprile 2020, sono stati arruolati 4304 pazienti con o senza diabete di tipo II ed età superiore a 18 anni (età media: 62 anni), con una diagnosi di malattia renale cronica, definita da un eGFR di 25-75 mL/min per 73 m² e un rapporto albumina urinaria/creatinina urinaria (UACR) pari a 200-5000 mg/g. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con diabete di tipo 1, nefrite lupica, malattia renale policistica o anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili (ANCA) associati a vasculite, nonché i soggetti in trattamento immunoterapico per malattia renale primaria o secondaria nei 6 mesi precedenti lo studio. Tutti i partecipanti erano in trattamento con una dose standard di un enzima di conversione dell'inibitore dell'angiotensina (ACE), o inibitore del recettore dell'angiotensina (ARB) per 4 settimane o più tempo prima dell'assegnazione casuale al trattamento, fatta eccezione di chi aveva un'intolleranza documentata a questi agenti. I partecipanti del gruppo dapagliflozin, oltre alle cure standard, sono stati trattati con 10 mg per via orale una volta al giorno. I partecipanti nel gruppo placebo, invece, hanno ricevuto il placebo in aggiunta alle cure standard. Il trattamento è stato interrotto in caso di insorgenza di chetoacidosi diabetica o di gravidanza. Dopo la randomizzazione, sono stati effettuati follow-up dopo 2 settimane, dopo 2, 4 e 8 mesi e, successivamente, ogni 4 mesi. A ogni follow up sono stati analizzati campioni di sangue e urine, sono stati valutati i segni vitali e sono state raccolte le informazioni relative agli endpoint dello studio, al fine di valutare l'aderenza al trattamento. L'outcome primario

dello studio era rappresentato dalla comparsa di una delle seguenti manifestazioni: diminuzione della eGFR di almeno il 50% (confermato con misurazione della creatinina a 28 giorni); malattia al rene in fase terminale; decesso per causa renale o cardiovascolare. L'outcome primario prespecificato dell'analisi era il tasso di cambiamento della eGFR di riferimento fino alla fine del trattamento. Il calcolo della eGFR è stato effettuato utilizzando l'Equazione di collaborazione in epidemiologia (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* - CKD-EPI). Inoltre, è stata valutata la variazione acuta di eGFR, definita come il cambiamento dal basale al primo follow-up. Lo slope di eGFR durante la fase di mantenimento è stato calcolato a partire dal primo follow up fino alla fine del trattamento. Gli outcome secondari dello studio, indicati per l'analisi acuta, cronica e totale di eGFR comprendevano: una diminuzione sostenuta della eGFR di almeno il 50%, malattia renale in fase terminale o morte per cause renali; un endpoint cardiovascolare composito definito come ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare e decesso per qualsiasi causa.

Le variabili continue sono state riportate come media (SD) o come mediana (IQR) e le variabili categoriche come numero e percentuale. Gli effetti di dapagliflozin sullo slope medio della eGRF sono stati analizzati tramite un modello lineare misto spline a due slope, valutato per ogni partecipante. L'effetto di dapagliflozin rispetto al placebo sullo slope di eGFR è stato valutato per diversi gruppi di popolazione, stratificata per stato del diabete di tipo 2, sottostante malattie renali croniche, età, sesso, valori di base di eGFR, UACR, Hba1c e pressione sanguigna sistolica e in sottogruppi post-hoc definiti dalla storia di insufficienza cardiaca e uso di diuretici.

Infine, è stata calcolata la variazione acuta, come la variazione media in eGFR dal valore di partenza alla seconda settimana, e la variazione cronica dell'eGFR, come il tasso medio di cambiamento dopo la seconda settimana fino all'ultimo follow up annuale.

