



FarmaNews n.1

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

GENNAIO-FEBBRAIO 2023

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **ZOLGENSMA: casi fatali di insufficienza epatica acuta**

(Pagina 5)

- **ADAKVEO (crizanlizumab): studio di fase III (CSEG101A2301) non mostra alcuna superiorità di crizanlizumab rispetto al placebo.**

(Pagina 6)

- **LEVOTIRSOL (LEVOTIROXINA SODICA): modifica temporanea del periodo di validità**

(Pagina 7)

- **INIBITORI JAK: EMA conferma le raccomandazioni misure per minimizzare il rischio di gravi effetti collaterali con farmaci inibitori della Janus chinasi usati per disturbi infiammatori cronici**

(Pagina 8-9)



NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA e Comunicazioni EMA

- **LEVOTIRSOL (LEVOTIROXINA SODICA):** modifica temporanea del periodo di validità
(Pagina 13-14)
- **INIBITORI JAK:** EMA conferma le raccomandazioni misure per minimizzare il rischio di gravi effetti collaterali con farmaci inibitori della Janus chinasi usati per disturbi infiammatori cronici
(Pagina 15-16)



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

LEVOTIROXINA: interazioni con il cibo e i supplementi dietetici.

Una revisione sistematica

<https://www.mdpi.com/1424-8247/14/3/206>

Effetti della L-Arginina e supplementazioni di vitamina C sulla performance fisica, funzione endoteliale e astenia persistente in adulti con Long Covid

Uno studio controllato randomizzato

<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/23/4984>

16.02.2023_Zolgensma: casi fatali di insufficienza epatica acuta

Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) è indicato per il trattamento della atrofia muscolare spinale (SMA). L'esposizione cumulativa globale ad oggi è approssimativamente di 3000 pazienti.

Sono stati segnalati casi fatali di insufficienza epatica acuta in pazienti trattati con onasemnogene abeparvovec.

- La funzione epatica deve essere monitorata prima del trattamento e regolarmente per almeno 3 mesi dopo l'infusione.
- Valutare tempestivamente i pazienti con peggioramento dei test di funzionalità epatica e/o segni o sintomi di malattia acuta.
- Se i pazienti non rispondono adeguatamente ai corticosteroidi, consultare un gastroenterologo o un epatologo pediatrici e prendere in considerazione un aggiustamento del regime di corticosteroidi.
- I corticosteroidi non devono essere ridotti fino a quando i valori dei test di funzionalità epatica non rientrano nella norma (esame clinico normale, bilirubina totale e livelli di ALT e AST inferiori a $2 \times$ ULN).
- Informare le persone che si prendono cura del paziente del grave rischio di danno epatico e della necessità di un monitoraggio periodico della funzionalità epatica.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-1>

14.02.2023_ADAKVEO (crizanlizumab): studio di fase III (CSEG101A2301) non mostra alcuna superiorità di crizanlizumab rispetto al placebo.

I risultati preliminari dello studio di fase III CSEG101A2301 (STAND) non hanno mostrato differenze tra crizanlizumab e placebo nei tassi annualizzati di crisi vaso-occlusive che hanno portato a una visita medica nel primo anno successivo alla randomizzazione.

I risultati preliminari non suggeriscono nuovi problemi di sicurezza con crizanlizumab. Tuttavia, sono stati segnalati tassi più elevati di eventi avversi di grado ≥ 3 correlati al trattamento con crizanlizumab rispetto al placebo.

Un'ulteriore valutazione dei dati dello studio CSEG101A2301 e del loro potenziale impatto sul rapporto beneficio/rischio di crizanlizumab è attualmente in corso da parte dell'EMA. Le conclusioni finali e le raccomandazioni saranno comunicate non appena la valutazione sarà completata.

Mentre questa valutazione è in corso, i medici devono valutare il beneficio e i rischi individuali di ogni paziente nel prendere decisioni terapeutiche riguardanti l'uso di crizanlizumab.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-adakveo-crizanlizumab->

08.02.2023_Levotirsol (levotiroxina sodica): modifica temporanea del periodo di validità

La modifica temporanea del periodo di validità del medicinale Levotirsol, in tutti i dosaggi, si è resa necessaria a causa di una anomalia riscontrata nella degradazione del principio attivo che avviene più rapidamente in presenza del nuovo glicerolo vegetale utilizzato come eccipiente nel processo produttivo.

A tal proposito per garantire la sicurezza del paziente è stato stabilito di limitare l'assunzione del prodotto nel tempo massimo di 5 mesi dalla produzione. Ai medici è raccomandato di prescrivere una sola confezione.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/levotirsol-levotiroxina-sodica-modifica-temporanea-del-periodo-di-validit%C3%A0>



27.01.2023_INIBITORI JAK: EMA conferma le raccomandazioni per minimizzare il rischio di gravi effetti collaterali con farmaci inibitori della Janus chinasi usati per disturbi infiammatori cronici

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha approvato le misure raccomandate dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) per minimizzare il rischio di gravi effetti collaterali associati agli inibitori della Janus chinasi (JAK) usati per trattare diversi disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata).

