



Newsletter numero 277 del 01.06.2020

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

Sommario

- Farmaci del sistema renina-angiotensina-aldosterone e rischio di Covid-19: risultati di uno studio caso-controllo condotto in Lombardia
- Clonidina nel trattamento dei disturbi comportamentali in persone con disturbo dello spettro autistico: una revisione sistematica
- Efficacia e sicurezza di opicapone nei Pazienti con malattia di Parkinson e con fluttuazioni motorie: studio OPTIPARK
- Studio osservazionale sull'idrossiclorochina nei pazienti ospedalizzati con Covid-19
- Esperienza sull'utilizzo di rituximab nella pratica clinica in pazienti con sclerosi multipla
- Statine e inibitori PCSK9: un nuova terapia ipolipemizzante

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Protezione facciale per gli operatori sanitari durante le pandemie: una scoping review
- Infezioni associate al riutilizzo di pacemaker e defibrillatori risterilizzati

Farmaci del sistema renina-angiotensina-aldosterone e rischio di Covid-19: risultati di uno studio caso-controllo condotto in Lombardia*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Studi condotti sugli animali hanno dimostrato che l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), una aminopeptidasi di membrana abbondantemente espressa a livello polmonare, cardiaco ed in altri tessuti, è utilizzata dal coronavirus come recettore funzionale per poter entrare all'interno delle cellule. I sartani e gli ACE-inibitori sono considerati farmaci di prima scelta nell'ipertensione, nello scompenso cardiaco, negli stati post-infartuali e nella malattia renale cronica e incrementano inoltre l'espressione dell'ACE2. Pertanto, l'ipotesi è che il loro utilizzo possa modificare la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) in soggetti che l'hanno sviluppata. Tuttavia, non vi è alcun consenso ad oggi che il rischio e la gravità dell'infezione da SARS-CoV-2 possa essere aumentata o ridotta dall'impiego di tali farmaci. I dati clinici attualmente pubblicati sono limitati a studi non controllati di piccole dimensioni con informazioni scarse o nulle in merito al tipo di trattamento antipertensivo assunto dai pazienti al momento dell'infezione. La mancanza di informazione può influire sul comportamento dei pazienti nell'assumere o meno il trattamento, sebbene numerose società scientifiche abbiano suggerito di non sospendere la terapia.

La recente diffusione epidemica del Covid-19 ha avuto una crescita esponenziale in Italia, più precocemente che in altri paesi occidentali. La Regione Lombardia è stata quella più colpita, dove si è avuta la più alta incidenza di ospedalizzazioni in terapia intensiva ed un'alta mortalità. Le autorità sanitarie regionali hanno prontamente stabilito un registro per i pazienti con diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2.

Alla luce di ciò, è stato condotto uno studio caso-controllo per valutare l'associazione tra l'uso dei farmaci del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e il rischio di Covid-19. L'analisi è stata estesa anche ad altri trattamenti farmacologici e i dati sono stati analizzati tenendo conto del genere, dell'età e della gravità del Covid-19.

La popolazione target di tale studio è stata rappresentata da tutti i residenti della Regione Lombardia, di età superiore ai 40 anni, che beneficiano dei servizi sanitari regionali (più di 6 milioni di persone, approssimativamente il 17% dell'intera popolazione italiana in questa fascia di età). I cittadini italiani hanno ugual accesso ai servizi sanitari essenziali forniti dal Servizio Sanitario Nazionale. In Lombardia, è possibile usufruire di un sistema automatizzato di database, grazie al quale si possono raccogliere numerose informazioni, come l'ICD-9 (International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification) per le diagnosi e i servizi di pazienti ospedalizzati forniti da ospedali pubblici e privati, così come i codici ATC (classificazione anatomica terapeutica chimica) dei farmaci dispensati a pazienti non ospedalizzati e rimborsati alle farmacie su prescrizione medica. Queste tipologie di dati possono essere interconnesse poiché ogni paziente è associato ad un singolo codice identificativo individuale automaticamente identificato.

Dal 21 febbraio 2020 i pazienti con diagnosi di Covid-19 sono stati segnalati alle autorità sanitarie regionali mediante diverse fonti: ospedali pubblici e privati (pazienti visitati in pronto soccorso per infezioni respiratorie acute e pazienti ospedalizzati infetti, inclusi quelli che hanno ricevuto ventilazione assistita); medici di medicina generale (pazienti non ospedalizzati sintomatici che hanno ricevuto cure domiciliari); registri municipali (decessi dovuti a Covid-19) e laboratori accreditati dalle autorità sanitarie regionali.