La mediana del follow-up del trattamento è stata di 2,3 anni (IQR 1,8-2 6) e la sperimentazione è stata interrotta il 3 aprile 2020, in seguito al raggiungimento dell'endpoint primario. All'arruolamento, il 33,1% della popolazione (1425) era costituita da donne e il 67,5% (2906) era affetta da diabete di tipo 2; inoltre, eGFR medio era di 43 mL/min per 1,73 m² (SD 12), e la mediana UACR era di 949 mg/g (IQR 477-1885; 107 mg/mmol [53,9-213]). Inoltre, al basale, 2522 partecipanti (58 6%) presentavano un eGFR di base inferiore a 45 mL/min per 1,73 m² e 1782 (41,4%) un eGFR pari a 45 mL/min per 1,73 m² o superiore. Per i pazienti con un eGFR inferiore a 45 mL/min per 1,73 m², la probabilità di essere affetti da diabete era minore e presentavano, inoltre, un Hba1c più basso e un'emoglobina, UACR e potassio più alti, nonché maggiore probabilità di ricevere diuretici rispetto a quelli con un eGFR di 45 mL/min per 1,73 m² o superiore. Lo slope medio dell'eGFR dal basale alla fine del trattamento nel gruppo dapagliflozin era di -2,88 mL/min per 1,73 m² all'anno (SE 0,11) e nel gruppo placebo era di -3,83 mL/min per 1,73 m² all'anno (SE 0,12), con conseguente intervallo tra differenza di gruppo di 0,95 mL/min per 1,73 m² all'anno (95% CI 0,63 a 1,27), o un calo del 24,8% più lento nel gruppo dapagliflozin rispetto al placebo. Nei pazienti con e senza diabete di tipo 2, dapagliflozin ha portato ad un significativo declino medio acuto dell'eGFR alla seconda settimana, anche se questo declino precoce è stato leggermente attenuato nei pazienti senza diabete di tipo 2.

La differenza tra dapagliflozin e placebo nel declino acuto dell'eGFR è stata di 2,61 mL/min per 1,73 m² (95% CI 2,16 a 3,06) in pazienti con diabete di tipo 2 e 2,01 mL/min per 1,73 m² (1,36 a 2,66) in pazienti senza diabete di tipo 2. Successivamente, l'eGFR è diminuito nel gruppo placebo di 3,84 mL/min per 1,73 m² all'anno (SD 0,14) nei pazienti con diabete di tipo 2 e di 3,18 mL/min per 1,73 m² all'anno (SD 0,20) nei pazienti senza diabete. Nel gruppo dapagliflozin, eGFR è diminuito di 1,58 mL/min per 1,73 m² all'anno (SD 0,14) nei pazienti con diabete e di 1,90 mL/min per 1,73 m² all'anno (SD 0,20) nei pazienti senza diabete.

Relativamente allo slope cronico di eGFR, dapagliflozin ha portato a una diminuzione più lenta rispetto al placebo, con un effetto maggiore nei pazienti con diabete di tipo 2 (differenza tra dapagliflozin e placebo 2,26 mL/min per 1,73 m² all'anno [95% CI 1,88-2,64]) rispetto ai pazienti senza diabete di tipo 2 (1,29 mL/min per 1,73 m² all'anno [0 73 a 1 85]; $p_{interazione}=0 0049$). Rispetto al placebo, dapagliflozin attenuato la perdita della funzione renale (l'effetto combinato del cambiamento eGFR acuto e cambiamento durante la fase cronica dello studio, cioè, slope totale), da 1,18 mL/min per 1,73 m² all'anno (95% CI 0,79 a 1,56; $p<0 0001$) in pazienti con diabete di tipo 2 (29,2% più lento rispetto al placebo) e 0,46 mL/min per 1,73 m² all'anno (95% CI -0,10 a 1,03; $p=0 11$) in pazienti senza diabete di tipo 2 (12,6% più lento