Gli effetti collaterali associati includono condizioni cardiovascolari, coaguli di sangue, cancro e infezioni gravi.

L'EMA raccomanda:

- **di usare questi medicinali solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate per persone di età pari o superiore a 65 anni, persone ad aumentato rischio di gravi problemi cardiovascolari (come infarto o ictus), fumatori o chi lo è stato per molto tempo in passato e persone ad aumentato rischio di cancro;**
- **di usare con cautela gli inibitori JAK nei pazienti con fattori di rischio per la formazione di coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde (tromboembolia venosa, TEV) diversi da quelli sopra elencati. Inoltre, le dosi devono essere ridotte in alcuni gruppi di pazienti che possono essere a rischio di TEV, cancro o gravi problemi cardiovascolari.**



Le raccomandazioni fanno seguito a una revisione dei dati disponibili, inclusi i risultati finali di uno studio clinico sull'inibitore JAK Xeljanz (tofacitinib) e i risultati preliminari di uno studio osservazionale che ha coinvolto Olumiant. La revisione ha incluso anche il parere di un gruppo di esperti reumatologi, dermatologi, gastroenterologi e rappresentanti dei pazienti

La revisione ha confermato che Xeljanz aumenta il rischio di gravi problemi cardiovascolari, cancro, TEV, infezioni gravi e morte per qualsiasi causa rispetto ai medicinali appartenenti alla classe degli inibitori del TNF-alfa. L'EMA ha ora concluso che questi risultati sulla sicurezza si applicano a tutti gli usi approvati degli inibitori JAK nei disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata).

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/l-ema-conferma-le-misure-per-ridurre-al-minimo-il-rischio-di-gravi-effetti-collaterali-con-gli-inibitori-della-janus-chinasi-per-i-disturbi-infiammatori-cronici-1>



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements—A Systematic Review

*A. Wiesner , D. Gajewska and P. Pa'ško.
Pharmaceuticals 2021, 14, 206.
<https://doi.org/10.3390/ph14030206>*

Traduzione a cura di Ilenia De Carlo



Review

Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements—A Systematic Review

Agnieszka Wiesner ¹, Danuta Gajewska ² and Pawel Paško ^{1,*}

La levotiroxina (L-tiroxina, L-T4), farmaco di scelta per il trattamento dell'ipotiroidismo primario che generalmente consegue a tiroidite di Hashimoto, tiroidectomia o carenza di iodio, risulta essere nel 2020 il terzo farmaco più prescritto negli USA. La sua efficacia e sicurezza potrebbe essere inficiata da interazioni con il cibo e altri farmaci, tuttavia questo rischio è ampiamente sottovalutato sia dai pazienti sia dai professionisti sanitari.

Una *survey* su 925 pazienti affetti da ipotiroidismo finalizzata a individuare i fattori che possono influenzare la terapia con L-T4, ha evidenziato che il 51.8% utilizzava supplementi dietetici noti per il rischio di interazione con L-T4, in particolare il calcio (47.5%) e il ferro (11.9%), mentre il 68% riportava un'assunzione frequente di cibi e bevande ricchi in fibre (come fiocchi di crusca o cimette di broccoli), in iodio (alghe secche, mirtili, yogurt bianco e merluzzo) o soya. Lo studio ha, inoltre, rilevato che il 20% dei soggetti arruolati assumeva il farmaco durante i pasti (colazione, pranzo o cena) e il 21,5% lo assumeva in un lasso di tempo inferiore a 30 minuti prima di un pasto. Contestualmente, il 13% (124 pazienti) ha sperimentato difficoltà nel controllo dei sintomi da ipotiroidismo che, secondo gli autori dello studio, potrebbe essere spiegato, almeno in parte, dall'interazione tra L-T4 e i cibi, bevande, supplementi dietetici assunti. Lo studio ha evidenziato la insufficiente conoscenza da parte dei pazienti sulle corrette modalità di somministrazione di L-T4.

Il sondaggio telefonico è stato completato da 45 pazienti. Su 21 partecipanti, l'80% ha ingerito integratori di calcio entro 4 ore prima o dopo l'assunzione di L-T4, mentre il 67% entro 1 ora. Cinque pazienti hanno riportato l'ingestione di supplementi di ferro o magnesio entro 1 ora dall'assunzione del farmaco.



La revisione sistematica è stata condotta per indagare i potenziali effetti dell'assunzione di cibi, bevande e supplementi, così come i regimi posologici, sulla farmacocinetica e farmacodinamica di L-T4 e per identificare le interazioni più probabili, anche con l'obiettivo di migliorare la *compliance* del paziente. Sono stati inclusi in totale 63 studi.

Aspetti farmacocinetici

La levotiroxina viene assorbita nel piccolo intestino, a livello del digiuno e dell'ileo, e in piccola parte anche nello stomaco. Nei pazienti con sindrome dell'intestino corto l'assorbimento del farmaco può essere ridotto a causa dell'aumentato passaggio intestinale.