La diagnosi era basata, tenuto conto del protocollo rilasciato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, su campioni di tamponi nasofaringei positivi testati con almeno due test in tempo reale (reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa) per differenti geni (E, RdRp e M) del SARS-CoV-2. Fino al 25 febbraio, i test diagnostici sono stati effettuati su tutti i pazienti come casi sospetti, mentre dal 26 febbraio solo sui pazienti sintomatici. La data di diagnosi di Covid-19 era considerata la data indice e i dati dei pazienti sono stati estratti fino all'11 marzo 2020. Sono stati esclusi i pazienti che non potevano usufruire dell'assistenza sanitaria regionale (n=361); che usufruivano dell'assistenza sanitaria regionale dal 1 gennaio 2019 (n=8) o che avevano meno di 40 anni alla data indice (n=619). I rimanenti 6292 pazienti sono stati inclusi come casi nello studio. Tra questi, 617 pazienti che avevano ricevuto ventilazione assistita o erano deceduti sono stati classificati come affetti da infezione critica o fatale; i rimanenti

pazienti sono stati considerati come affetti da manifestazione clinica lieve-moderata dell'infezione. Circa la metà di questi ultimi pazienti ha ricevuto assistenza domiciliare e il resto è stato ospedalizzato, ma non ha avuto bisogno di terapia intensiva. Per ogni caso sono stati selezionati fino a 5 controlli e abbinati per sesso, età alla data indice e per comune di residenza. Tutti i pazienti con diagnosi di Covid-19 erano stati selezionati come potenziali controlli finché non sono diventati casi.

Precedenti ospedalizzazioni per cause cardiovascolari, tumorali, respiratorie e renali sia nei casi che nei controlli sono state tracciate nei database regionali in un periodo di 5 anni prima della data indice. Le maggiori classi di farmaci antipertensivi (ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti, diuretici e beta-bloccanti), dispensate sia ai casi che ai controlli durante il 2019, sono state tracciate nei database. Ciò è stato fatto anche per altri farmaci del RAAS, inibitori della renina e sacubitril/valsartan, quest'ultimi usati solo nello scompenso cardiaco. È stata anche analizzata la dispensazione della monoterapia e di terapie in combinazione.

È stata calcolata la differenza relativa tra i gruppi nelle caratteristiche cliniche e nell'esposizione farmacologica; inoltre, i modelli di regressione logistica sono stati applicati per stimare l'odds ratio e l'intervallo di confidenza al 95%. Per valutare l'ipotesi che l'esposizione possa influire sulla gravità della manifestazione clinica del Covid-19, le analisi sono state ristrette a quei pazienti che avevano avuto un'infezione critica o fatale. Analisi secondarie sono state eseguite stratificando per sesso ed età (< 60 anni vs ≥ 60 anni). Poiché non erano disponibili i dati di esposizione ai farmaci antipertensivi dopo dicembre 2019, i dati sono stati analizzati secondo tre criteri: qualsiasi prescrizione durante il 2019, almeno 3 prescrizioni consecutive nel 2019 ed almeno una prescrizione nell'ultimo quadrimestre del 2019, ipotizzando che gli ultimi due criteri potessero identificare in maniera più fattibile che non vi erano cambiamenti nel trattamento. Inoltre, poiché le procedure per testare il coronavirus sono cambiate durante la raccolta dei dati, le analisi sono state stratificate in accordo alla data di diagnosi di Covid-19 (fino al 25 febbraio 2020 vs 26 febbraio 2020 e oltre).

Per 20 pazienti tra i 6292 casi non è stato trovato un controllo per età, sesso e comune di residenza. I rimanenti 6272 casi (99,7%) inclusi nello studio sono stati abbinati con 30.759 controlli; per 6015 casi il match è stato eseguito in rapporto 1:5, mentre solo in pochi casi (257, 4,1%) meno di 5 controlli. Alla data indice, l'età media dei casi e dei controlli era di 68±13 anni e quasi il 37% era di sesso femminile. I sartani e gli ACE-inibitori erano i farmaci più frequentemente prescritti sia nel gruppo dei casi che dei controlli. La percentuale di pazienti che riceveva sartani era del 22,2% tra i casi e del 19,2% tra i controlli (differenza relativa 13,3%); la percentuale di pazienti che riceveva ACE-inibitori era rispettivamente del 23,9% e 21,4% (differenza relativa 10,5%). Anche gli altri farmaci antipertensivi erano utilizzati più frequentemente nei casi che nei controlli e la differenza era maggiore sia per gli ACE-inibitori che per i sartani, particolarmente con i diuretici dell'ansa (13,9% vs 7,8%; differenza relativa 43,6%). L'uso degli inibitori della renina (1 caso) e di sacubitril/valsartan (28 casi) era infrequente e nessun'altra analisi per questi farmaci è stata eseguita. I pazienti del gruppo dei casi hanno assunto anche combinazioni di farmaci antipertensivi più frequentemente che dei controlli, avevano più comunemente una storia di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari e non cardiovascolari e un profilo clinico complessivo sostanzialmente peggiore.

Le stime non corrette del rischio di Covid-19 suggeriscono una possibile correlazione. Tuttavia, dopo correzione, né gli ACE-inibitori né i sartani mostravano una significativa associazione con un più alto rischio di Covid-19. Analogamente per calcio-antagonisti, beta-bloccanti e diuretici. Dopo correzione, un'associazione con il Covid-19 era mantenuta con i diuretici dell'ansa ed alcuni farmaci non antipertensivi (insulina, antiaggreganti, anticoagulanti, immunosoppressori e farmaci per il trattamento di patologie respiratorie). In confronto ai pazienti che non avevano assunto farmaci antipertensivi nel 2019, quelli a cui erano stati dispensati farmaci antipertensivi in monoterapia o in combinazione con due o tre farmaci sembrano avere un più alto rischio di Covid-19 nell'analisi non aggiustata, mentre dopo correzione multivariata, né la monoterapia né la terapia di combinazione mostrava una significativa associazione con il rischio di Covid-19. La stima corretta del rischio per Covid-19 era aumentata nei pazienti con precedenti ospedalizzazioni per patologie cardiovascolari e non cardiovascolari. Relativamente alle analisi per sottogruppi e di sensibilità, i dati sul rischio di Covid-19 in associazione all'uso di ACE-inibitori e sartani o altri farmaci era simile tra donne e uomini. Non vi era una evidenza statistica che i dati ottenuti sull'intera coorte erano modificati stratificando per età o gravità

della manifestazione clinica e del decorso di Covid-19. Infine, i risultati non cambiavano sostanzialmente quando i casi erano stratificati in accordo alla data di diagnosi del Covid-19.