rispetto al placebo; $p_{\text{interazione}}=0,040$). Inoltre, il declino dello slope di eGFR totale e cronico è risultato maggiormente pronunciato nei pazienti con Hba1c maggiore al basale, sia nel gruppo placebo che nel gruppo dapagliflozin. Esplorando l'effetto di dapagliflozin dalla causa sottostante della malattia renale cronica, il trattamento con l'inibitore SGLT2 ha costantemente portato a un declino medio acuto di eGFR maggiore rispetto al placebo attraverso diverse eziologie malattia renale cronica. Dapagliflozin ha attenuato il declino dell'eGFR indipendentemente dalla causa sottostante della malattia renale cronica, anche se l'effetto è stato relativamente maggiore nei pazienti con nefropatia diabetica rispetto a quelli con altre cause di malattia renale cronica. Dapagliflozin ha portato ad un declino acuto in eGFR durante le prime 2 settimane seguite da una relativa conservazione della funzione renale durante la fase cronica nei sottogruppi per fascia d'età all'inizio dello studio, sesso, eGFR e valore della pressione sanguigna sistolica. Una significativa eccezione sono stati i sottogruppi definiti dal valore dell'UACR al basale. Il trattamento con dapagliflozin ha portato ad un calo acuto di eGFR in ogni sottogruppo di UACR di riferimento. Il tasso di declino cronico dell'eGFR durante il trattamento placebo è stato progressivamente più rapido nei sottogruppi UACR più elevati. Dapagliflozin ha attenuato lo slope cronico di eGFR, con un effetto significativamente più grande nei due sottogruppi UACR più alti che nei due sottogruppi UACR più bassi (in tutti i sottogruppi UACR $p_{\text{interazione}}=0,016$). Nell'analisi dello slope totale, le stime dei punti hanno favorito dapagliflozin rispetto al placebo in ogni sottogruppo UACR, anche se il beneficio è stato progressivamente maggiore nei sottogruppi UACR superiori ($p_{\text{interazione}}<0,0001$).

È stata confrontata la distribuzione delle variazioni di eGFR nei pazienti del gruppo dapagliflozin e del gruppo placebo durante le fasi acute e croniche. Durante le prime due settimane, il gruppo dapagliflozin ha mostrato una riduzione uniformemente maggiore di eGFR rispetto al gruppo placebo, con uno spostamento in eGFR cambia verso il negativo senza un cambiamento nella variabilità (SD: 3,0 mL/min per 1,73 m² per 2 settimane nel gruppo Dapagliflozin vs 3,1 mL/min per 1,73 m² per 2 settimane nel gruppo placebo; rapporto 0,962). Durante la fase cronica, l'eGFR è diminuito più lentamente nel gruppo dapagliflozin che nel gruppo placebo e la variabilità del declino dell'eGFR è stata in qualche modo ridotta, come indicato dalla contrazione della fine più bassa della distribuzione del declino dell'eGFR (SD: 7,2 mL/min per 1,73 m² dalla settimana 2 fino alla fine del trattamento nel gruppo Dapagliflozin vs 7,6 mL/min per 1,73 m² dalla settimana 2 fino alla fine del trattamento nel gruppo placebo; rapporto 0,938).

