



Newsletter numero 310 del 01.12.2021

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 terza dose del vaccino a mRNA prodotto da Pfizer-BioNTech (BNT162b2) nella prevenzione degli esiti gravi di COVID-19: uno studio osservazionale condotto in Israele
- Valutazione del vaccino anti-Covid-19 BNT162b2 nei bambini dai 5 agli 11 anni
- Immunogenicità e sicurezza della somministrazione concomitante dei vaccini contro COVID-19 (ChAdOx1 o BNT162b2) e antinfluenzale in soggetti adulti: uno studio multicentrico, randomizzato controllato di fase IV
- Supplementazione con probiotici e rischio cardiometabolico

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Efficacia di un sistema terapeutico digitale per la gestione dell'ipertensione essenziale: lo studio cardine HERB-DH1
- Impatto del diabete sull'esito clinico con trattamento a base di palloncino rivestiti con farmaco rispetto a quello con stent a rilascio di farmaco. Lo studio BASKET-SMALL 2

Efficacia della terza dose del vaccino a mRNA prodotto da Pfizer-BioNTech (BNT162b2) nella prevenzione degli esiti gravi di COVID-19: uno studio osservazionale condotto in Israele*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

La quarta ondata della pandemia che ormai sta dilagando in molti paesi, anche in quelli con oltre metà della popolazione che ha completato il primo ciclo vaccinale, è molto probabilmente dovuta alla combinazione di una diminuzione dell'immunità vaccinale nel tempo e dall'efficacia potenzialmente ridotta del vaccino contro la variante delta, dominante in questa ondata. L'Israele è stato uno dei primi paesi a condurre la campagna vaccinale per la somministrazione della terza dose del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19 (Pfizer-BioNTech), ad almeno 5 mesi di distanza dalla seconda, campagna che è iniziata a luglio 2021 e ha visto coinvolte gradualmente diverse categorie di popolazione in base alla loro vulnerabilità a forme gravi di COVID-19 per età o elevata fragilità.

È stato condotto uno studio osservazionale utilizzando i real world data con lo scopo di valutare l'efficacia di una terza dose del vaccino a mRNA COVID-19 BNT162b2 nella prevenzione degli esiti gravi correlati al COVID-19.

Lo studio è stato progettato per emulare un target trial* sugli effetti della terza dose di vaccino BNT162b2 nella popolazione che ha già completato il ciclo primario vaccinale almeno 5 mesi prima dell'inclusione nello studio. Sono stati utilizzati i dati provenienti dalla più grande delle quattro organizzazioni sanitarie israeliane che forniscono copertura sanitaria obbligatoria, la Clalit Health Services, assicurando oltre la metà della popolazione. I sistemi informativi di Clalit Health Services sono completamente digitalizzati e alimentano un datawarehouse centrale, che copre tutti gli aspetti dell'assistenza, incluso la malattia COVID-19. Il periodo di studio è stato dal 30 luglio 2020 al 23 settembre 2021.

Sono stati inclusi nello studio gli individui che avevano ricevuto la seconda dose di vaccino almeno 5 mesi prima della data di reclutamento, senza precedente infezione da SARS-CoV-2 documentata, i cui dati erano presenti nel datawarehouse da almeno 12 mesi, e che erano idonei a ricevere la terza dose in base alle raccomandazioni del Ministero della Salute israeliano, ovvero per gli ultrasessantenni a partire dal 30 Luglio 2021, per gli individui di età compresa tra 50 e 59 anni dal 12 agosto 2021, per quelli dai 40 ai 49 anni dal 19 agosto 2021, per quelli dai 30 ai 39 anni dal 24 agosto 2021 e per quelli di almeno 12 anni dal 30 agosto 2021. Non sono stati inclusi nello studio, gli operatori sanitari, degenti nelle RSA e i pazienti immunocompromessi che hanno ricevuto la terza dose prima del 30 luglio 2021 poiché l'obiettivo era fornire delle stime di efficacia del vaccino applicabili alla popolazione generale.

Il target trial metterebbe a confronto due strategie di trattamento: somministrazione vs. nessuna somministrazione della terza dose (gruppo terza dose vs. gruppo di controllo). Per emulare questo trial, durante il periodo di studio, ogni caso è stato abbinato alla data in cui ha ricevuto la terza dose (definita data indice) ad un controllo ovvero ad un individuo già vaccinato con due dosi ma che non aveva ancora ricevuto la terza dose alla data indice. In seguito, il controllo che poi avrebbe ricevuto la terza dose in una data successiva era identificato come caso a quella data. I casi e i controlli sono stati abbinati in base ad una serie di potenziali fattori confondenti: età, sesso, luogo di residenza, numero di condizioni croniche preesistenti considerate essere fattori di rischio per COVID-19 grave dal CDC a partire dal 20 dicembre 2020, mese di calendario della somministrazione della seconda dose di vaccino e numero di test PCR SARS-CoV-2 eseguiti nei 9 mesi precedenti la data indice. Il ricovero ospedaliero per COVID-19, la malattia COVID-19 severa (secondo i criteri del National Institutes of Health degli Stati Uniti) e il decesso correlato al COVID-19 sono stati definiti come esiti primari dello studio. Gli esiti secondari erano meno gravi: infezione da SARS-CoV-2 documentata e confermata dal test PCR positivo e infezione sintomatica. Gli esiti sono stati valutati a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della terza dose nei vaccinati (stesso intervallo di valutazione tra la prima e la seconda dose) fino alla fine del follow-up, definito come comparsa dell'esito, decesso o fine dello studio (26 settembre 2021).

Tra il 30 luglio 2020 e il 23 settembre 2021 sono stati identificati 1.158.269 individui eleggibili: dopo il matching, il gruppo "terza dose" e il gruppo di controllo includevano ciascuno 728.321 individui, con età media di 52 anni (IQR 37-68) e il 51% di sesso femminile. Le caratteristiche

demografiche al basale erano simili tra i due gruppi. Il periodo totale di follow-up è stato di 12.632.473 giorni, con un tempo di follow-up medio dopo i primi 7 giorni di 13 giorni (IQR 6-21) per entrambi i gruppi, fino ad un massimo di 55 giorni.

Rispetto alle sole due dosi, l'efficacia della terza dose di vaccino è risultata del 93% per la prevenzione del ricovero ospedaliero (IC 95%: 88-97; 29 eventi per il gruppo "terza dose" vs. 231 eventi per il gruppo di controllo), del 92% contro la malattia grave (IC 95%: 82-97, 157 vs. 17 eventi) e dell'81% per la prevenzione del decesso correlato a COVID-19 (IC 95%: 59-97; 44 vs. 7 eventi). Dalle analisi di sottogruppo non sono emerse differenze di efficacia né in termini di ricovero ospedaliero né di sviluppo di malattia in forma grave tra maschi e femmine e tra popolazione di età compresa tra 40 e 69 anni e ultrasessantenni.

Relativamente agli esiti secondari, l'efficacia della terza dose è stata stimata dell'88% nella prevenzione dell'infezione documentata dal test della PCR (IC 95%: 87-90; 6131 eventi nel gruppo di controllo vs 1135 eventi nel gruppo "terza dose") e del 91% contro l'infezione sintomatica (IC 95%: 89-92; 3345 vs. 514 eventi). Gli individui che hanno ricevuto la terza dose hanno comunque effettuato un numero minore di test.

Risultati simili sono emersi anche dall'analisi di sensibilità in cui l'efficacia è stata calcolata come il rapporto tra i tassi di incidenza (1-rapporto) di ricovero ospedaliero (87%, 82-92), di sviluppare la malattia in forma grave (89%; 83-94) e di decesso da COVID-19 (84%; 67-93).

Dall'analisi ecologica effettuata sulla popolazione a rischio (di ricevere la terza dose ma che per categoria di età non era ancora eleggibile), è emerso che il trend di incidenza giornaliera di contrarre l'infezione (ovvero della positività al test) ha iniziato a diminuire nelle rispettive fasce di età rispetto a quello non ancora eleggibili.