I risultati di tale studio mostrano che l'uso dei sartani e degli ACE-inibitori è più frequente nei pazienti infetti con SARS-CoV-2 che nel più ampio gruppo di controlli abbinati per età, sesso e luogo di residenza. Tuttavia, anche tutti gli altri farmaci antipertensivi principali, quali calcio-antagonisti, beta-bloccanti e diuretici, era usati più frequentemente nei pazienti con Covid-19, con differenze rispetto ai controlli maggiori di quelle mostrate per gli ACE-inibitori e sartani. Inoltre, nell'analisi multivariata in cui i dati sono stati aggiustati per numero di covariate associate ai trattamenti e marcatori della condizione clinica dei pazienti, l'uso di sartani e ACE-inibitori non era associata in maniera significativa al rischio di Covid-19. Infine, non vi era differenza statistica di un'associazione indipendente tra l'uso di farmaci antipertensivi combinati e il rischio di Covid-19. Pertanto, tali risultati non forniscono un'evidenza per un'associazione indipendente tra i farmaci del sistema RAAS e la suscettibilità al Covid-19 negli uomini.

I pazienti con Covid-19 avevano una più alta prevalenza al basale di condizioni e patologie cardiovascolari. Tale osservazione conferma che i pazienti con Covid-19 avevano in generale un peggior stato di salute rispetto alla popolazione generale, una conclusione supportata anche dal fatto che i pazienti Covid-19 del presente studio erano più frequentemente trattati anche con farmaci per patologie non cardiovascolari ed avevano una più alta incidenza di ospedalizzazioni pregresse per varie cause rispetto ai controlli. I dati di tale studio non forniscono, infine, evidenza che i farmaci del RAAS, piuttosto che modificare la suscettibilità al Covid-19, alterino l'evoluzione della malattia, principalmente influenzando sulla gravità della stessa.

Parole chiave: ACE-inibitori, Sartani, Covid-19, SARS-CoV-2, studio caso-controllo, Lombardia

Conflitto di interesse: Nessun conflitto di interesse dichiarato dagli autori in merito allo studio.

Riferimento bibliografico:

Giuseppe Mancia, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2006923.

Clonidina nel trattamento dei disturbi comportamentali in persone con disturbo dello spettro autistico: una revisione sistematica

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Il trattamento dei sintomi che descrivono il disturbo dello spettro autistico (DSA) consiste in un approccio multifattoriale che include gestione del comportamento, terapia del linguaggio, fisioterapia e ergoterapia, supporto educativo specialistico e farmacoterapia per le comorbidità. Sebbene i disturbi del comportamento non siano tra i principali sintomi del DSA, ai pazienti con DSA viene spesso richiesto un consulto psichiatrico a causa di tali disturbi, tra cui aggressione, agitazione, autolesionismo e irritabilità. Gli unici farmaci per i quali esistono evidenze a supporto del loro uso nell'irritabilità in bambini con DSA, risperidone e aripiprazolo, sono utilizzati in off-label e comunque non sono privi di importanti eventi avversi, inclusa la mancanza di efficacia terapeutica.

Sulla base di studi non controllati, la clonidina, agonista α_2 -adrenergico, approvata per il trattamento dell'ipertensione ma usata in off-label per altre indicazioni tra cui i tic nel disturbo di Tourette (farmaco di prima linea) e l'ADHD nei bambini, sembra essere efficace nei bambini in fase di sviluppo con segni di aggressività e rabbia e in bambini aggressivi con disturbi della condotta. Ma non ci sono evidenze a supporto della sua efficacia nei disturbi comportamentali.

È stata condotta una revisione sistematica delle evidenze disponibili sull'uso e l'efficacia della clonidina nel trattamento dei disturbi comportamentali (inclusi agitazione, aggressività, ipereccitazione, impulsività, difficoltà relazionali, disturbi dell'umore, del sonno e

autolesionismo) in adulti e bambini con disturbo dello spettro autistico.

Da una ricerca eseguita fino a Gennaio 2019 su MEDLINE, EMBASE, PSYCinfo è stata selezionata la letteratura, prodotta esclusivamente in lingua inglese, relativa a studi di qualsiasi tipologia, inclusi case report e *letter to the editor* - a causa delle limitate evidenze sull'uso di clonidina in queste circostanze. Sulla base degli *outcome* primario, definito come il cambiamento del comportamento rispetto al basale in pazienti con DSA trattati o meno con clonidina, e secondario, ovvero la valutazione della sicurezza, sono stati considerati gli studi che includevano diagnosi, pregresse o attuali, di DSA tramite DSM o ICD-9 (disturbo autistico, autismo infantile, sindrome di Asperger, sindrome di Rett, e PDD-NOS), età e sesso del paziente, uso di clonidina nel disturbo del comportamento e descrizione della risposta clinica tramite stime qualitative e quantitative.