I parametri farmacocinetici differiscono tra soggetti eutiroidei e ipotiroidei. Nei pazienti con ipotiroidismo il tempo di raggiungimento della C_{max} è ritardato di 2-3 ore, il volume di distribuzione si riduce da 14,7 a 11,6 L e la biodisponibilità può essere maggiore del comune 60-80%. Diverse sono le condizioni che possono portare a malassorbimento quali patologie gastriche (es. celiachia), infezione da *H. pylori*, intolleranza al lattosio, patologie infiammatorie dell'intestino, presenza di parassiti (es. *G. lamblia*), etc.

Alterazioni dell'assorbimento si verificano anche per incremento del pH gastrico. Diversi studi hanno confermato che pazienti con ridotta secrezione acida gastrica, sia conseguente a patologie gastriche sia all'utilizzo di inibitori di pompa protonica, richiedono dosi più elevate di L-T4 per ottenere i livelli desiderati di TSH. L'interazione è clinicamente significativa lì dove l'uso dei PPI è cronico. Pantoprazolo ed esomeprazolo non sembrano alterare il profilo farmacocinetico, tuttavia non ci sono prove sufficienti di sicurezza.

Oltre che in compresse (NdR: Eutirox in Italia) la L-T4 è disponibile in altre formulazioni quali capsule molli (NdR: Tiche in Italia), soluzione orale (NdR: Levotirsol; Tirosint in Italia) e soluzione iniettabile intramuscolare (NdR: L-Thyroxin in Italia, uso ospedaliero).



Gli autori della revisione riportano che la formulazione orale liquida ha un assorbimento più veloce rispetto alla formulazione solida (cpr) e meno dipendente dal pH gastrico e dalle condizioni che causano malassorbimento. Inoltre, le formulazioni liquide abbasserebbero più efficacemente i livelli di TSH rispetto alla medesima dose di una formulazione solida, sia nei pazienti con problemi di malassorbimento sia in quelli che non presentano tale problematica.

Alcuni studi evidenzerebbero una maggiore efficacia del trattamento a seguito dello switch da formulazione solida a soluzione orale nei soggetti in terapia con PPI e nei soggetti in terapia con altri farmaci interferenti; e un miglioramento dei livelli di TSH con l'uso delle capsule morbide di gel nei soggetti con patologie gastriche (infezione da *H. pylori*, gastrite cronica, etc) e senza prove di malassorbimento.

Tuttavia, un'altra revisione pubblicata sulla rivista *Thyroid* a novembre 2021 titolava "New Formulations of Levothyroxine in the Treatment of Hypothyroidism: Trick or Treat?" (Nuove formulazioni di levotiroxina nel trattamento dell'ipotiroidismo: dolcetto o scherzetto?).

Nelle loro conclusioni, pur considerando che teoricamente le formulazioni liquide e quelle in gel potrebbero avere una migliore performance in termini di biodisponibilità nei pazienti che assumono farmaci interferenti o che sono affetti da importanti patologie gastrointestinali, gli autori evidenziano che sono molte le domande che ancora non trovano risposte, ad esempio se esistano altri siti gastrointestinali di assorbimento oltre a duodeno-digiuno-ileo (ad esempio a livello rettale o sublinguale); se le statine interferiscano con l'assorbimento per la condivisione del trasportatore OATP2b1 o del CYP3A4; se gli agenti procinetici interferiscano con l'assorbimento e perché la chelazione non influenzi l'assorbimento delle formulazioni liquide e delle capsule molli; perché le fibre, i prodotti della soia, la nutrizione enterale e il caffè espresso interferiscano con l'assorbimento delle formulazioni solide, ma non con quelle liquide; se la quota di assorbimento nei soggetti sani (70-80%) sia applicabile alle formulazioni liquide e alle capsule molli; se il problema della dissoluzione-assorbimento potrebbe essere superato semplicemente aumentando la dose giornaliera di LT4 in formulazione solida; se i singoli eccipienti possano interferire con l'assorbimento;



se la formulazione solida possa essere assunta contemporaneamente ad altri farmaci che richiedono l'assunzione a stomaco vuoto; se possano esserci potenziali differenze nei profili di sicurezza delle diverse formulazioni farmaceutiche; con quale meccanismo gli integratori alimentari interferiscano con l'assorbimento; se le formulazioni liquide e in capsule molli possano ovviare alla necessità di assumere LT4 a stomaco vuoto; se la soddisfazione del paziente, la frequenza degli aggiustamenti della dose, il monitoraggio biochimico e il rapporto costo-efficacia complessivo differiscano tra le diverse formulazioni.

Sono, quindi, necessari ulteriori e robusti studi con potenza sufficiente per rispondere a queste domande e fornire linee guida basate sull'evidenza.