Lo studio osservazionale ha evidenziato che la somministrazione della terza dose (di richiamo) del vaccino Comirnaty, sviluppato da Pfizer/BioNTech, rispetto alle sole due dosi, è risultata efficace nel prevenire il ricovero ospedaliero (93%), la malattia in forma grave (92%) e il decesso correlato al COVID-19 (81%), già a partire dal settimo giorno dopo la somministrazione. È stata stimata anche una prevenzione dell'88% di risultare positivi al test per SARS-CoV2 e del 91% di sviluppare i sintomi.

I limiti più importanti dello studio sono correlati alla sua natura non sperimentale; tuttavia l'aggiustamento delle analisi per molti fattori confondenti, così come il focus sugli esiti gravi indica una minore probabilità che i risultati possano essere influenzati da questi limiti.

Parole chiave: vaccino BNT162b2, efficacia, terza dose

Conflitto di interesse: alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto sovvenzioni istituzionali dal Clalit Research Institute da Pfizer e dal NHI al di fuori del lavoro presentato e non correlate a COVID-19.

Riferimento bibliografico

Barda N et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. The Lancet. October 29, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2) 1.

Note

*Target trial: si tratta di un ipotetico trial randomizzato che risponderebbe alla domanda di interesse se non ci fossero limitazioni nelle risorse o problemi etici che ne precluderebbero la conduzione.

Valutazione del vaccino anti-Covid-19 BNT162b2 nei bambini dai 5 agli 11 anni

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

Il vaccino Pfizer-BioNTech (BNT162b2) è una formulazione di nanoparticelle lipidiche contenente mRNA modificato con nucleosidi che codifica per la glicoproteina spike del virus SARS-CoV-2. Il vaccino BNT162b2 ha ricevuto l'autorizzazione all'uso di emergenza dalla Food and Drug Administration (FDA) nel dicembre 2020 per la prevenzione della malattia da coronavirus 2019 (Covid-19) in persone di età pari o superiore a 16 anni, con successiva espansione da 12 a 15 anni nel maggio 2021, sulla base dei dati provenienti da studi clinici che

supportano la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia di due dosi da 30 µg del vaccino BNT162b2.

Il vaccino Pfizer-BioNTech ha mostrato di avere un profilo di sicurezza accettabile, caratterizzato da dolore transitorio al sito di iniezione, affaticamento e cefalea, con una immunogenicità superiore nei soggetti di età compresa tra i 12 e i 15 anni, rispetto ai giovani adulti. Il vaccino è risultato efficace dal 95 al 100% nel prevenire la malattia Covid-19 da 7 giorni a circa 2 mesi dopo la seconda dose, con una riduzione dell'efficacia al 91% a 6 mesi dopo la seconda dose.

Sebbene il Covid-19 sia generalmente più lieve nei bambini che negli adulti, dopo l'infezione primaria possono verificarsi malattie gravi e complicanze a lungo termine, inclusa la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C).

I bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni rappresentano un'alta percentuale di casi di Covid-19 e possono svolgere un ruolo importante nella trasmissione di SARS-CoV-2. I ricoveri ospedalieri associati a Covid-19 tra i bambini sono aumentati costantemente dall'inizio di luglio 2021 negli Stati Uniti, pertanto, è fondamentale la disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci per i bambini in età scolare.

Lo studio di fase 1, in aperto e di determinazione della dose, prevedeva la somministrazione di due dosi da 10 µg di BNT162b2 ai bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, somministrate a 21 giorni di distanza, sulla base del buon profilo di sicurezza della dose da 30 µg. Per ciascun dosaggio pianificato (10 µg, 20 µg e 30 µg) sono stati vaccinati quattro partecipanti sentinella. Se dopo 2 giorni non sono stati rilevati eventi avversi preoccupanti, sono stati vaccinati i restanti 12 partecipanti del gruppo. Dopo la conferma di un profilo di sicurezza accettabile del dosaggio da 10 µg da parte del comitato di revisione interno, la vaccinazione è iniziata nel gruppo di dose da 20 µg. Lo stesso processo è stato seguito per il livello di dose da 30 µg.

Lo studio di fase 2-3 prevedeva la randomizzazione dei bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni, in rapporto di 2:1, a ricevere due dosi di BNT162b2 a distanza di 21 giorni e al dosaggio selezionato durante la fase 1 (10 µg) o di placebo salino. Nella fase 2-3, tutti i partecipanti e il personale dello studio, ad eccezione di coloro che preparavano o somministravano le iniezioni, non erano a conoscenza degli incarichi di gruppo.

Il monitoraggio della reattogenicità e della sicurezza è stato effettuato da un genitore o da un tutore per 7 giorni dopo ogni somministrazione, attraverso l'uso di un diario elettronico. I dati sugli eventi avversi non richiesti, comprese le diagnosi confermate di miocardite o pericardite, sono stati raccolti dalla prima dose fino a 1 mese dopo la seconda dose. I dati sugli eventi avversi gravi saranno raccolti dalla prima dose fino a 6 mesi dopo la seconda dose.

Per la valutazione dell'immunogenicità, sono stati raccolti campioni di sangue a tutti i partecipanti alla fase 1 e a un sottogruppo di partecipanti alla fase 2-3. I campioni di siero raccolti da bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni sono stati analizzati in parallelo a quelli raccolti da soggetti di età 16-25 anni per garantire la comparabilità dei titoli. Le analisi sono state condotte in partecipanti che non presentavano pregresse infezioni da SARS-CoV-2. Nella fase 1, i titoli medi geometrici (GMT) degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 sono stati misurati in campioni di siero ottenuti 7 giorni dopo la seconda dose, dai partecipanti che potevano essere valutati. Nella fase 2-3, è stato calcolato il rapporto tra GMT e la differenza percentuale dei partecipanti con sierorisposta tra i gruppi 5-11 anni e 16-25 anni a 1 mese dopo la seconda dose, i GMT al basale e 1 mese dopo la seconda dose e il tasso di incremento della media geometrica dal basale a 1 mese dopo la seconda dose.

Tutti gli eventi avversi sono stati classificati, per ciascun gruppo, in base ai termini del Dizionario medico scientifico MedDRA. L'efficacia è stata valutata mediante un approccio di "immunobridging", in cui i titoli neutralizzanti indotti da BNT162b2 nei soggetti di 5-11 anni sono stati confrontati con i titoli indotti da BNT162b2 nei soggetti 16-25 anni. Il sottogruppo immunobridging dei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni (quelli i cui titoli neutralizzanti sono stati confrontati) era costituito da 485 partecipanti arruolati da centri statunitensi ed europei (322 nel gruppo BNT162b2 e 163 nel gruppo placebo). Un campione casuale di 350 partecipanti di età compresa tra 16 e 25 anni (300 nel gruppo BNT162b2 da 30 µg e 50 nel gruppo placebo) sono stati selezionati da uno studio precedente con l'uso di una semplice procedura di selezione casuale a campione, come gruppo di età di controllo immunobridging.

Il successo dell'immunobridging, basato sul rapporto della media geometrica dei titoli neutralizzanti dei campioni di siero, prelevati 1 mese dopo la seconda dose, era tale se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% per il rapporto della media geometrica era maggiore di 0,67. L'efficacia del vaccino è stata definita come $100 \times (1 - \text{IRR})$, dove IRR è il rapporto tra la malattia da Covid-19 confermata nel gruppo BNT162b2 e quella nel gruppo placebo. L'intervallo di confidenza al 95% per l'efficacia del vaccino è stato calcolato con il metodo Clopper-Pearson, aggiustato per il tempo di sorveglianza.

Nello studio di fase 1, condotto dal 24 marzo al 14 aprile 2021, sono stati selezionati per l'inclusione un totale di 50 bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, dei quali 48 hanno ricevuto dosi crescenti del vaccino BNT162b2. La metà dei bambini era di sesso maschile e la maggior parte di essi (79%) di etnia caucasica. Nello studio di fase 2-3, invece, condotto dal 7 giugno al 19 giugno 2021, sono stati sottoposti a screening un totale di 2316 bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, di cui 2285 sono stati randomizzati in 81 centri negli Stati Uniti, in Spagna, in Finlandia e in Polonia; 2268 partecipanti sono stati vaccinati, con 1517 assegnati casualmente a ricevere BNT162b2 e 751 a ricevere placebo. Più del 99% dei partecipanti ha ricevuto una seconda dose. Complessivamente, il 52% era di sesso maschile e il 79% di etnia caucasica. Il 20% dei bambini aveva condizioni concomitanti, quali asma e obesità. A parte l'età, le caratteristiche demografiche erano simili tra i partecipanti che hanno ricevuto BNT162b2 di età compresa tra 5 e 11 anni e quelli tra 16 e 25 anni inclusi nel sottoinsieme immunobridging.