Dei 10 studi che rispettavano i criteri di inclusione, due erano studi clinici randomizzati *cross-over*, uno *case series* e sette *case reports*.

I 17 pazienti, tutti maschi tra i 5 e 13 anni e i 5 e 33 anni, arruolati rispettivamente nei due studi clinici, sono stati trattati con clonidina in regime ambulatoriale a dosaggi simili, 0,1-0,3mg die per via transdermica (applicazione settimanale del cerotto) e 0,15-0,2mg/die per via orale, e per periodi di trattamento sovrapponibili anche se in uno studio sono state previste almeno due settimane di washout prima del trattamento.

In termini di disturbi comportamentali, entrambi gli studi hanno esaminato i cambiamenti del livello di iperattività in seguito ad uso di clonidina rispetto a placebo.

In particolare, uno studio ha focalizzato le analisi sulla mancanza di attenzione, impulsività e irritabilità, dimostrando una riduzione statisticamente significativa dell'iperattività, valutata dai genitori tramite il *Conners Parent-Teacher Questionnaire* (CPTQ) e dagli insegnanti tramite la *Aberrant Behaviour Checklist* (ABC). Gli insegnanti hanno anche notato una riduzione significativa del punteggio della scala di irritabilità dell'ABC. I punteggi dei clinici ottenuti tramite la scala di valutazione globale dei bambini (CGAS), la scala di valutazione psichiatrica dei bambini modificata (CPRS) e la scala di miglioramento delle impressioni cliniche globali (CGI-I) non hanno mostrato alcuna differenza di cambiamento nel disturbo del comportamento tra clonidina e placebo.

Il secondo trial era principalmente focalizzato sulla riduzione dell'ipereccitabilità (definita come stereotipia, comportamenti auto-stimolanti, ipervigilanza e iperattività). I genitori, se da un lato non hanno osservato differenze significative nell'iperattività, impulsività o disattenzione tramite valutazione del CPTQ, dall'altro hanno notato un miglioramento significativo nel comportamento tramite valutazione della scala Likert. Le valutazioni dei clinici hanno evidenziato un miglioramento significativo del "punteggio di miglioramento globale" del CGI-I, nonché una significativa riduzione delle "risposte sensoriali" valutata tramite la scala di valutazione della vita reale di Ritvo-Freeman (RLRS).

Le restanti otto pubblicazioni incluse nella revisione erano *case report* e un *case series* che hanno contribuito ad un totale di 34 pazienti, di cui 23 maschi di età compresa tra 3 e 30 anni con SDA e con caratteristiche demografiche e cliniche abbastanza eterogenee. Trenta pazienti sono stati trattati in regime ambulatoriale e 20 erano in trattamento con almeno un farmaco psicotropico oltre alla clonidina. Gli antipsicotici rappresentavano la classe di farmaci più comunemente prescritta.

A parte due casi che hanno valutato l'uso di clonidina in modo prospettico per disturbi comportamentali, negli altri studi il disegno sperimentale, la durata del trattamento e i metodi analitici erano diversi. In tutti i casi la clonidina è stata somministrata in aperto, alla dose giornaliera totale compresa tra 0,05-0,4 mg e principalmente (25 pazienti) per via orale, per una durata che variava da 3 mesi a 3,5 anni. L'obiettivo principale di tutti i *case studies* era descrivere l'effetto della clonidina su un sottogruppo di comportamenti: aggressività, iperattività, impulsività, disturbi dell'umore, scarsa cura di sé, reattività, autolesionismo, disturbi del sonno e tic. Solo due studi hanno utilizzato anche misure quantitative per stimare i cambiamenti nel disturbo comportamentale (la scala Conners per rilevare i cambiamenti nell'ADHD e altre sintomatologie correlate e la scala Likert per valutare la presenza e l'assenza di disturbi comportamentali). Le osservazioni qualitative degli effetti della clonidina sono state regolarmente descritte dal punto di vista del caregiver, dell'insegnante e/o del clinico. Sette

degli otto *case studies* hanno evidenziato esiti in gran parte favorevoli dell'uso di clonidina nei disturbi comportamentali mirati.

Effetti collaterali

Gli effetti avversi più comunemente descritti includevano sonnolenza, sedazione, letargia/affaticamento e ipotensione. Sedazione e affaticamento sono stati segnalati in diversi casi durante il periodo iniziale di trattamento, ma sono diminuiti in poche settimane. Sono stati segnalati casi di arrossamenti e irritazioni cutanee da applicazione del cerotto che hanno comportato lo switch alla formulazione per via orale. I casi di ipotensione, evento avverso prevedibile trattandosi di un farmaco antiipertensivo, sono rimasti asintomatici e pertanto non è stato interrotto il trattamento.