Per quanto concerne le modalità di somministrazione, a causa della variabilità circadiana dei livelli di TSH, la raccomandazione è di assumere le preparazioni di LT4 al risveglio. Tuttavia, recenti studi hanno evidenziato che l'assunzione nelle ore serali è altrettanto efficace. In uno studio randomizzato condotto su 84 pazienti, Skelin e coll. hanno confrontato tre differenti regimi di somministrazione: 30 minuti prima della colazione, 1 ora prima del pranzo e, prima di coricarsi, più di due ore dopo la cena. I livelli di TSH, T4 libero e T3 libero sono stati monitorati per ciascun regime di somministrazione, all'inizio e dopo 8 settimane. I risultati sono stati paragonabili al basale in tutti e 3 i gruppi, portando alla conclusione che i differenti regimi di somministrazione erano egualmente efficaci. Risultati simili sono stati ottenuti in molti altri studi. La diminuzione dei movimenti intestinali notturni e il conseguente aumento dell'assorbimento intestinale di L-T4 può essere una possibile spiegazione di queste osservazioni.

Una recente meta-analisi ha confermato che l'ingestione di L-T4 al momento di andare a letto è efficace quanto quella prima di colazione. Una somministrazione serale può ridurre il rischio di interazioni farmaco-cibo e migliorare la compliance del paziente al trattamento.

L-T4 viene assorbito dalla compressa entro 20-30 minuti dall'ingestione; il processo di assorbimento si completa in circa 3 h. In presenza di cibo, il Tmax è ritardato e il picco dell'assorbimento di L-T4 diminuisce, analogamente alla biodisponibilità del farmaco, dal 15 al 40%, a seconda dello studio.



L'ingestione concomitante di L-T4 con il cibo influisce non solo sulla farmacocinetica del farmaco, ma anche sull'efficacia del trattamento (misurata dalle variazioni dei livelli di TSH, T3 libero e T4 libero), pertanto è raccomandato di posticipare il cibo di almeno 30-60 minuti dopo l'ingestione della compressa di L-T4.

Perez e coll. hanno condotto uno studio randomizzato su 42 pazienti ipotiroidei, per confrontare la somministrazione di L-T4 (in una dose giornaliera di $98,3 \pm 35,2 \mu\text{g}$) a digiuno e con la colazione.

I pazienti hanno consumato principalmente: caffè (88,1%), zucchero bianco (81,0%), latte intero (71,4%), pane (69,0%), margarina (59,5%), formaggio (23,8%), biscotti salati (16,7%), latte scremato (11,9%), pane integrale (9,5%) e frutta (9,5%).

Una colazione standard forniva circa 162-381 kcal e consisteva del 57,5% di carboidrati, 28,4% di grassi, 14,1% di proteine e $254,1 \pm 62,6$ mg di calcio. Il consumo di fibre era insignificante.

I livelli di TSH erano misurati all'inizio dello studio e il 45°, 90°, 135° e 180° giorno. La co-somministrazione di L-T4 con la colazione ha prodotto livelli di TSH significativamente più alti ($2,89 \pm 2,82$ vs. $1,9 \pm 1,76$ mU/L).

Tuttavia, gli autori dello studio hanno concluso che l'assunzione di compresse di L-T4 con il cibo può essere un'alternativa sicura e ben tollerata per i pazienti non aderenti, anche se richiede un monitoraggio più frequente dei livelli di TSH. Al contrario, pazienti in cui anche piccole variazioni del livello di TSH sono pericolose (es. donne incinte, pazienti con malattie cardiache, o cancro alla tiroide) dovrebbero evitare di assumere L-T4 durante i pasti.

Per affrontare i sintomi dell'ipotiroidismo, come sovrappeso, obesità o costipazione i pazienti spesso introducono una dieta arricchita di fibre o assumono integratori di fibre alimentari, senza consultare il proprio medico. Il tipo di dieta può, tuttavia, influenzare in modo significativo la biodisponibilità di L-T4.

A causa dell'adsorbimento aspecifico di L-T4 alle fibre, può verificarsi malassorbimento del farmaco. Inoltre, i prodotti che contengono fibre alimentari insolubili intensificano i movimenti intestinali e, di conseguenza, l'assorbimento intestinale di L-T4 potrebbe essere alterato.

Lie e colleghi hanno descritto i casi di 13 pazienti ipotiroidei in cui l'ingestione di prodotti arricchiti di fibre (es. pane integrale, crusca, muesli, psillio) ha portato a una diminuzione significativa dell'efficacia delle compresse di L-T4 (nell'intervallo di dosaggio 50-470 $\mu\text{g}/\text{die}$).

Gli autori dello studio suggeriscono di monitorare i livelli di TSH nei pazienti che seguono modifiche della dieta e di aumentare la dose di L-T4 quando necessario.



I risultati di uno studio condotto su 8 volontari per valutare l'influenza dello psillio sull'assorbimento di LT4 ha evidenziato un decremento del 9% con l'ingestione contemporanea, portando Chiu e coll. a concludere che l'interazione è clinicamente insignificante e che la fibra di psillio non sembra alterare la biodisponibilità delle compresse di L-T4.