Calcolo degli slope cronici di eGFR, utilizzando la regressione lineare individuale interna, ha fornito risultati simili (gli SDS di slope cronici eGFR sono stati 13,9 mL/min per 1,73 m² dalla settimana 2 fino alla fine del trattamento nel gruppo Dapagliflozin e 16,0 mL/min per 1,73 m² dalla settimana 2 fino alla fine del trattamento nel gruppo placebo; rapporto 0,866; Test di Levene $p=0,015$). Questi modelli di spostamenti nella traiettoria dell'eGFR nella popolazione complessiva erano però diversi nei pazienti con e senza diabete di tipo 2. Nei pazienti con diabete di tipo 2 è stato osservato uno shift uniforme nella distribuzione dello slope di eGFR in fase cronica senza alcuna indicazione che la SD fosse diversa tra i gruppi dapagliflozin e placebo (15,3 mL/min per 1,73 m² dalla settimana 2 alla fine del trattamento vs 14,7 mL/min per 1,73 m² dalla settimana 2 alla fine del trattamento; rapporto 1 04; test di Levene $p=0 53$). Per contro, nei pazienti senza diabete di tipo 2, il declino medio di eGFR e la variabilità nel declino cronico di eGFR sono stati ridotti, come indicato da una contrazione dell'estremità più bassa della distribuzione che suggerisce un effetto un po' più grande di dapagliflozin nei progressori veloci (SD 9 mL/min per 1,73 m² dalla settimana 2 alla fine del trattamento nel gruppo dapagliflozin vs 18,4 mL/min per 1,73 m² dalla settimana 2 alla fine del trattamento nel gruppo placebo; rapporto 0,540; prova di Levene $p<0,0001$). Rispetto al placebo, dapagliflozin ha ridotto la pressione sanguigna sistolica di 2,9 mm Hg (95% CI 2,3-3,6; $p<0,0001$) e la pressione sanguigna diastolica di 1,0 mm Hg (0,6-1,4; $p<0, 0001$) nel corso del periodo di studio. Questo effetto di dapagliflozin non differiva tra i pazienti con e senza diabete di tipo 2. Una debole correlazione è stata osservata tra le variazioni della pressione sanguigna sistolica e eGFR alla seconda settimana nel gruppo Dapagliflozin (correlazione di Pearson 0,126) e gruppo placebo (correlazione di Pearson 0,141). Di tutti i 385 eventi compositi di endpoint renali, 368 (96%) si sono verificati in pazienti con eGFR declino di oltre 5 mL/min per 1,73 m² all'anno. Il ricovero ospedaliero correlato insufficienza cardiaca o a morte cardiovascolare e di tutti gli endpoint di mortalità sono stati equamente distribuiti tra sottogruppi di pazienti con o senza progressione rapida.

I risultati dello studio DAPA-CKD mostrano che dapagliflozin rallenta significativamente il tasso di declino eGFR in partecipanti con malattie renali croniche. L'effetto di Dapagliflozin sullo slope di eGFR è stato più pronunciato nei pazienti con un tasso di progressione più veloce, compresi i pazienti con diabete di tipo 2, e tra quelli con albuminuria più estesa o Hba1c più alto rispetto a quelli con albuminuria meno pronunciata o Hba1c inferiore.

Riferimento bibliografico: Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Greene T; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Nov;9(11):743-754.

Parole Chiave: Dapagliflozin, malattia renale cronica, funzione renale, slope di eGFR, inibitori SGLT2

Conflitto di interesse: Gli autori HJLH, GMC, TG, JJVM, RC-R, RDT, PR, DCW, BVS, CDS e AML dichiarano di avere un conflitto di interesse.

Efficacia di *ascophyllum nodosum* e *fucus vesiculosus* nei pazienti con sindrome metabolica: uno studio osservazionale

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Fucus vesiculosus ed *Ascophyllum nodosum* sono due alghe brune appartenenti alla famiglia delle Fucaceae che, insieme al cromo picolinato, rientrano nella preparazione di un nutraceutico nel rapporto 5:95. Tale preparazione è impiegata per il controllo del peso corporeo, in quanto viene stimolato il metabolismo basale dei lipidi e dei carboidrati. Tra i costituenti, i fluorotannini sono responsabili della inibizione degli enzimi alfa-glicosidasi ed alfa-amilasi, che sono deputati all'assorbimento e alla digestione intestinale dei carboidrati; infatti questo nutraceutico è particolarmente efficace sul controllo glicemico post-prandiale. Inoltre, i polifenoli, i polisaccardi solforati, i carotenoidi e gli acidi grassi poli-insaturi sono stati valutati per il loro ruolo adiuvante nel trattamento e nella prevenzione delle morbidità associate alla sindrome metabolica. Tale condizione è considerata uno dei principali problemi della società moderna e caratterizzata da obesità addominale, iperglicemia, insulino-resistenza, ipercolesterolemia ed ipertensione. Uno stile di vita non salutare, caratterizzato da sedentarietà e consumo di cibi ricchi di grassi saturi, rappresenta la principale causa di insorgenza di sindrome metabolica, che a sua volta alza il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, quali diabete mellito di tipo II, coronaropatie ed ictus.