Durante lo studio di fase 1, la maggior parte delle reazioni locali riscontrate era da lieve a moderata e tutte erano transitorie. La febbre era più comune nel gruppo ricevente la dose da 30 µg rispetto a quelli che hanno ricevuto 10 o 20 µg, sia dopo prima che dopo seconda dose. Tutti e quattro i partecipanti sentinella nel gruppo di dose da 30 µg hanno avuto febbre da lieve a moderata entro 7 giorni dalla seconda dose da 30 µg. I restanti 12 partecipanti al gruppo con livello di dose di 30 µg hanno ricevuto una seconda dose di 10 µg circa 1 mese dopo la prima dose, come raccomandato dal comitato di revisione interno. Eventi avversi in seguito alla prima dose fino a 1 mese dopo la seconda dose sono stati segnalati dal 43,8% dei partecipanti che hanno ricevuto due dosi da 10 µg di BNT162b2, dal 31,3% di coloro che hanno ricevuto due dosi da 20 µg e dal 50% di coloro che hanno ricevuto due dosi da 30 µg. Un evento avverso grave (piressia di grado 3) in un partecipante di 10 anni è insorto il giorno della seconda dose da 20 µg di BNT162b2, con la temperatura che ha raggiunto i 39,7 °C il giorno dopo la vaccinazione e si è risolto il giorno successivo. Sono stati utilizzati farmaci antipiretici e lo sperimentatore ha ritenuto che l'evento fosse correlato alla somministrazione del vaccino. Sulla base di questi risultati di sicurezza e immunogenicità, la dose da 10 µg è stata selezionata per un'ulteriore valutazione nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni nella fase 2-3.

Durante lo studio di fase 2-3, i soggetti vaccinati con BNT162b2 hanno riportato più reazioni locali ed eventi sistemici rispetto ai destinatari del placebo. Le reazioni e gli eventi riportati sono stati generalmente da lievi a moderati, della durata di 1 o 2 giorni. Il dolore al sito di iniezione è stata la reazione locale più comune, verificandosi nel 71-74% dei vaccinati. Sono stati riportati anche febbre (8,3%), grave affaticamento (0,9%), cefalea (0,3%), brividi (0,1%) e dolore muscolare (0,1%). Generalmente, gli eventi sistemici sono stati riportati più spesso dopo la seconda dose di BNT162b2 che dopo la prima dose.

Dalla prima dose fino a 1 mese dopo la seconda dose, sono stati segnalati eventi avversi dal 10,9% dei vaccinati e dal 9,2% dei destinatari del placebo. Sono stati segnalati tre eventi avversi gravi (dolore addominale post-infortunio e pancreatite in un ricevente placebo e frattura del braccio in un ricevente BNT162b2) in due partecipanti, i quali non sono stati correlati al vaccino o al placebo. Non ci sono stati decessi o eventi avversi che hanno portato alla sospensione della somministrazione. La linfoadenopatia è stata riportata in 10 soggetti vaccinati e 1 ricevente placebo, mentre non è stata segnalata miocardite, pericardite, ipersensibilità o anafilassi nei riceventi BNT162b2. Quattro eruzioni cutanee nei riceventi BNT162b2 (osservate sul braccio, sul busto, sul viso o sul corpo, senza un modello coerente) sono state considerate correlate alla vaccinazione; le eruzioni cutanee erano lievi e autolimitanti e l'insorgenza era in genere 7 giorni o più dopo la vaccinazione.

Relativamente alla valutazione dell'immunogenicità nell'ambito dello studio di fase 2-3, il rapporto medio geometrico dei GMT neutralizzanti per 10 µg di BNT162b2 nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, rispetto a quello per 30 µg di BNT162b2 nei soggetti di età

compresa tra 16 e 25 anni, è stato, 1 mese dopo la seconda dose, di 1.04, un rapporto che soddisfa il criterio di immunobridging, maggiore di 0,67 e il criterio richiesto dalla FDA di un rapporto geometrico medio di 1.0 o maggiore. In entrambi i gruppi di età, il 99,2% dei partecipanti ha raggiunto la sierorispota 1 mese dopo la seconda dose. Relativamente alla valutazione della sicurezza nell'ambito dello stesso studio, sono stati evidenziati tre casi di Covid-19 (con insorgenza 7 giorni o più dopo la seconda dose) tra i destinatari di BNT162b2 e 16 tra i destinatari di placebo, con un'efficacia vaccinale osservata del 90,7%.

I dati riportati nel presente studio, documentando la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia del vaccino Pfizer-BioNTech contro Covid-19 nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, supportano la vaccinazione in questa popolazione, con due dosi da 10 µg somministrate a distanza di 21 giorni. La valutazione del vaccino Pfizer-BioNTech nei bambini più piccoli è attualmente in corso.

Riferimento bibliografico: Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, Barnett ED, Muñoz FM, Maldonado Y, Pahud BA, Domachowske JB, Simões EAF, Sarwar UN, Kitchin N, Cunliffe L, Rojo P, Kuchar E, Rämets M, Munjal I, Perez JL, Frenck RW Jr, Lagkadinou E, Swanson KA, Ma H, Xu X, Koury K, Mather S, Belanger TJ, Cooper D, Türeci Ö, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591007 Clinical Trial Group. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2021 Nov 9: NEJMoa2116298.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano conflitto di interesse.

Parole chiave: Covid-19, vaccino BNT162b2, efficacia, immunogenicità.

Immunogenicità e sicurezza della somministrazione concomitante dei vaccini contro COVID-19 (ChAdOx1 o BNT162b2) e antinfluenzale in soggetti adulti: uno studio multicentrico, randomizzato controllato di fase IV

A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano

L'introduzione dei vaccini contro la malattia da nuovo coronavirus (CORonaVirus Disease 2019 - COVID-19) ha permesso di ridurre notevolmente il numero di casi di infezione di SARS-CoV-2 ed il numero di decessi correlati. Con l'arrivo del periodo influenzale, numerosi Sistemi Sanitari in tutto il mondo hanno introdotto programmi vaccinali sovrapposti, che prevedono la contemporanea somministrazione di vaccino contro COVID-19 e vaccino antinfluenzale. La concomitante somministrazione dei due vaccini permette di ridurre il carico sui Sistemi Sanitari e di ottenere una protezione tempestiva contro entrambe le infezioni. Le prime raccomandazioni internazionali prevedevano la somministrazione dei due vaccini a distanza di 14 giorni, in modo da poter discernere l'insorgenza di eventi avverse dopo l'immunizzazione (Adverse Event Following Immunization) da COVID-19 rispetto alla somministrazione concomitante dei vaccini, per la quale non esistono informazioni. Tuttavia, è necessario individuare i tassi di sicurezza ed immunogenicità della concomitante somministrazione del vaccino.

Recentemente, è stato pubblicato uno studio sulla rivista medico-scientifica *The Lancet*, allo scopo di valutare efficacia, sicurezza ed immunogenicità della concomitante somministrazione dei vaccini contro COVID-19 e i vaccini influenzali.