Relativamente ai prodotti a base di soia diversi studi hanno suggerito un'influenza negativa sull'efficacia del trattamento. Tuttavia, una recente revisione sistematica ha concluso che l'integrazione di soia non ha avuto effetto sugli ormoni tiroidei (T3 e T4), sebbene provochi un leggero aumento dei livelli di TSH (con significato clinico sconosciuto).

I risultati di uno studio controllato randomizzato su 12 donne in post-menopausa con ipotiroidismo, ha portato gli autori a concludere per l'assenza di cambiamenti significativi nella farmacocinetica L-T4 quando somministrata con isoflavoni di soia.

Per quanto riguarda l'influenza dell'assunzione di latte, la revisione ha individuato un solo studio con risultati non conclusivi.

Mentre, per quanto concerne la possibilità di interazione con il caffè sono disponibili diversi studi su pazienti con ipotiroidismo che hanno rilevato una riduzione dell'efficacia e della sicurezza del trattamento.

Il meccanismo proposto per questa interazione è il sequestro di L-T4 da parte del caffè e, di conseguenza, un alterato assorbimento intestinale del farmaco. Per impedire l'interazione è stato suggerito di attendere 1 ora dall'assunzione del caffè prima di assumere il farmaco.

Recentemente è stata anche riportata l'interazione con il caffè americano. Wegrzyn ha descritto il caso di una donna di 52 anni che ha sviluppato segni clinici di ipotiroidismo dopo aver assunto al mattino 175 µg di L-T4 in compresse, con una tazza di caffè americano. Al paziente è stato consigliato di posticipare il consumo di caffè di 1 ora dopo l'assunzione di L-T4. I suoi livelli di TSH si sono normalizzati in 6 settimane (da 8,27 a 0,24 mU/L).



Diverse categorie di trasportatori contribuiscono a trasportare L-T4 dall'intestino tenue al flusso sanguigno, tra cui la famiglia dei polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP, come OATP1A2, OATP1B1, OATP1C1, ecc.), la famiglia dei trasportatori di monocarbossilati (MCT) o trasportatori NTCP (polipeptide co-trasportatore sodio-taurocolato).

I succhi, in particolare quello di pompelmo, arancia e succo di mela, possono bloccare questi trasportatori.

I risultati di uno studio randomizzato hanno fatto concludere agli autori che la rilevanza dell'interazione succo di pompelmo-L-T4 sembra essere piccola. Tuttavia, la mancanza di interazione significativa osservata in tale studio potrebbe essere dovuta alla sperimentazione su soli soggetti sani. Mayer e coll. hanno rilevato che gli ormoni tiroidei sovraregolano l'espressione di OATP2B1, quindi l'ipotiroidismo può influenzare l'interazione succo-L-T4.

Poiché al momento i dati sono limitati e discordanti, i pazienti trattati con L-T4 non dovrebbero essere scoraggiati dal consumo razionale di succhi di frutta.

Un'ulteriore interazione è stata verificata con l'assunzione di papaya. Nel case report di Deiana e coll. si descrive il caso di una donna di 37 anni tiroidectomizzata ed eutiroidea con dosi di L-T4 di 1.6 µg/kg con livelli di TSH da 1.2 a 1.9 mU/L. A seguito dell'assunzione quotidiana di 4-5 frutti di papaya per due settimane i suoi livelli di TSH erano incrementati a 25 mU/L. Dopo 45 giorni dalla sospensione dell'assunzione di papaya i livelli di TSH sono tornati nel range di normalità. Gli autori hanno discusso i possibili meccanismi di interazione individuando l'aumento del pH gastrico come causa del ridotto assorbimento di L-T4, la papaina infatti riduce la secrezione acida fino a 48h; un'ulteriore riduzione dell'assorbimento può essere dovuta ad altre sostanze contenute nel frutto tra cui saponine, flavonoidi, terpenoidi, alcaloidi con effetto citoprotettivo e antiulcera. Inoltre, le fibre presenti nel frutto potrebbero interferire con l'assorbimento intestinale.

L'interazione con le formulazioni a base di calcio (carbonato, acetato, citrato) è ben documentata e il meccanismo proposto è quello dell'adsorbimento aspecifico e della formazione di complessi insolubili nell'intestino. I supplementi di calcio sono frequentemente utilizzati, specialmente dalle donne in postmenopausa, per prevenire l'osteoporosi indotta da L-T4. Nello studio di Morini e coll. su una coorte di 50 donne in postmenopausa che ha confermato il malassorbimento di LT4 con la co-somministrazione di supplementi contenenti da 600 a 1000 mg di Ca/die, è stato anche osservato un incremento della pressione arteriosa, della colesterolemia e della glicemia a digiuno. Di questo possibile rischio sembrano non molto consapevoli gli assuntori di L-T4. Infatti, da una survey condotta da Mazokopakis e coll. è risultato che solo l'8.4% degli intervistati assumeva calcio carbonato aspettando almeno 4 ore dall'assunzione di LT4.