Infine il cromo, presente nel nutraceutico, è considerato un cofattore necessario in molte funzioni fisiologiche dell'insulina, e dunque risulta coinvolto nel metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine. A tal proposito in diversi modelli pre-clinici di diabete, il cromo picolinato è risultato efficace nell'abbassare i livelli di glicemia e aumentare l'attività degli enzimi glicolitici. Inoltre l'associazione delle due alghe brune con il cromo picolinato ha dimostrato di migliorare il quadro metabolico, di abbassare il picco glicemico post-prandiale e ridurre lo stress ossidativo e l'infiammazione.

Lo scopo dello studio è stato valutare la sicurezza e l'efficacia della preparazione multi-componente somministrata per 180 giorni a pazienti con una diagnosi di sindrome metabolica.

Lo studio osservazionale e longitudinale, è stato condotto arruolando 505 pazienti di entrambi i sessi con una o più condizioni riconducibili alla definizione di sindrome metabolica, ovvero circonferenza vita >94 cm per l'uomo e >80 cm per la donna, trigliceridi >150 mg/dL, HDL <40 mg/dL nell'uomo e <50 mg/dL nella donna, pressione sistolica >130 mmHg, diastolica >85mmHg, iperglicemia a digiuno (110-135 mg/dL) o diagnosi di diabete mellito di tipo II. L'analisi dei parametri ponderali e del profilo lipidico e glicemico è stato eseguito al baseline, al giorno 90 e al termine dello studio (giorno 180). Purtroppo, soltanto 138 pazienti hanno fornito

tutte le informazioni sia al baseline che al giorno 180, necessarie per consentire di stimare il rischio cardiovascolare a 10 anni.

E' interessante notare che durante l'osservazione tutti i parametri presi in esame subivano un miglioramento significativo; in particolare dopo 6 mesi di trattamento i pazienti mostravano un calo ponderale mediamente di 7,3Kg, una riduzione della circonferenza vita di 7,5cm, e dei parametri glicemici e lipidici (riduzione significativa dei livelli di colesterolo totale, trigliceridi e glicemia e aumento significativo dei livelli di HDL). Tali cambiamenti sono stati sufficienti a ridurre il numero di pazienti con sindrome metabolica e a ridurre di oltre il 27% il rischio relativo di patologie cardiovascolari.

Gli autori non rilevano complessivamente differenze tra i due sessi, sebbene alcuni parametri, come i livelli di HDL, siano cresciuti significativamente solo nel sesso maschile.

Infine gli autori hanno analizzato ulteriormente i risultati dello studio, suddividendo i pazienti in terzili, sulla base dei valori relativi ad ogni parametro considerato al baseline. Questa ulteriore analisi evidenzia che, sebbene l'approccio nutraceutico sia efficace in tutti i gruppi, i pazienti appartenenti al terzile più alto sono più sensibili al nutraceutico.

In conclusione questo studio osservazionale dimostra che l'intervento con le due alghe e il micronutriente può avere un impatto significativo su tutte le componenti che rientrano nella definizione di sindrome metabolica e dimostra di essere interessante nella prevenzione primaria cardiovascolare.

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di aver svolto lo studio grazie al supporto incondizionato di Aesculapius farmaceutici.

Parole chiave: alga bruna, dislipidemia, iperglicemia, BMI, pressione arteriosa, rischio cardiovascolare.

Fonte: Nicolucci A, Rossi MC, Petrelli M. Effectiveness of *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus* on Metabolic Syndrome Components: A Real-World, Observational Study. *J Diabetes Res.* 2021 Sep 30; 2021:3389316. doi: 10.1155/2021/3389316. PMID: 34631894; PMCID: PMC8497120.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Sicurezza ed efficacia di dispositivi rivestiti con Paclitaxel nella rivascularizzazione del distretto arterioso periferico: indicazioni dallo studio VOYAGER PAD