Lo studio multicentrico, randomizzato e controllato, di fase 4, è stato condotto in 12 siti del Regno Unito. I partecipanti sono stati arruolati e suddivisi in sei gruppi, trattati con una combinazione diversa di vaccini COVID-19 o vaccini antinfluenzali. Relativamente ai vaccini COVID-19, sono stati somministrati il vaccino vettoriale ChAdOx1, prodotto da Oxford-AstraZeneca oppure il vaccino a mRNA BNT162b2, sviluppato da Pfizer-BioNTech, mentre sono stati somministrati tre vaccini antinfluenzali a seconda della fascia d'età. In particolare, gli adulti di età pari o superiore a 65 anni hanno ricevuto un vaccino influenzale trivalente inattivato con antigene di superficie adiuvato con MF59C; gli adulti di età inferiore ai 65 anni

hanno ricevuto uno dei due vaccini antinfluenzali quadrivalenti: vaccino inattivato con antigene di superficie, o un vaccino antinfluenzale ricombinante. I vaccini antinfluenzali sono stati forniti in siringhe preriempite disponibili in commercio alla dose di 0,5 ml. Ciascun partecipante era all'oscuro del gruppo di appartenenza. Il campione elegibile era composto da 756 partecipanti, 126 per ogni gruppo, e ha fornito l'80% di potenza nella valutazione della non inferiorità della somministrazione concomitante di COVID-19 e vaccino antinfluenzale rispetto al solo vaccino COVID-19, assumendo una frequenza di esito primario del 50% e un margine di non inferiorità del 25%.

I partecipanti presentavano un'età superiore a 18 anni e avevano ricevuto almeno una dose di ChAdOx1 nei 56-90 giorni o BNT162b2 nei 28-90 giorni precedenti l'arruolamento. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti che avevano ricevuto un'altra vaccinazione nei 30 giorni precedenti o immunoglobuline e emoderivati 3 mesi prima dell'arruolamento, avevano una storia di allergia o di reazioni ai componenti dei vaccini, presentavano un disturbo emorragico o erano in trattamento con anticoagulanti, presentavano un disturbo neurologico progressivo o sospetta dipendenza da droga e alcol. Sul campione iniziale, sono stati esclusi per la presenza di tali criteri 88 partecipanti.

I partecipanti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere un vaccino antinfluenzale (diverso a seconda dell'età) o placebo salino (0.5 ml di cloruro di sodio iniettabile BP 0.9%), contemporaneamente alla somministrazione della seconda dose di un vaccino antiCOVID-19 omologo alla prima dose (giorno 0). Dopo un periodo compreso tra 21 e 28 giorni, i partecipanti che avevano ricevuto una dose di placebo hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale e viceversa (giorno 21). Il follow up finale è stato effettuato dopo un periodo compreso tra 42 e 56 giorni (giorno 42). I pazienti hanno fornito campioni di sangue e saliva al giorno 0, 21 e 42. Tutti i vaccini sono stati somministrati per via intramuscolare, contemporaneamente, uno nel deltoide destro e uno nel deltoide sinistro.

L'insorgenza, nei 7 giorni successivi alla vaccinazione al giorno 0, di una o più reazioni sistemiche sollecitate (febbre >38°C con o senza sintomi, brividi, dolori articolari, dolori muscolari, affaticamento, mal di testa, malessere, nausea, vomito e diarrea) ha rappresentato l'outcome primario, valutato tramite analisi intention-to-treat, analisi di protocollo e analisi di sensibilità. Ad ogni partecipante è stato consegnato un diario elettronico appositamente progettato per la raccolta quotidiana di reazioni avverse, nel quale registrare ogni giorno la temperatura corporea. L'outcome secondario era invece rappresentato dall'insorgenza di: reazioni avverse sollecitate locali come dolore, arrossamento, gonfiore e calore nei giorni 7 giorni successivi al giorno 0 e 21; reazioni avverse sistemiche sollecitate nei 7 giorni successivi al giorno 21 ed eventi avversi non sollecitati durante tutto lo studio. Tutti gli eventi avversi sono stati codificati in accordo al dizionario medico Medical Dictionary for Regulatory Activities (MEDdra) e riassunti per gravità e relazione con il vaccino sperimentale. Inoltre, sono state valutate la concentrazione di Ig specifiche per la proteina virale Spike dai campioni di sangue ai giorni 0 e 21 e l'inibizione dell'anticorpo dell'emoagglutinina nei campioni raccolti al giorno 0, giorno 21 e giorno 42 contro i quattro ceppi del virus del vaccino influenzale (H1N1, H3N2, Yamagata e Victoria) contenuti nei vaccini della stagione 2020-21 (outcome immunologico secondario). La sierconversione per la concentrazione di Ig anti-spike è stata definita come un aumento di 4 volte delle unità di immunodosaggio elettrochemiluminescente Elecsys anti-SARS-CoV-2 S dal giorno 0 al giorno 21 e per i titoli di inibizione dell'anticorpo dell'emoagglutinina; la sierconversione è stata definita come una sierconversione post-vaccinazione titolo di almeno 32 se il titolo di base era inferiore a otto e un aumento di 4 volte se il titolo di base era di otto o più. Gli outcome qualitativi, infine, erano rappresentati da: giorni di lavoro perse, accettabilità dei partecipanti alla cosomministrazione concomitante dei vaccini e la valutazione del successo allo smascheramento del gruppo di appartenenza. Tutti gli outcome sono stati valutati tramite analisi su base intention-to-treat, con limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) 95% inferiore a 0.25 come indice di non inferiorità della cosomministrazione dei due vaccini rispetto alla singola somministrazione di vaccino COVID-19. Sia per gli outcome primari che secondari, I risultati binari sono stati confrontati utilizzando un modello lineare generalizzato e sono state riportate le differenze di rischio e i rapporti di rischio. Le variabili categoriche sono state analizzate utilizzando la regressione di Poisson, mentre le variabili continue sono state analizzate utilizzando un modello di regressione mista.

Tra il 1° aprile e il 26 giugno 2021, sono stati arruolati e randomizzati 679 partecipanti, di cui 340 hanno ricevuto contemporaneamente il vaccino influenza e una seconda dose di vaccino

COVID-19 al giorno 0 seguita da placebo al giorno 21 e 339 placebo e una seconda dose di vaccino COVID-19 al giorno 0 seguito dal vaccino antinfluenzale al giorno 21. Per due delle coorti - BNT162b2 più MF59C adiuvato, vaccino trivalente e BNT162b2 più vaccino quadrivalente ricombinante - sono stati arruolati meno partecipanti del previsto (79 [63%] di 126 e 58 [46%] di 126, rispettivamente). Un partecipante è stato considerato non idoneo dopo la randomizzazione a causa dell'aumento della pressione sanguigna ed è stato, pertanto, escluso dalle fasi di studio successive.

Il tempo mediano tra le due vaccinazioni al giorno 0 è stato di 0 min (IQR 0-1; range 0-176). Dieci (1%) partecipanti non hanno ricevuto una seconda iniezione di prova al giorno 21 e nove (1%) non hanno partecipato alla visita del giorno 42. Le caratteristiche di base erano simili nei due gruppi assegnati casualmente in ciascuna coorte. L'età media dei partecipanti per tipo di vaccino antinfluenzale era di 51 anni (IQR 37-60) per coloro che ricevevano il vaccino quadrivalente cellulare, 52 anni (41-59) per coloro che ricevevano il vaccino quadrivalente ricombinante e 69 anni (67-72) per quelli che ricevono il vaccino trivalente adiuvato MF59C. 397 (58%) dei 679 partecipanti erano donne, nessuna della quale in gravidanza al momento dell'arruolamento, anche se una partecipante ha riferito di essere incinta alla visita del giorno 21. In totale, 548 (81%) dei 679 partecipanti hanno ricevuto un vaccino antinfluenzale nella stagione 2020-21, con una percentuale più elevata di vaccinati nelle coorti di vaccini trivalenti adiuvati con MF59C (217 [96%] di 225 partecipanti). Di quelli di età inferiore ai 65 anni, 85 (19%) dei 454 partecipanti erano operatori sanitari e 276 (41%) dei 679 partecipanti erano in pensione.