La clonidina potrebbe rappresentare un'opzione farmacologica efficace e a basso costo per le persone con SDA e disturbi comportamentali. Tuttavia, i dati disponibili provengono da una piccola raccolta di case report e due studi crossover e, pertanto, possono rappresentare solo una debole raccomandazione a supporto dell'uso della clonidina nei disturbi comportamentali nel DSA.

Parole chiave: clonidina, disturbi comportamentali, disturbo dello spettro autistico, revisione.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

Banas K and Sawchuk B. Clonidine as a Treatment of Behavioural Disturbances in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Literature Review. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29:2, May 2020

Efficacia e sicurezza di opicapone nei Pazienti con malattia di Parkinson e con fluttuazioni motorie: studio OPTIPARK

A cura del Prof Luca Gallelli

Il trattamento con levodopa insieme ad altri farmaci antiparkinsoniani ha assicurato una buona qualità di vita ai pazienti con il morbo di Parkinson (MP). Tuttavia, in molti pazienti, la risposta terapeutica a lungo termine è viziata dalla comparsa di fluttuazioni motorie invalidanti e di discinesia che riducono la qualità della vita.

Le attuali linee guida considerano il trattamento aggiuntivo con inibitori delle catechol-O-metiltransferase (COMT), agonisti della dopamina e inibitori delle monoamino ossidasi di tipo B (MAO-B), come efficaci per ridurre il tempo OFF in pazienti trattati con l'associazione levodopa/inibitore dopa decarbossilasi (DDCI). Gli inibitori delle COMT sono farmaci di prima linea per il trattamento delle fluttuazioni motorie. La terza generazione di inibitori delle COMT – opicapone – è approvato in Europa dal 2016 come terapia aggiuntiva ai trattamenti levodopa/DDCI in pazienti con fluttuazioni motorie. Opicapone è stato sviluppato specificamente per ridurre il rischio di tossicità e migliorare la selettività dei tessuti periferici.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare il cambiamento nella percezione del paziente delle sue condizioni di malattia di Parkinson (come valutato da CGI-C) dopo 3 mesi di trattamento con opicapone 50 mg/die.

E' stato effettuato uno studio prospettico in aperto e sono stati reclutati pazienti di entrambi i sessi con Parkinson idiopatico e con fluttuazioni motorie identificate mediante questionario "9-Symptom Wearing-off", ed in trattamento con l'associazione levodopa/DDCI". I criteri di esclusione sono stati parkinsonismo atipico, grave imprevedibile OFF (a giudizio dell'investigatore) e gravi compromissione epatica (Child-Pugh Classe C). Pazienti precedentemente o attualmente trattati con tolcapone e/o opicapone o con inibitori MAO-A e MAO-B diversi da quelli per il trattamento della MP [cioè selegilina (10 mg/die os o 1,25mg/die os), rasagilina (1 mg/die) o safinamide (100mg/ die)]. Pazienti trattati con levodopa/DDCI/entacapone prima dell'arruolamento dovevano interrompere l'entacapone. I

pazienti arruolati nello studio erano trattati con opicapone 50 mg/die 1 ora prima o dopo l'ultima dose giornaliera di levodopa/DDCI per 3 mesi (in Germania) o 6 mesi (nel Regno Unito). Ciascun clinico poteva variare la dose di levodopa/DDCI a seconda della necessità clinica.

I follow-up sono stati effettuati a 1 e 3 mesi (Regno Unito anche a 6 mesi).

L'end point primario è stato il CGI-C (scala a 7 punti, da molto migliorata a molto peggiorata), che ha valutato la percezione del paziente circa la sua condizione globale di MP dopo 3 mesi di trattamento con opicapone 50 mg.

L'end-point secondario è stato l'impressione globale di cambiamento (IGP-C), le valutazioni del WOQ-9, la Scala di valutazione della Malattia di Parkinson (UPDRS), il questionario della malattia di Parkinson (PDQ-8), la Scala dei sintomi non motori (NMSS) e la dose giornaliera di levodopa. L'aderenza al trattamento è stata calcolata in base al numero di capsule di opicapone dispensate e restituite e in base alla durata del trattamento escluse le interruzioni per studiare i farmaci. La sicurezza è stata valutata mediante la valutazione degli eventi avversi al trattamento.

Sono stati 506 pazienti in 68 centri della Germania e del Regno Unito; di questi 495 sono stati trattati con opicapone (bianchi maggiormente uomini (315), con durata media di malattia di 102,1 mesi e durata media di fluttuazioni motorie di 30,1 mesi, e con un dosaggio medio di levodopa di 580 mg/die).

Dei pazienti arruolati, 386 hanno completato lo studio. In 109 non hanno terminato lo studio a causa di sviluppo di eventi avversi (n=76), mancato consenso allo studio (n=14), eventi avversi gravi (n=8), perdita di efficacia (n=3), mancata aderenza (n=2), sviluppo di criteri di esclusione (n=2), altri motivi (n=4)