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Nei pazienti con arteriopatia periferica (PAD) la rivascularizzazione degli arti inferiori (LER) viene comunemente eseguita per aumentare la perfusione periferica così da migliorare la sintomatologia e prevenire l'ischemia tissutale periferica. Tuttavia, gli interventi di angioplastica con palloncino e stent metallico (BMS) sono stati associati alla formazione di pervietà vasale variabile, intorno al 30-80% a 1 o 2 anni, in seguito a trattamento endovascolare della malattia femoropoplitea. I dispositivi rivestiti (DCD) con paclitaxel sono stati progettati per ridurre la restenosi e migliorare la pervietà ed il loro uso è stato raccomandato nelle linee guida della Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). Una meta-analisi del 2018 che ha coinvolto 4.663 pazienti, arruolati in 28 studi randomizzati controllati e trattati con DCD con paclitaxel nella claudicatio, ha dimostrato un aumento della mortalità ≥ 2 anni, associato all'impianto di DCD. L'impatto di questa meta-analisi nella comunità clinico-scientifica è stato significativo, nonostante la presenza di importanti limitazioni, tra cui l'eterogeneità dei dispositivi e degli studi inclusi, e la mancanza di dati di follow-up, spesso squilibrata tra i gruppi. Il reclutamento per le sperimentazioni con DCD è stato temporaneamente interrotto e la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha diffuso una serie di avvisi che hanno portato ad una riduzione significativa nell'uso di DCD.

Le analisi successive hanno dimostrato risultati contrastanti, con alcuni che confermano i risultati originali e altri che non trovano un rischio eccessivo di mortalità associato all'uso di

DCD. A marzo e giugno 2019, sono state effettuati diversi incontri tra le parti interessate, quali FDA e rappresentanti sia dell'accademia che dell'industria, per discutere sull'impiego dei DCD. Di fronte alla continua incertezza, si è giunti ad un consenso sulla necessità di dati aggiuntivi ed è stata incoraggiata dalla FDA una strategia collaborativa tra ricerca industriale e accademica per comprendere meglio le problematiche.

In questo contesto, lo studio VOYAGER PAD (*Vascular Outcomes Study of ASA [acetylsalicylic acid] Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for PAD*) ha il potenziale di fornire importanti informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia dell'uso di DCD nella PAD. In VOYAGER PAD, il trattamento con rivaroxaban (2,5 mg due volte al giorno) rispetto al placebo associato a terapia cronica a base di aspirina a basso dosaggio ha ridotto il rischio di endpoint primario di efficacia, costituito da un composito di ischemia acuta degli arti, amputazione maggiore, infarto miocardico, ictus ischemico o morte per patologia cardiovascolare in pazienti con PAD sintomatica, sottoposti a rivascolarizzazione dell'arteria periferica principalmente per claudicatio.

Utilizzando i dati del trial VOYAGER PAD, scopo del presente studio è stato: i) valutare se l'uso di DCD con paclitaxel è associato a mortalità e a esiti periferici negativi; e ii) determinare se l'effetto della terapia a base di rivaroxaban più aspirina rispetto al trattamento con sola aspirina sull'endpoint primario di efficacia di VOYAGER PAD era migliore con o senza l'uso di DCD.