L'esito primario è stato determinato per 651 (96%) di 679 partecipanti, i cui diari elettronici erano correttamente compilati. Il 77% (n=254) dei 330 partecipanti al gruppo che ha ricevuto entrambi i vaccini al giorno 0 ha manifestato una o più reazioni sistemiche sollecitate oltre 7 giorni dopo la vaccinazione rispetto ai 239 (75%) dei 321 partecipanti al gruppo che al giorno 0 ha effettuato solo il vaccino COVID-19. L'affaticamento ha rappresentato la reazione sistemica più comunemente riportata. La somministrazione concomitante dei due vaccini è risultata non inferiore alla somministrazione del solo vaccino COVID-19 rispetto all'esito primario di qualsiasi reazione avversa sistemica nei 7 giorni successivi al giorno 0 in quattro coorti: ChAdOx1 più vaccino influenzale quadrivalente cellulare (differenza di rischio per il vaccino antinfluenzale meno placebo -1,29%, IC 95% da -14,7 a 12,1), BNT162b2 più vaccino influenzale quadrivalente cellulare (6,17%, da -6,27 a 18,6), BNT162b2 più vaccino influenzale trivalente adiuvato con MF59C (-12,9%, da -34,2 a 8,37) e ChAdOx1 più vaccino influenzale quadrivalente ricombinante (2,53%, da -13,3 a 18,3). Nelle altre due coorti, il limite superiore del 95% CI ha superato il margine di non inferiorità 0,25 (ChAdOx1 più MF59C adiuvato, vaccino influenzale trivalente 10,3%, da -5,44 a 26,0). In tutte le coorti, la maggior parte delle reazioni sistemiche è stata di grado lieve o moderato. 14 (5%) dei 254 partecipanti che hanno riportato una o più reazioni sistemiche nel concomitante gruppo vaccino COVID-19 e antinfluenzale hanno riportato almeno una reazione avversa grave rispetto a 6 (3%) dei 239 partecipanti al solo gruppo vaccino COVID-19. Si sono manifestate 7 reazioni avverse sistemiche gravi, di cui quattro (febbre, brividi, cefalea e malessere) in due partecipanti della coorte del vaccino influenzale trivalente adiuvato ChAdOx1 più MF59C (entrambi il vaccino influenzale trivalente adiuvato MF59C al giorno 0) e tre (affaticamento, malessere) in due partecipanti della coorte del vaccino quadrivalente BNT162b2 più ricombinante. La percentuale di partecipanti che hanno riportato uno o più eventi sistemici dopo aver ricevuto il vaccino antinfluenzale o il placebo al giorno 21 era simile. Il numero di diverse reazioni sollecitate sistemiche riportate da ciascun partecipante era simile nei due gruppi assegnati casualmente in entrambi i momenti.

L'83% (n=555) dei 665 partecipanti ha riportato almeno una reazione avversa locale sollecitata, principalmente di grado lieve o moderato, dopo la vaccinazione al giorno 0 (282 [85%] di 331 partecipanti al concomitante gruppo di vaccini contro COVID-19 e influenza e 273 [82%] di 334 partecipanti del solo gruppo vaccino COVID-19), in particolare dolore al sito di vaccinazione. Il numero di partecipanti che hanno riportato una o più reazioni locali nei 7 giorni successivi al giorno 0 era simile nei due gruppi per tutte le coorti. Sono state segnalate di otto reazioni gravi nell'arto che ha ricevuto il vaccino COVID-19 (sette segnalazioni di dolore e una segnalazione di calore). Una percentuale significativamente più alta di individui che hanno riportato reazioni avverse locali ha ricevuto il vaccino antinfluenzale al giorno 21 rispetto a quelli che ha ricevuto il placebo, ma non sono state segnalate reazioni locali gravi. Il numero

di diverse reazioni locali sollecitate riportate da ciascun partecipante era simile nei due gruppi assegnati in modo casuale dopo il giorno 0, ma era significativamente più elevato dopo il giorno 21 nel gruppo del solo vaccino COVID-19 che aveva ricevuto il vaccino antinfluenzale al giorno 21.

Nel gruppo vaccino COVID-19/vaccino antinfluenzale concomitante sono stati 173 eventi avversi non sollecitati al giorno 0 112 partecipanti e 66 in 49 partecipanti al giorno 21, mentre nel gruppo vaccino COVID-19/placebo sono stati segnalati 155 eventi avversi non sollecitati in 99 partecipanti al giorno 0 e 84 in 57 partecipanti al giorno 21. I tassi di eventi avversi assistiti dal medico erano simili tra i gruppi dopo il giorno 0 (25 eventi avversi assistiti dal medico segnalati da 22 partecipanti gruppo vaccino COVID-19/vaccino influenzale e 27 eventi avversi assistiti dal medico segnalati da 20 partecipanti nel gruppo solo vaccino COVID-19) e dopo il giorno 21 (18 eventi avversi assistiti da cure mediche segnalati da 15 partecipanti gruppo vaccino COVID-19/vaccino influenzale al rispetto a 15 eventi avversi assistiti da cure mediche segnalati da 14 partecipanti nel gruppo solo vaccino COVID-19). Sette eventi avversi gravi sono stati segnalati da sette partecipanti, incluso uno considerato correlato alla vaccinazione. Un partecipante è stato ricoverato in ospedale con influenza e grave cefalea e disturbi visivi diagnosticati come emicrania 48 ore dopo la vaccinazione con ChAdOx1. Un evento avverso di particolare interesse - lievi lesioni simili a geloni - è stato segnalato a partire da 4 giorni dopo la vaccinazione con ChAdOx1 e placebo salino. Le lesioni si sono risolte entro 7 giorni senza sequele in corso e sono state riportate come aventi una possibile associazione con la vaccinazione.

Le unità medie geometriche delle Ig anti-spike, misurate 21 giorni dopo aver ricevuto ChAdOx1 o BNT162b2, erano simili tra coloro che avevano ricevuto la vaccinazione concomitante o la sola COVID-19 in tutte le coorti. I tassi di sieroconversione variavano dall'89% al 100% e dal 79% al 93% 21 giorni dopo BNT162b2 o ChAdOx1, rispettivamente, quando somministrati in concomitanza con il vaccino antinfluenzale o il solo vaccino COVID-19.

Non sono state osservate differenze significative nel rapporto della media geometrica di inibizione dell'anticorpo dell'emoagglutinina per qualsiasi ceppo influenzale 21 giorni dopo aver ricevuto il vaccino antinfluenzale con un vaccino COVID-19 rispetto alla somministrazione del solo vaccino antinfluenzale nel vaccino cellulare quadrivalente e nelle coorti di vaccini trivalenti adiuvati con MF59C o nella coorte che ha ricevuto ChAdOx1 più il vaccino influenzale quadrivalente ricombinante. Nella coorte BNT162b2 più vaccino influenzale quadrivalente ricombinante, i titoli medi geometrici di A/H1N1 e di entrambi i ceppi B erano più alti quando somministrati con BNT162b2 rispetto a quando il vaccino influenzale quadrivalente ricombinante è stato somministrato da solo ma erano simili per A/H3N2. I tassi di sieroconversione variavano dall'1% al 72%, tendendo ad essere inferiori nelle coorti di vaccini influenzali trivalenti adiuvati con MF59C rispetto a entrambe le coorti di vaccini influenzali quadrivalenti e inferiori per i ceppi B rispetto ai ceppi A.

Nove (1%) dei 670 partecipanti hanno riferito che non sarebbero più disposti a ricevere la vaccinazione concomitante in futuro, sei nel gruppo del solo vaccino COVID-19 e tre nel gruppo del vaccino concomitante COVID-19 e antinfluenzale. 11 (3%) su 356 partecipanti con occupazione hanno riferito tra 0,5 e 2 giorni lavorativi persi dopo la vaccinazione. Gli indici di accecamento Bang per valutare il successo del mascheramento erano 0,33 (95% CI 0,26-0,40) per il gruppo a cui erano stati somministrati in concomitanza vaccini COVID-19 e influenzali e 0,26 (0,19-0,33) nel gruppo dato i due vaccini separatamente.

Nello studio non sono stati evidenziati problemi di sicurezza in soggetti adulti dopo la concomitante somministrazione di BNT162b2 o ChAdOx1 e vaccini antinfluenzali inattivati a dose standard, compresi quelli con adiuvante MF59C. La vaccinazione concomitante con i vaccini COVID-19 e influenzali durante la prossima stagione di immunizzazione dovrebbe ridurre l'onere sui servizi sanitari per la consegna del vaccino, consentendo la somministrazione tempestiva del vaccino e la protezione da COVID-19 e dall'influenza per chi ne ha bisogno.