Similmente al calcio, anche con il ferro si riscontrano alterazioni dei livelli di TSH. Infatti, i gruppi funzionali presenti in L-T4 (fenolico, carbossilico e amminico) facilitano la formazione di complessi insolubili o scarsamente solubili con sali ferrosi che interferiscono con l'assorbimento del farmaco.

Diversi case report hanno documentato l'interazione con gli antiacidi contenenti alluminio.

Sebbene l'efficacia e la sicurezza dell'integrazione di cromo picolinato in persone in sovrappeso e obese siano controverse, i pazienti con malattie della tiroide possono utilizzare integratori di cromo per controllare il peso corporeo. Non sono disponibili dati robusti per poter fornire raccomandazioni sull'assunzione di cromo e L-T4, tuttavia, a seguito di interazioni L-T4 con altri metalli di- e trivalenti, i pazienti devono essere avvisati di ritardare l'uso dei preparati a base di cromo a 2-4 ore dopo l'ingestione di L-T4.

L'aumento del pH nello stomaco influisce sull'assorbimento di L-T4, quindi è stato studiato se la vitamina C, un agente noto per abbassare il pH gastrico, potrebbe migliorare l'assorbimento di L-T4 e i dati, sebbene limitati, sembrano promettenti. Jubiz e coll. hanno condotto uno studio su 31 pazienti con ipotiroidismo e gastrite.

I partecipanti hanno ingerito compresse di L-T4, in una dose giornaliera media di 100 µg, con 120 ml di acqua contenente o meno 500 mg di vitamina C. I ricercatori hanno misurato i livelli sierici di T4 libero e TSH alla fine dei 2, 4 e 6 mesi. Il livello di TSH è diminuito significativamente in tutti i pazienti (in media del 69,2%) e si è normalizzato nel 54,8% di essi (11,1 mU/L nel gruppo di controllo contro 4,2 mU/L nel gruppo con vitamina C). I livelli liberi di T3 e T4 sono aumentati significativamente in quasi tutti i pazienti. I risultati sono coerenti con quelli ottenuti da Antunez e coll.

Infine, per quanto concerne la possibilità di interazione con la nutrizione enterale, i risultati dei diversi studi non sono coerenti.

In sintesi, i risultati degli studi affidabili (RCT e meta-analisi) hanno dimostrato che l'ingestione di L-T4 al mattino e prima di coricarsi sono ugualmente efficaci. C'è una forte evidenza (da RCT) a sostegno della conclusione che le compresse di L-T4 devono essere assunte 60 minuti prima di un pasto; mentre le formulazioni orali liquide e le capsule in gel morbido possono essere ingerite con il cibo se ciò può migliorare l'aderenza del paziente al trattamento. Le prove sull'interazione tra L-T4 e caffè, prodotti a base di soia, integratori di fibre, calcio o ferro e nutrizione enterale sono ancora limitate e il significato clinico di tali interazioni deve essere ulteriormente investigato in studi con ampie popolazioni e ben disegnati.

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Effects of L-Arginine Plus Vitamin C Supplementation on
Physical Performance, Endothelial Function, and Persistent
Fatigue in Adults with Long COVID: A Single-Blind
Randomized Controlled Trial

M. Tosato, F. Landi.
Nutrients 2022, 14, 4984.
<https://doi.org/10.3390/nu14234984>

Traduzione a cura di Ilenia De Carlo



Tosato, Landi e coll, hanno condotto uno studio randomizzato in singolo cieco, controllato con placebo in adulti ambulatoriali di età compresa tra 20 e 60 anni con affaticamento persistente dopo malattia COVID-19.

I partecipanti sono stati randomizzati 1:1 per ricevere due volte al giorno per via orale o una combinazione di 1,66 g di L-arginina più 500 mg di vitamina C liposomiale o un placebo per 28 giorni.

L'esito primario era la distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti. La distanza percorsa in 6 minuti è una misura utile della capacità di esercizio dopo COVID-19, poiché correla con la gravità della malattia acuta e con la compromissione della funzione/struttura polmonare nella fase post-acuta.

Gli esiti secondari erano la forza della presa della mano, la dilatazione flusso-mediata e persistenza dell'affaticamento. La forza della presa è un valido indicatore di salute generale e un potente predittore di disabilità, morbilità e mortalità in tutte le fasi della vita. Durante una fase acuta di COVID-19, la scarsa forza di presa delle mani è stata associata a un aumentato rischio di ospedalizzazione e scarsa prognosi. Negli adulti sopravvissuti a COVID-19 grave, la forza di presa dopo sei mesi dalla dimissione ospedaliera era significativamente inferiore rispetto ai controlli sani. Inoltre, in una coorte di 541 individui guariti da COVID-19, bassi valori di forza della presa della mano erano associati a un maggior numero di sintomi persistenti, compresi affaticamento e dispnea.

La dilatazione flusso-mediata è una misura non invasiva della funzione endoteliale e della salute vascolare. Recenti studi hanno dimostrato che i pazienti con COVID-19 acuto e convalescenti avevano valori di dilatazione flusso-mediata ridotti, il che supporta il ruolo centrale della disfunzione endoteliale durante il decorso della malattia.