Complessivamente, dopo 3 mesi di trattamento, il 71,3 e il 76,9% dei pazienti hanno registrato un miglioramento nelle scale CGI-C e IGP-C, rispettivamente. Nel sottogruppo del Regno Unito (n= 95), l'85,3% dei pazienti ha raggiunto un miglioramento clinico nelle scale CGI-C e IGP-C dopo 6 mesi di trattamento. I punteggi UPDRS a 3 mesi hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi nelle attività della vita quotidiana in OFF ($-3,0 \pm 4,6$, $p < 0,0001$) e nei punteggi motori in ON ($4,6 \pm 8,1$, $p < 0,0001$). Inoltre, è stato anche documentato un miglioramento statisticamente significativo rispetto ai valori basali per PDQ-8 ($-3,4 \pm 12,8$ punti; $p < 0,0001$) e NMSS ($-6,8 \pm 19,7$ punti; $p < 0,0001$). La maggior parte degli eventi avversi (94,8%) erano di intensità lieve o moderata, di questi il 45,1% erano correlati a opicapone. Tali eventi avversi includevano discinesia (11,5%), bocca secca (6,5%) e vertigini (4,8%). La diarrea è comparsa in 3 pazienti (0,6%)

Gli eventi avversi seri correlati a opicapone sono stati segnalati nell'1,4% dei pazienti che avevano più di 1 dei seguenti eventi: ansia, allucinazioni visive, disturbi psicotici, vertigini, ipertensione, ipotensione, tachicardia e fratture della testa del femore. Nel 17% dei pazienti (n=84) gli eventi avversi hanno indotto la dismissione della terapia, di questi i più comuni erano nausea (2%), stipsi (1,4%).

In conclusione il trattamento con Opicapone 50 mg è stato efficace e ben tollerato nei pazienti affetti da PD con fluttuazioni motorie.

Conflitto di interessi

Gli autori hanno dichiarato di essere stati consulenti per varie aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Reichmann et al. Effectiveness and safety of opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: the OPTIPARK open-label study. *Translational Neurodegeneration* 2020; 9:9.

Studio osservazionale sull'idrossiclorochina nei pazienti ospedalizzati con Covid-19

A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

L'idrossiclorochina è un farmaco appartenente alla classe delle aminochinoline, utilizzate soprattutto nel trattamento della malaria e delle malattie reumatiche. In letteratura sono presenti lavori molto recenti che ipotizzano effetti antivirali e antiinfiammatori, perciò sono

state utilizzate nel trattamento di COVID-19 nonostante non esistano evidenze robuste che ne supportino l'utilizzo nell'infezione da SARS-Cov-2.

Negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration ha emesso un'autorizzazione all'utilizzo emergenziale lo scorso 30 marzo 2020, che ha consentito l'utilizzo di idrossiclorochina in pazienti COVID-19 che non erano stati arruolati negli studi clinici. Le linee guida hanno suggerito che questi farmaci possano essere somministrati a pazienti ospedalizzati con polmonite e, fino ad oggi, sono stati utilizzati nei pazienti COVID-19 gravi in tutto il mondo. Tuttavia, mancano studi clinici solidi che abbiano dimostrato l'efficacia di idrossiclorochina e i dati disponibili provengono da piccoli studi che non sono stati controllati o non hanno il potere di rilevare effetti clinici significativi.

Poiché non sono presenti dati di letteratura in grado di rilevare effetti clinici, l'obiettivo di questo studio osservazionale è stato quello di fornire nuove informazioni alla comunità scientifica inerenti questa linea di trattamento per pazienti COVID-19, esaminando l'associazione tra l'utilizzo di idrossiclorochina ed un evento composito includente l'intubazione o la morte dei pazienti in una analisi *time-to-event*.

Questo studio è stato condotto presso il Presbyterian Hospital (NYP)–Columbia University Irving Medical Center (CUIMC) a New York. Sono stati ottenuti campioni da tutti gli adulti ammessi alla struttura risultati positivi al test (tampone rinofaringeo oppure orofaringeo) per il virus SARS-CoV-2, ottenuti in qualsiasi momento durante la loro ospedalizzazione dal 7 marzo all'8 aprile 2020. Il follow-up è proseguito fino al 25 aprile 2020. I pazienti intubati, deceduti o trasferiti in altra sede entro le 24 ore successive alla presentazione nella suddetta struttura sono stati esclusi dallo studio.

L'inizio dell'osservazione per l'analisi è stato definito alle 24 ore successive all'arrivo nella struttura ospedaliera. I pazienti sono stati definiti come "trattati con idrossiclorochina" se stavano ricevendo il farmaco dall'inizio dell'osservazione o se lo hanno ricevuto durante il periodo di follow-up prima dell'intubazione oppure precedentemente alla morte.

L'idrossiclorochina è stata somministrata a pazienti con malattia respiratoria moderata/grave, con una saturazione dell'ossigeno <94% in aria ambiente, seguendo la seguente posologia: 600 mg b.i.d. al giorno 1 ed ulteriori 400 mg/die per i successivi 4 giorni. Azitromicina (500 mg giorno 1, poi 250 mg/die per i successivi 4 giorni) è stata eventualmente co-somministrata con idrossiclorochina fino al 12 aprile. Ai pazienti in trattamento con sarilumab è stato permesso di continuare l'idrossiclorochina, mentre quelli che hanno ricevuto remdesivir nell'ambito di uno studio randomizzato, non hanno ricevuto o avevano già completato un ciclo di trattamento con idrossiclorochina.