Riferimento bibliografico: Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, Carson-Stevens A, Clout M, Culliford L, Emmett SR, Garstang J, Gbadamoshi L, Hallis B, Harris RA, Hutton D, Jacobsen N, Joyce K, Kaminski R, Libri V, Middleditch A, McCullagh L, Moran E, Phillipson A, Price E, Ryan J, Thirard R, Todd R, Snape MD, Tucker D, Williams RL, Nguyen-Van-Tam JS, Finn A, Rogers CA; ComFluCOV Trial Group. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with

seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. Lancet. 2021 Nov 11:S0140-6736(21)02329-1

Conflitto di interesse: gli autori RL, CAR, AF, AM e MDS hanno dichiarato di avere conflitti di interesse

Parole chiave: vaccini COVID-19, vaccini antinfluenzali, sicurezza, immunogenicità

Supplementazione con probiotici e rischio cardiometabolico

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte, e quasi la metà di queste è associata ad una dieta non salutare, caratterizzata da alterazioni del microbiota intestinale.

Il microbiota intestinale è considerato infatti responsabile di una varietà di segnali in grado di comunicare con le cellule epiteliali e più in generale attraverso la circolazione sistemica con l'intero organismo, quindi il mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e delle tight junction tra gli enterociti risulta fondamentale per garantire un'omeostasi locale e sistemica. Basta pensare agli acidi grassi a corta catena (SCFAs), generati dal metabolismo dei prebiotici ad opera del microbiota e in grado di contribuire alla regolazione della pressione sistolica e dell'omeostasi glicemica e lipidica. D'altra parte è ormai noto che una dieta caratterizzata da grassi saturi e grani raffinati, tipica della Western diet, può provocare il rilascio di mediatori pro-infiammatori e la produzione di specie reattive dell'ossigeno. Sebbene ci siano indicazioni secondo le quali il consumo di probiotici sia associato a più alti livelli di HDL e riduzione dei trigliceridi (TGs) e di pressione arteriosa (PA), i risultati clinici appaiono spesso controversi; quindi gli autori di questo articolo hanno analizzato la letteratura pubblicata tra il 2014 e il 2020 in cui sono state valutate le correlazioni tra supplementazione con probiotici e miglioramento del profilo cardiometabolico e cardiovascolare.

Gli autori hanno analizzato le review e/o le metanalisi di studi clinici, escludendo i singoli trials, in cui era valutata l'efficacia di una supplementazione con uno o più probiotici su PA, profilo lipidico e/o glicemico, arrivando a selezionare 34 metanalisi di studi clinici.

Il parametro di PA risulta significativamente ridotto quando viene fornita una supplementazione con probiotici, in particolare con un ceppo di Lactobacillus. Sembrano più sensibili all'intervento nutrizionale i pazienti di età inferiore a 55-60 anni, trattati per un periodo uguale o superiore a 4-8 settimane. Tra quelle analizzate, una metanalisi evidenzia anche un'associazione con la dose di probiotico, che dovrebbe essere > di 1011 CFU.

Relativamente ai livelli di glicemia ed emoglobina glicata, emerge nel complesso un miglioramento di questo parametro in pazienti sotto i 55 anni e trattati per più di 8 settimane. Alcuni autori evidenziano anche un miglioramento dell'insulino-resistenza e dei livelli di insulina, soprattutto quando vengono utilizzati multi-strains di probiotici del ceppo Lactobacillus e Bifidobacterium.

Infine è documentata una riduzione dei valori di colesterolo (COL), TGs ed LDL nei soggetti più giovani (<50 anni) e trattati per almeno 8 settimane con multi-strains di probiotici; a questo proposito alcuni trials riportano l'assenza di efficacia quando usata la supplementazione con un solo batterio. Da notare che l'uso di probiotici formulati in capsule risulta generalmente più efficace dell'assunzione attraverso l'alimento (es. yogurt). Un altro parametro analizzato è stato il valore delle HDL, in quanto legato al rischio aterogenico. Anche negli studi in cui i livelli di COL non mostrano una riduzione significativa, i livelli di HDL crescono sia in seguito a trattamenti superiori che inferiori ad 8 settimane. Generalmente risultano più responsivi i soggetti con BMI>29 e che ricorrono a probiotici del ceppo Lactobacillus e/o Bifidobacterium.

In conclusione, sebbene nel panorama della letteratura internazionale ci siano alcuni studi che evidenziano l'assenza di efficacia, in generale la supplementazione con probiotici del ceppo Lactobacillus e Bifidobacterium risulta efficace nella regolazione dei parametri pressori e

cardiometabolici, e dunque si rivela un'opportunità interessante per il mantenimento dell'omeostasi cardiometabolica e cardiovascolare, soprattutto nei pazienti di età compresa tra 50 e 60 anni.

Infatti, i probiotici possono contribuire alla produzione di SCFAs che sono considerati metaboliti attivi nella formazione delle tight junction a livello degli enterociti e dunque nel mantenimento dell'integrità della barriera intestinale, ma anche nella regolazione della sintesi di COL, nell'adipogenesi e lipolisi, nel miglioramento della disfunzione endoteliale e nella espressione di mediatori infiammatori.

Parole chiave: ipertensione, dislipidemia, diabete, microbiota, Lactobacillus, Bifidobacterium.

Fonte: Salaria A., Mahdavi-Roshanab M., Kheirkhah J., Ghorbaniab Z. Probiotics supplementation and cardiometabolic risk factors: A new insight into recent advances, potential mechanisms, and clinical implications. *PharmaNutrition*, 2021, 16: 100261.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Efficacia di un sistema terapeutico digitale per la gestione dell'ipertensione essenziale: lo studio cardine HERB-DH1

A cura della Prof.ssa Cristina Luceri

L'ipertensione può avere un significativo impatto negativo sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. Il monitoraggio di alti valori pressori e il loro efficace controllo con interventi dietetici/variazioni dello stile di vita e farmaci antipertensivi, riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari. Nonostante la disponibilità di numerose opzioni terapeutiche per la gestione dell'ipertensione, il 30-85% dei pazienti non riesce a raggiungere l'obiettivo di una pressione arteriosa di 140/90 mmHg e il tasso di successo è ancora più basso se si considera il target pressorio di 130/80 mmHg, indicato dalle ultime linee guida statunitensi. Inoltre, il 17-20% degli adulti americani ipertesi presenta una malattia resistente cioè il mancato controllo pressorio nonostante trattamento con tre o più antipertensivi di diversa classe.

La cosiddetta terapia digitale, cioè l'uso di algoritmi o applicazioni software dedicati, può rappresentare un approccio complementare per ottimizzare il controllo dell'ipertensione. Esiste una miriade di app sviluppate con l'intento di aiutare a gestire l'ipertensione ma poche sono state realizzate in collaborazione con operatori sanitari o aziende produttrici di dispositivi medici e nessuna è stata sottoposta ad una rigorosa valutazione scientifica di efficacia clinica in pazienti con ipertensione.

Per i pazienti ipertesi naïve, le linee guida raccomandano 12 settimane di terapia non farmacologica, volte a modificare lo stile di vita, prima di iniziare il trattamento farmacologico antipertensivo. HERB è una app per smartphone interattiva, progettata per aiutare il paziente a modificare lo stile di vita, combinando interventi non farmacologici convalidati per il controllo della pressione arteriosa come il controllo del peso corporeo e l'esercizio fisico regolare, a raccomandazioni e strategie profilate sulle caratteristiche comportamentali del paziente.

HERB Digital Hypertension 1 (HERB DH1) è uno studio prospettico controllato dove pazienti con ipertensione sono stati randomizzati in un gruppo sottoposto a terapia digitale (sistema HERB e modifica dello stile di vita) e in un gruppo di controllo (solo modifica dello stile di vita). Come endpoint primario di efficacia è stata scelta la variazione media della pressione arteriosa nelle 24 ore, tra valore basale e quello dopo 12 settimane di terapia non farmacologica.