L-arginina è un regolatore chiave del sistema immunitario, respiratorio e della funzione endoteliale.

Le sue proprietà pleiotropiche sono regolate da due principali enzimi metabolizzanti, l'ossido nitrico (NO) sintasi e arginasi. NO-sintasi degrada l'arginina a citrullina liberando una mole di ossido nitrico (NO), tale processo è associato a effetti benefici sulla salute immunitaria e vascolare, mentre il catabolismo da parte dell'arginasi in ornitina è stato associato a una anomala risposta immunitaria e a disfunzione endoteliale.

Sempre più prove indicano che il metabolismo della L-arginina è alterato nei pazienti con COVID-19. Durante la malattia acuta, la sovraregolazione dell'attività dell'arginasi riduce i livelli circolanti di L-arginina e sposta il suo metabolismo dalla produzione di NO, inducendo disfunzione immunitaria ed endoteliale, infiammazione e trombosi, che alla fine portano all'occlusione vascolare e all'insufficienza multiorgano.



La vitamina C può supportare gli effetti benefici della L-arginina sulla funzione endoteliale aumentando la tetraidrobiopterina intracellulare, un co-fattore necessario per l'ossidazione della L-arginina a NO, nelle cellule endoteliali. In vitro, l'integrazione di L-arginina ripristina la capacità proliferativa delle cellule T ottenute da pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto durante la COVID-19.

Inoltre, è stato dimostrato che l'integrazione orale di L-arginina riduce la necessità di supporto respiratorio e la durata della degenza ospedaliera nei pazienti con COVID-19 grave. Infine, l'integrazione orale con L-arginina più vitamina C ha ridotto il peso dei sintomi persistenti e ha migliorato lo sforzo percepito in un'ampia coorte di pazienti con long COVID.

Dallo studio condotto al Policlinico gemelli di Roma, sono stati esclusi i soggetti in trattamento con steroidi, Fans, immunosoppressori, nitrati, antiipertensivi, i diabetici, soggetti con malattie polmonari, le donne incinte e in allattamento.

Complessivamente sono stati arruolati 50 soggetti, 25 nel gruppo di intervento e 25 nel gruppo placebo. In ciascun gruppo due partecipanti hanno ritirato il consenso prima di ricevere il trattamento e pertanto non sono stati inseriti nell'analisi statistica. L'età media dei soggetti inclusi era di 50.5 anni con predominanza del genere femminile (65,2%). Circa la metà dei partecipanti ha avuto necessità di ospedalizzazione durante la fase acuta della malattia e 4 hanno richiesto la terapia intensiva. Il tempo mediano trascorso dalla diagnosi di Covid all'inclusione nello studio è stato di 254 giorni. La distanza media percorsa nel test del cammino era di 520 metri e la forza di presa era di 22,6 kg. La dilatazione flusso-mediata al basale era del 9,8%. La concentrazione sierica mediana (IQR) di L-arginina era 170,6 (88,0) μM , senza differenze tra i gruppi di intervento. Tuttavia, i valori sierici di L-arginina erano inferiori a quelli osservati nel campione senza evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2.

A 28 giorni, le concentrazioni sieriche di L-arginina sono aumentate di più nei partecipanti che hanno ricevuto l'integrazione di L-arginina più vitamina C (+60,2 (85,8) M) rispetto al gruppo placebo (+11,0 (90,8) μM ; $p = 0,02$; differenza media 62,4 μM , intervallo di confidenza al 95% (CI): 11,1–113,7 μM ; dimensione dell'effetto = 0,72).

Dopo 28 giorni di integrazione di L-arginina più vitamina C, i livelli sierici di L-arginina nel gruppo attivo (222,8 (88,6) μM) erano paragonabili a quelli dei controlli senza precedente infezione SARS-CoV-2 ($p = 0,8$).

RISULTATI

La supplementazione con L-arginina e vitamina C è risultata sicura e ben tollerata; non sono emersi eventi avversi. L-arginina più vitamina C ha aumentato significativamente la distanza percorsa nei 6 minuti del test del cammino (variazione mediana (IQR) rispetto al basale: +30,0 (40,5) m) rispetto al placebo (+0,0 (75,0) m; $p = 0,001$; differenza media = 50 m, IC 95%: 20,0–80,0 m; dimensione dell'effetto = 0,56). A 28 giorni, l'integrazione di L-arginina più vitamina C ha indotto miglioramenti maggiori nella forza della presa (+3,4 (7,5) kg) rispetto al placebo (+1,0 (6,6) kg, $p = 0,03$; media differenza = 3,4 kg, IC 95%: 0,5–9,4 kg; dimensione dell'effetto = 0,37). Dopo 28 giorni di intervento, più partecipanti del gruppo L-arginina più vitamina C rispetto a quelli del gruppo placebo (57% vs. 30%) erano al di sopra del primo quartile dei valori di riferimento della forza di presa, sebbene la differenza tra i gruppi non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,07$).