Le variabili valutate sono state: età, sesso, etnia segnalata dal paziente, attuale compagnia assicurativa, segni vitali registrati al momento della presentazione in struttura, il rapporto tra la pressione parziale dell'ossigeno arterioso e la frazione di ossigeno ispirato al momento del ricovero, l'indice di massa corporea, primi test di laboratorio ospedalieri registrati, anamnesi patologica prossima e remota, stato di fumatore e somministrazione di farmaci all'ingresso.

Il tempo che intercorreva tra l'inizio dell'osservazione e l'intubazione o la morte è stato posto come end point primario dello studio. Per i pazienti che sono deceduti dopo intubazione, la tempistica definita è stata il tempo di intubazione stesso.

La coorte iniziale era formata da 1446 pazienti, ridotta successivamente a 1376 per l'esclusione di 70 pazienti.

Nel corso di un follow-up mediano di 22,5 giorni, 346 pazienti (25,1%) hanno avuto un evento (intubazione o decesso), ed in particolare: 166 pazienti sono deceduti senza intubazione e 180 sono stati intubati. Al momento del termine del follow-up (25 aprile 2020) sono deceduti 232 pazienti (66 dopo intubazione), mentre 1025 soggetti sono sopravvissuti fino alle dimissioni ospedaliere e 119 erano ancora ricoverati.

Dei 1376 pazienti, 811 (58,9%) hanno ricevuto idrossiclorochina (durata mediana del trattamento, 5 giorni) e 565 (41,1%) non hanno ricevuto il farmaco. Tra i pazienti sottoposti al trattamento, il 45,8% l'ha ricevuto nel periodo delle 24 ore successive alla loro presentazione al pronto soccorso, mentre l'85,9% l'ha ricevuto entro 48 ore dalla presentazione al pronto soccorso.

La distribuzione delle caratteristiche basali dei pazienti in base all'esposizione al farmaco mostra differenze in base ad età, sesso, etnia, indice di massa corporea, assicurazione, stato di

fumo e uso corrente di altri farmaci. I pazienti trattati con idrossiclorochina presentano un rapporto inferiore tra la pressione parziale dell'ossigeno arterioso e la frazione di ossigeno ispirato rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto idrossiclorochina (mediana, 233 vs. 360 mm Hg). Oltre ai 27 pazienti che hanno ricevuto remdesivir in base all'uso compassionevole, 30 pazienti nella coorte di studio sono stati arruolati in studi randomizzati e controllati con remdesivir o sarilumab.

La successiva analisi mediante propensity score delle covariate identificate nel database ha mostrato che tali differenze erano attenuate tra i due gruppi di pazienti in base all'esposizione al farmaco.

Tra i 1376 pazienti inclusi nell'analisi, l'end point primario di insufficienza respiratoria si è sviluppato in 346 pazienti (25,1%): 180 pazienti sono stati intubati e 166 sono morti senza intubazione. Nell'analisi grezza e non rettificata, i pazienti che avevano ricevuto idrossiclorochina avevano più probabilità di avere un evento primario rispetto ai pazienti che non erano stati trattati con il farmaco (HR, 2,37; IC95%, 1,84 - 3,02). Nell'analisi multivariata primaria tenendo in considerazione il propensity score, non vi era alcuna associazione significativa tra l'uso di idrossiclorochina e l'end point primario composito (HR, 1,04; IC95%, 0,82 - 1,32). Inoltre, non è stata rilevata un'associazione significativa tra il trattamento con azitromicina e l'end point composito (HR, 1,03; IC95%, 0,81 - 1,31).

Ulteriori analisi multivariate, che hanno considerato un tempo di inizio dell'osservazione a 48 ore dopo l'ospedalizzazione o l'esposizione a idrossiclorochina prima dell'accesso in ospedale, hanno mostrato risultati simili.

In questa analisi che ha incluso un numero considerevole di pazienti COVID-19, il rischio di intubazione o morte non è significativamente diverso tra i pazienti che hanno ricevuto idrossiclorochina rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta (HR, 1,04; IC95%, 0,82 - 1,32).

I limiti dello studio sono rappresentati dalla natura osservazionale e monocentrica dello stesso trial, dato che, per quanto siano state considerate le numerose variabili disponibili e siano state adottate strategie per gestire la mancanza di alcuni dati, è possibile che una certa quota di confondimento sia ancora presente.

In conclusione, sebbene questo studio abbia utilizzato approcci analitici della coorte di pazienti volti a minimizzare possibili bias, i risultati non escludono totalmente benefici o danni a seguito del trattamento con idrossiclorochina, a causa del disegno osservazionale e dell'ampiezza dell'intervallo di confidenza al 95%. Tuttavia, gli autori concludono che anche considerando il peso delle covariate i dati ottenuti non giustificano attualmente l'uso di idrossiclorochina nel trattamento dei pazienti COVID-19.

Conflitti d'interesse: Studio supportato in parte dai grant: RO1-LM006910, RO1-HL077612, RO1-HL093081, and RO1-HL121270, del National Institutes of Health (NIH)

Riferimenti bibliografici: Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, Labella A, Manson D, Kubin C, Barr RG, et al. 2020. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med [Internet].:1-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379955>

Esperienza sull'utilizzo di rituximab nella pratica clinica in pazienti con sclerosi multipla

A cura del Dott. Andrea Ballerini

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune, infiammatoria e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale, il più delle volte caratterizzata all'esordio da un decorso recidivante-remittente (RR). Diversi studi hanno dimostrato come le cellule B possano essere considerate un bersaglio terapeutico per ridurre significativamente l'attività della malattia.