Lo studio ha coinvolto pazienti reclutati tra dicembre 2019 e giugno 2020, in 12 centri clinici, localizzati tutti in Giappone. I pazienti idonei avevano un'età compresa tra 20 e 64 anni, una diagnosi di ipertensione essenziale (140-179/90-109 mmHg), pressione media nelle 24 ore

≥ 130 mmHg e non risultavano in trattamento antipertensivo da almeno tre mesi. I pazienti allocati nel gruppo in terapia digitale hanno avuto il supporto interattivo del sistema HERB: hanno scaricato l'app HERB Mobile, attivato l'app e inserito i loro profili personali tra cui età, sesso e stile di vita, social background e modelli di comportamento. Nell'arco dello studio, l'app ha recuperato i dati relativi alle misurazioni pressorie dai dispositivi di monitoraggio domestico, trasferendoli in modo sicuro al server cloud, analizzandoli attraverso un algoritmo, per generare un programma personalizzato di modifiche dello stile di vita. I dati del paziente, comprese le misurazioni della pressione arteriosa, attività e progressi sul programma proposto, sono stati trasferiti agli operatori sanitari coinvolti nello studio, attraverso un software (HERB Console). I medici hanno potuto supportare i pazienti, promuovendo l'utilizzo quotidiano dell'app e fornendo formazione relativa alla gestione della pressione.

HERB Mobile prevede tre passaggi per favorire l'implementazione e l'aderenza alle modifiche dello stile di vita: una fase 1 rappresentata da un programma educativo interattivo che comprende lezioni e consulenza tramite una "infermiera virtuale", basato su dati biologici, psicologici e sociali dell'utente. La fase 2 prevede interventi supportati dall'app cioè istruzioni specifiche basate sulle conoscenze e tecniche acquisite nella fase 1 (diminuzione dell'assunzione di sale, controllo del peso corporeo, esercizio fisico, miglioramento delle condizioni del sonno, gestione dello stress, riduzione dell'assunzione di alcol). Infine la fase 3 prevede il self-planning e la valutazione, qui i partecipanti vengono incoraggiati a combinare più modifiche dello stile di vita per massimizzare i risultati. L'aggiunta della terapia antipertensiva è stata consentita dalla settimana 12 in poi, a discrezione dei medici e i pazienti sono stati ulteriormente divisi in sottogruppi in base all'uso di farmaci. Per valutare l'utilizzo e l'aderenza alle raccomandazioni dell'app, è stato determinato il tasso di coinvolgimento calcolato come numero di giorni in cui l'app è stata aperta spontaneamente e utilizzata e i punteggi acquisiti sui progressi per l'acquisizione della conoscenza (50%) e per l'esecuzione delle variazioni comportamentali guidate dall'app (50%). In totale sono stati arruolati 390 pazienti con ipertensione essenziale, randomizzati e assegnati al gruppo della terapia digitale (n=199) o al gruppo di controllo (n=191), con caratteristiche di base bilanciate. Il follow-up a dodici settimane è stato completato da gran parte dei pazienti, in entrambi i gruppi. Dalla 12esima settimana sono stati prescritti farmaci antipertensivi al 40,6% dei pazienti in terapia digitale e al 48,3% dei pazienti di controllo. Il follow-up finale a 24 settimane è stato completato da 191 pazienti nel gruppo in terapia digitale e da 175 pazienti di controllo.

La variazione della pressione sistolica (systolic blood pressure, SBP) media nelle 24 ore, dal valore basale a quello a 12 settimane, è risultata significativamente maggiore nel gruppo con terapia digitale rispetto al gruppo di controllo (-4,9 *versus* -2,5 mmHg, $P=0.024$). Rispetto ai controlli, i pazienti in terapia digitale hanno dimostrato, inoltre, riduzioni significativamente maggiori rispetto al basale, della SBP auto-monitorata al mattino (differenza tra i gruppi -4,3 mmHg, $P<0,001$) e alla sera (differenza tra i gruppi -3,3 mmHg, $P=0,013$) e della SBP ambulatoriale (differenza tra i gruppi -3,6 mmHg, $P=0,006$). Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa sono stati mantenuti al follow-up di 24 settimane, ma solo nel sottogruppo di pazienti in terapia digitale ai quali erano stati prescritti farmaci antipertensivi. Il BMI e il consumo di sale sono diminuiti in misura significativamente maggiore nel gruppo in terapia digitale rispetto al gruppo di controllo, sia a 12 che a 24 settimane. Nei pazienti in terapia digitale i tassi di coinvolgimento sono stati molto alti, del 98,1% a 12 settimane e del 96,2% a 24 settimane e anche la percentuale di pazienti che compilavano il diario digitale quotidiano è stata superiore all'80%, ad entrambi gli end-point. A 12 settimane, il 91% dei pazienti aveva concluso la fase 1 e alla fine dello studio più del 90% dei pazienti aveva completato tutte le raccomandazioni della fase 1 e 2. Quarantotto pazienti (24,0%) hanno riscontrato malfunzionamenti temporanei del sistema, 7 hanno avuto problemi con l'app, 4 non sono stati in grado di inserire i dati e 2 non sono stati in grado di avviare l'app.

Per quanto una recente meta-analisi abbia mostrato come il solo automonitoraggio della pressione arteriosa riduca i valori pressori nei pazienti con ipertensione, i risultati di questo studio suggeriscono che la combinazione di auto-monitoraggio e terapia digitale possa essere una strategia ancora più efficace per il raggiungimento del controllo pressorio.

Come sottolineato dagli autori, i risultati non possono essere generalizzati ad altri gruppi di pazienti rispetto a quelli arruolati nello studio, come i casi ad alto rischio per i quali 12 settimane senza terapia farmacologica non sarebbero appropriati. Questo vale anche per pazienti che per status socioeconomico e livello di istruzione, potrebbero non riuscire ad

utilizzare il supporto dell'app in modo ottimale. Infine, il periodo di 12 settimane senza terapia farmacologica potrebbe non essere sufficiente per valutare appieno gli effetti di abbassamento della pressione sanguigna dovuti all'intervento terapeutico digitale. L'attenuazione dell'effetto positivo dell'intervento digitale nel tempo è parzialmente confermato dall'assenza di differenze tra gruppi, nei partecipanti allo studio che non hanno iniziato farmaci antipertensivi dopo le 12 settimane.

I risultati di questo studio evidenziano gli effetti positivi della terapia digitale per guidare le modifiche dello stile di vita necessarie a ridurre la pressione arteriosa in pazienti ipertesi, non trattati farmacologicamente. Oltre alla significativa riduzione della pressione arteriosa media rispetto al gruppo di controllo senza supporto dell'app, questi pazienti hanno anche significativamente ridotto il consumo di sale e il loro BMI. Rimane da valutare la sostenibilità e l'adesione a lungo termine di questo tipo di intervento e i relativi effetti sui valori pressori a tempi maggiori.

Parole chiave: terapie digitali, ipertensione, stile di vita

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico:

Kario K, et al. Efficacy of a digital therapeutics system in the management of essential hypertension: the HERB-DH1 pivotal trial. *Eur Heart J.* 2021; 42(40):4111-4122. doi: 10.1093/eurheartj/ehab559.