La dilatazione flusso-mediata era maggiore nei partecipanti che avevano ricevuto L-arginina più vitamina C rispetto al placebo (14,3% (7,3) vs. 9,4% (5,8), $p = 0,03$; differenza media = 3,4%; IC 95%: 0,4–6,5; dimensione dell'effetto = 0,66).

Al giorno 28 (8,7%) l'affaticamento è stato riportato per due partecipanti del braccio di intervento vs 21 (80%) del gruppo placebo ($p=0,0001$).

In conclusione, gli autori osservano che l'integrazione con L-arginina e vitamina C ha prodotto un miglioramento delle prestazioni di deambulazione, forza muscolare e funzione endoteliale, ridotto l'affaticamento e ripristinato le concentrazioni sieriche di L-arginina negli adulti con long COVID.

I partecipanti allo studio, allocati nel gruppo L-arginina più vitamina C hanno mostrato miglioramenti clinicamente significativi rispetto al baseline nella distanza percorsa nel test di 6 minuti.

Questo risultato è in linea con le prove precedenti sugli effetti benefici della supplementazione con L-arginina sulla funzione polmonare e la capacità di esercizio dei pazienti con malattie polmonari croniche.



La somministrazione orale a breve termine di L-arginina ha diminuito significativamente la pressione arteriosa polmonare media e la resistenza vascolare e migliorato il picco di consumo di ossigeno e la ventilazione dello spazio morto in pazienti con ipertensione precapillare polmonare. Un'integrazione con L-arginina per 12 settimane combinata con un programma domiciliare di camminata ha aumentato la distanza percorsa in 6 minuti, la capacità aerobica massima e la qualità della vita in pazienti clinicamente stabili con ipertensione arteriosa polmonare. Inoltre, l'integrazione orale di L-arginina potenzia la sintesi di NO, migliora la funzione endoteliale, conferisce maggiore tolleranza all'esercizio nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e destinatari del trapianto di cuore.

Una recente revisione sistematica e meta-analisi sugli effetti dell'integrazione di L-arginina sulle prestazioni atletiche ha indicato che l'integrazione potrebbe migliorare le prestazioni sia aerobiche che anaerobiche; gli autori hanno concluso che l'integrazione di L-arginina con 1,5-2 g al giorno da quattro a sette settimane e 10-12 g al giorno per otto settimane potrebbe essere raccomandata per migliorare l'attività aerobica e le prestazioni anaerobiche, rispettivamente. Il miglioramento della performance atletica sembra essere maggiore nei soggetti non allenati o moderatamente allenati.

Nello studio di Tosato, Landi e coll., circa il 60% dei partecipanti aveva una forza di presa bassa al basale. Coloro che hanno ricevuto L-arginina più vitamina C hanno sperimentato un maggiore aumento della forza di presa rispetto ai partecipanti al gruppo placebo dopo 28 giorni di intervento. Sorprendentemente, al giorno 28, più della metà dei partecipanti randomizzati a L-arginina più vitamina C avevano valori di forza di presa superiori al 25° percentile dei valori di riferimento specifici per età e sesso, rispetto al 30% nel gruppo placebo. Infatti, l'integrazione di L-arginina (da sola o in combinazione con altri aminoacidi e derivati) rientra tra le strategie nutrizionali proposte per la conservazione della massa muscolare e funzione/forza e nella gestione della sarcopenia negli anziani.



La supplementazione con L-arginina e vitamina C ha indotto una maggiore dilatazione flusso-mediata rispetto a placebo. Poiché la dilatazione flusso-mediata è, almeno in parte, mediata dalla biodisponibilità di NO, i nostri risultati forniscono la prima prova che la combinazione di L-arginina più la vitamina C può essere efficace nel migliorare la funzione endoteliale nel post-acuto COVID-19 aumentando la sintesi di NO. Questi risultati sono in linea con quelli di una meta-analisi di studi clinici randomizzati che dimostrano che l'integrazione orale di L-arginina a breve termine migliora la funzione endoteliale sia negli individui sani che in quelli con malattie cardiovascolari.

La fatica è uno dei sintomi più diffusi e gravosi nelle persone con long COVID. Gli effetti sinergici di L-arginina e vitamina C sulla sintesi di NO possono svolgere un ruolo favorevole non solo sulla funzione endoteliale, ma anche sulla regolazione della risposta immunitaria, due principali determinanti dell'affaticamento nelle sindromi lunghe da COVID e da affaticamento cronico.

Alcune limitazioni dovrebbero essere prese in considerazione nell'interpretazione dei risultati dello studio. La dimensione del campione era adeguata per l'esito primario, tuttavia, a causa del piccolo numero di partecipanti e della natura monocentrica dello studio, i risultati dovrebbero essere considerati come preliminari. Ulteriori prove con popolazioni più numerose, condotte in più centri, e utilizzando diverse metodologie di studio (ad esempio, intervento più lungo, disegno crossover) sono necessari per confermare questi promettenti risultati.



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Farmacista	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it