I ricercatori del presente studio, provenienti sia da istituzioni accademiche internazionali e dall'industria, hanno analizzato i dati dello studio VOYAGER PAD (NCT02504216), il cui disegno e risultati sono stati precedentemente pubblicati (*Bonaca MP, et al. N Engl J Med. 2020;382(21):1994-2004; Capell WH, et al. Am Heart J. 2018;199:83-91*). VOYAGER PAD è stato disegnato come uno studio in doppio cieco, randomizzato, guidato dagli eventi (event-driven trial), che ha coinvolto 6.564 pazienti con PAD, sottoposti a LER in 542 centri di 34 Paesi e trattati con rivaroxaban (2,5 mg due volte al giorno) o placebo. Tutti i pazienti assumevano aspirina 100 mg al giorno e terapia a base di clopidogrel fino a 6 mesi a discrezione dello sperimentatore. I pazienti arruolati in VOYAGER PAD erano di età ≥ 50 anni e presentavano PAD sintomatica con indice caviglia-brachiale anormale ed evidenza diagnostica di PAD distale all'arteria iliaca esterna. I pazienti erano eleggibili in seguito a LER per claudicatio o ischemia critica degli arti inferiori tramite un intervento endovascolare entro i 10 giorni precedenti e i dettagli procedurali, incluso il tipo di dispositivo, sono stati raccolti al momento dell'arruolamento. Sono stati esclusi i pazienti con un ciclo pianificato di doppia terapia antiaggregante >6 mesi, indicazione clinica per terapia anticoagulante sistemica, recente ischemia acuta degli arti o sindrome coronarica acuta, aumento del rischio di sanguinamento, funzione renale significativamente ridotta al basale e qualsiasi pregresso evento documentato di emorragia intracranica, ictus, o attacco ischemico transitorio. In VOYAGER PAD, l'endpoint primario di efficacia era costituito da un composito di ischemia acuta degli arti, amputazione maggiore di eziologia vascolare, infarto miocardico, ictus ischemico o morte cardiovascolare, mentre l'endpoint primario di sicurezza includeva il sanguinamento maggiore definito dal punteggio della trombolisi nell'infarto del miocardio. La mortalità per tutte le cause è stata accertata come esito secondario prespecificato e i decessi sono stati raccolti e giudicati in modo prospettico. Nel presente studio, la mortalità per tutte le cause è stata considerata come outcome primario di sicurezza, la rivascolarizzazione non pianificata dell'arto indice (UILR) come outcome primario di efficacia e l'evento avverso maggiore dell'arto (MALE) (ischemia acuta degli arti o amputazione maggiore di eziologia vascolare) come outcome secondario.

Tra i 4.316 pazienti sottoposti a LER, 3.478 (80,6%) sono stati trattati per claudicatio e 1.342 (31,1%) hanno ricevuto DCD. Il follow-up mediano è stato di 31 mesi (range interquartile: 25-37 mesi), con stato vitale accertato nel 99,6% dei pazienti e con un numero di decessi pari a 394. I decessi per cause cardiovascolari (comprese quelle sconosciute) si sono verificati nel 59,9% (n=240) dei pazienti e sono risultati simili tra i gruppi DCD e non DCD (61,8% dei soggetti senza DCD; 53,9% dei pazienti con DCD; P=0,16). Nella popolazione totale, è stata osservata una mortalità inferiore tra i pazienti che hanno ricevuto DCD rispetto a quelli che non hanno ricevuto DCD (incidenza cumulativa con analisi di Kaplan-Meier a 3,5 anni= 10,2%

vs 13,8%, HR=0,76; IC95%= 0,61-0,95; P=0,02). In seguito ad analisi di ponderazione, l'impiego di DCD non è risultato associato a mortalità (HR=0,95; IC_{95%}= 0,83-1,09) o MALE (HR=1,08; IC_{95%}=0,90-1,30) ma a UILR ridotta (analisi di Kaplan-Meier a 3 anni: 21,5% vs 24,6%; HR=0,84; IC_{95%}=0,76-0,92). Indipendentemente dall'uso di DCD, sono stati osservati benefici consistenti in seguito a terapia con rivaroxaban per eventi compositi cardiovascolari e agli arti (interazione P=0,88) e sicurezza di rivaroxaban rispetto al sanguinamento (P=0,57).

In conclusione, la presente analisi dello studio VOYAGER PAD ha evidenziato che in più di 4.300 pazienti con PAD sottoposti a LER e per i quali erano disponibili follow-up a lungo termine e accertamento dello stato vitale al 99,6%, l'uso di DCD con paclitaxel non è risultato associato a mortalità o MALE ma ad una riduzione persistente dell'UILR. Questi risultati forniscono importanti informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia dei DCD nella PAD.

Parole chiave: Paclitaxel; arteria femorale poplitea; stent a rilascio di farmaco

Conflitto d'interesse: Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche o di essere dipendenti di industria farmaceutica.

Riferimento bibliografico: Hess CN, et al. Safety and Effectiveness of Paclitaxel Drug-Coated Devices in Peripheral Artery Revascularization: Insights From VOYAGER PAD. J Am Coll Cardiol. 2021;78(18):1768-1778. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.052.

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.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	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) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Cristina Scavone (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; 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.