Impatto del diabete sull'esito clinico con trattamento a base di palloncino rivestiti con farmaco rispetto a quello con stent a rilascio di farmaco. Lo studio BASKET-SMALL 2

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere

L'uso di stent coronarici a rilascio di farmaco (DES) per il trattamento di lesioni de novo in piccole arterie coronarie è associato ad un tasso più elevato di restenosi e di trombosi rispetto alle lesioni in vasi più grandi. I palloncini rivestiti di farmaco (DCB) sono un interessante trattamento alternativo per i pazienti con cardiopatia coronarica de novo. I DCB sono associati ad un'elevata efficacia antirestenotica, grazie all'allargamento tardivo del lume, inoltre, poiché non c'è un impianto vascolare permanente, il rischio relativo di trombosi tardiva o molto tardiva in seguito ad impianto di stent viene eliminato e la necessità di una doppia terapia antiplastrinica (DAPT) in pazienti senza sindromi coronariche acute può essere limitata a 4 settimane, riducendo quindi il rischio di sanguinamento. Recentemente, lo studio randomizzato BASKET-SMALL 2 (Basel Kosten Effektivitäts Trial-Drug-Coated Balloons versus Drug-eluting Stents in Small Vessel Interventions 2), effettuato in 758 pazienti, ha dimostrato simili livelli di efficacia e sicurezza dei DCB rispetto ai DES nel trattamento della malattia coronarica de novo dei piccoli vasi fino a 3 anni, con tassi simili di morte cardiaca, infarto miocardico non fatale (MI) e rivascolarizzazione dei vasi bersaglio (TVR). Inoltre, i tassi di trombosi vasale o emorragia sono stati numericamente inferiori con l'uso dei DCB rispetto ai DES. Nei pazienti con diabete mellito, si verifica un numero più elevato di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) rispetto ai pazienti non diabetici, così come il rischio di restenosi, MI e trombosi dello stent. Gli studi che hanno confrontato l'uso di DCB vs DES in pazienti diabetici con coronaropatia de novo sono a tutt'oggi limitati. Una recente meta-analisi, che ha incluso 378 pazienti diabetici con lesioni de novo ed un follow-up medio di 17 mesi, ha evidenziato che l'uso del DCB è stato associato a risultati simili per quanto riguarda i MACE e un tasso di rivascolarizzazione delle lesioni target (TLR) tendenzialmente inferiore rispetto al DES.

Scopo della presente analisi è stata la valutazione dell'impatto di diabete mellito sull'esito da trattamento con DCB rispetto a quello con DES in pazienti dello studio clinico sperimentale BASKET-SMALL 2 con lesioni de novo in piccole arterie coronarie e suddivisi in sottogruppi pre-specificati.

Il BASKET-SMALL 2 è uno studio randomizzato, in aperto, di non inferiorità volto a paragonare efficacia e sicurezza dei DCB rispetto ai DES in un periodo di follow up tra 12 mesi e 3 anni in 758 pazienti con lesioni *de novo* in vasi coronarici dal diametro inferiore ai 3 mm, in presenza o assenza di diabete mellito. Lo studio è stato eseguito in 14 centri distribuiti fra Svizzera, Austria e Germania dal 2012 al 2017. Sono stati pertanto arruolati pazienti con indicazione ad intervento coronarico percutaneo (PCI), con anatomia angiografica adatta in piccolo vaso coronarico con diametro 2-3 mm, con avvenuta predilatazione della lesione (assenza di dissezioni di grado superiore o diminuzione di flusso sanguigno), o stenosi residua >30%. Il diabete mellito è stato definito come storia clinica di malattia o terapia specifica. I criteri di esclusione, invece, hanno incluso un PCI concomitante per lesioni di diametro di 3 mm nella stessa arteria coronarica epicardica, PCI di restenosi in-stent, aspettativa di vita <12 mesi, gravidanza, arruolamento in un altro studio randomizzato, o incapacità di dare il consenso informato. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 per essere trattati con DCB (con palloncino SeQuent Please rivestito di paclitaxel della ditta B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germania) o con DES (stent Xience a rilascio di everolimus della ditta Abbott Vascular, Santa Clara, California; o stent Taxus Element a rilascio di paclitaxel della ditta Boston Scientific). Gli autori hanno selezionato DES di 81 mm di spessore, e DCB di 2-3 mm più lunghi rispetto al palloncino di pre-dilatazione per evitare disadattamento geografico, che sono stati gonfiati alla pressione nominale per almeno 30 secondi, come raccomandato nelle linee guida. In caso di dissezioni limitanti il flusso dopo il trattamento con DCB, nonostante un risultato accettabile dopo la preparazione della lesione, è stato eseguito l'impianto dello stent. Dopo PCI, è stata somministrata una DAPT che è stata prolungata nei pazienti stabili per 4 settimane per il DCB o 6 mesi per il DES e per 12 mesi nei pazienti con sindromi coronariche acute. Il follow-up è stato eseguito dopo 12, 24 e 36 mesi con questionari clinici strutturati o con intervista telefonica per valutare gli eventi clinici. I pazienti sono stati seguiti per una media di 3 anni. Come *endpoint* primario è stato scelto con il MACE, ossia l'insieme di eventi quali morte cardiaca, MI non fatale e TVR. La morte cardiaca è stata definita come qualsiasi morte anche senza una chiara ragione cardiaca, mentre il MI è stato definito secondo le attuali linee guida. L'*endpoint* secondario ha incluso i singoli componenti dell'*endpoint* primario secondo la definizione dell'*Academic Research Consortium*.

Il 33% (n=252) dei 758 pazienti arruolati sono risultati affetti da diabete mellito, significativamente più anziani e con fattori di rischio cardiovascolare e disfunzione renale più elevati rispetto al resto dei pazienti. Nei soggetti diabetici, la morte cardiaca è stata significativamente più frequente entro 12 mesi con DCB rispetto a DES, mentre i risultati non sono risultati statisticamente diversi dopo 2 anni (DES vs DCB: 4,1% vs 7,8%; p=0,10) e 3 anni (DES vs DCB: 5,9% vs 8,8%; p=0,16). Al contrario, la TVR si è verificata più frequentemente nei pazienti diabetici trattati con DES rispetto ai soggetti trattati con DCB dopo 2 anni di follow-up (DES vs DCB 13,1% vs 5,6%; p=0,037) e 3 anni di follow-up (DES vs DCB: 15,0% vs 9,1%; p = 0,036). I tassi di MACE, MI non fatale e TVR sono stati maggiori nei pazienti con diabete mellito trattati con DES. L'analisi di regressione di Cox stratificata per centro clinico e aggiustata per lo stato diabetico con interazione di trattamento ha evidenziato che l'interazione tra stato diabetico e trattamento randomizzato (DCB o DES) era significativa per quanto riguarda la TVR per tutti i punti temporali di follow-up. Inoltre, gli autori hanno eseguito ulteriori analisi confrontando la DCB con lo stent a rilascio di paclitaxel (PES) e lo stent a rilascio di everolimus (EES) senza riscontrare caratteristiche molto diverse, se non per la disfunzione renale più bassa nel gruppo PES. L'analisi di Kaplan-Meier per tassi di eventi a 1, 2 e 3 anni in pazienti senza diabete mellito hanno dimostrato risultati simili tranne per MACE a 2 anni e TVR a 2 e 3 anni che si sono rivelati significativamente più bassi con EES. Le stesse stime nei soggetti con diabete mellito hanno rivelato tassi di eventi simili tranne che per TVR a 2 anni e MI non fatale a 2 anni, essendo significativamente più alto con PES. Sono state riscontrate infine interazioni significative per EES e stato diabetico per MACE a 2 anni e TVR a 1, 2, e 3 anni.

In questa analisi di sottogruppi pre-specificati nello studio randomizzato BASKET-SMALL 2, gli autori hanno dimostrato che: i) il rischio di MACE, morte, MI non fatale e TVR è significativamente più alto nei pazienti con diabete mellito rispetto ai soggetti non diabetici fino a 3 anni di follow-up; ii) in tutti gli individui arruolati i tassi di MACE, morte e MI non

fatale sono risultati paragonabili per DCB e DES; iii) il tasso di TVR nei pazienti diabetici è apparso significativamente più basso con DCB rispetto a DES fino a 3 anni di follow-up mentre i tassi di MACE, MI non fatali o TVR sono risultati numericamente più alti nei soggetti diabetici trattati con DES. Tuttavia, il numero di individui nella popolazione diabetica, anche se il più numeroso rispetto a precedenti studi randomizzati, è limitato e non conferisce un potere sufficiente per trarre conclusioni definitive per quanto concerne gli endpoint clinici. In conclusione, questo studio ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza dei DCB in pazienti diabetici con lesioni de novo di piccoli vasi coronarici fino a 3 anni rispetto all'impianto di DES.

Parole chiave: diabete mellito; palloncino rivestito con farmaco; stent a rilascio di farmaco.

Conflitto d'interesse: alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti da industrie farmaceutiche e di dispositivi medici.

Riferimento bibliografico: Wöhrle, J. et al. Impact of diabetes on outcome with drug-coated balloons versus drug-eluting stents. The BASKET-SMALL 2 Trial. J Am Coll Cardiol Intv 2021;14:1789-1798.

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 Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) 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](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.