Per questo sono stati condotti studi sull'utilizzo di rituximab (RTX, farmaco che bersaglia il CD20 espresso sui linfociti B) in pazienti con la forma RR della SM. Il dosaggio di somministrazione standard per i pazienti con SM consiste in una fase di induzione, con due infusioni da 1000 mg a intervalli di 15 giorni e un regime di mantenimento con infusioni del farmaco ogni 6 mesi. Uno studio clinico di fase III sta valutando due diversi dosaggi di RTX,

confrontando dopo 1 anno con un'infusione di 500 mg nella fase di induzione e ogni 6 mesi, un braccio di somministrazione a dose intera, con un regime di infusione ogni 12 mesi con un regime di somministrazione ad intervallo standard (NCT03979456). Anche se un numero crescente di prove suggerisce l'efficacia di RTX come trattamento efficace per la SM, sono ancora necessari dati prospettici sulla sua efficacia nella pratica clinica.

Lo scopo del presente studio era di analizzare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di rituximab in una coorte italiana di pazienti con sclerosi multipla.

In questo studio sono stati inclusi pazienti con SM, diagnosticata secondo i criteri McDonalds del 2010, seguiti dal centro di riferimento dell'Università di Firenze e trattati con RTX come terapia "off-label" dal 2015 al 2018. RTX è stato somministrato per via endovenosa al dosaggio di 1000 mg due volte a distanza di 8 settimane, in un singolo ciclo. È stato quindi avviato un regime di mantenimento, con infusioni ogni 6 mesi utilizzando lo stesso dosaggio di 1000 mg. Il tempo di trattamento è stato definito come il tempo dalla prima infusione di RTX fino alla censura dei dati. Nel definire i motivi dell'interruzione della terapia, la scarsa efficacia è stata definita come ripresa dell'attività clinica (una o più recidive) e / o radiologica (nuove lesioni visibili in T2 e / o lesioni che captano il gadolinio in due risonanze magnetiche consecutive) durante il trattamento.

Per valutare l'efficacia sono stati utilizzati rispettivamente la riduzione del tasso di recidiva annualizzato (ARR) a 12 mesi; la progressione della disabilità a 6 e 12 mesi (definita come un peggioramento di 1,5 punti nella scala EDSS, se l'EDSS di base era 0; peggioramento di 1 punto se era 1-5,5; o peggioramento di 0,5 punti se era $\geq 5,5$); e l'attività di risonanza magnetica a 6 e 12 mesi. Questi dati sono stati combinati per ottenere la scala di non evidenza di attività di malattia (NEDA). La sicurezza è stata valutata considerando gli eventi avversi che sono stati classificati come correlati all'infusione, infettivi e non infettivi (usando la scala CTCAE v 5.0 del 2017, con punteggio da 1-4). Sono stati prelevati campioni di sangue per valutare la sicurezza e monitorare i livelli di linfociti B nel corso del trattamento.

Questo studio è stato approvato dal comitato etico locale.

I confronti tra i gruppi sono stati eseguiti utilizzando il test t di Student, il test U di Mann-Whitney e il test chi-quadrato, con eventuale correzione di Bonferroni per confronti multipli. Il test McNemar è stato utilizzato per variabili dicotomiche non parametriche. Il confronto tra le variabili di efficacia e sicurezza prima e dopo il trattamento è stato eseguito utilizzando il test t associato, il test di Wilcoxon e il test McNemar. I possibili predittori di NEDA a 12 mesi sono stati valutati utilizzando un'analisi di regressione logistica a multivariate, tra cui sesso, età all'esordio, età all'inizio della terapia con RTX, durata della malattia, decorso della malattia, ARR nell'anno precedente la terapia e EDSS basale come covariate.

In modo simile sono stati anche valutati i possibili predittori di eventi avversi.

Valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi (analisi condotte con il software IBM SPSS versione 25.0).

Lo studio ha incluso 69 pazienti di cui 51 (73,9%) femmine. Dei pazienti 53 avevano forma RR, 12 forma secondariamente progressiva (SP) e quattro forme primarie progressive (PP). Tutte le analisi sono state condotte considerando i pazienti con forme SP e PP come un singolo gruppo definito "progressivo". Rispetto ai pazienti con RR, i casi progressivi erano più vecchi all'inizio della terapia con RTX ($49,5 \pm 7,0$ anni vs $40,9 \pm 9,7$ anni nei pazienti con RR, $p < 0,0001$) e avevano un punteggio EDSS basale mediano più elevato (6; IQR, 5,5 -7 vs 2,5; IQR, 1,5-5, $p < 0,0001$). Inoltre, è stata trovata una tendenza ($p = 0,09$) verso una differenza nella durata della malattia ($7,1 \pm 5,1$ anni nei pazienti RR vs $10,3 \pm 6,7$ anni nei pazienti progressivi). I pazienti sono stati seguiti per una media di $16,0 \pm 9,7$ mesi.

Per 44 (68,8%) dei 64 pazienti precedentemente trattati, il motivo dell'utilizzo di RTX era un fallimento di un precedente trattamento con un altro farmaco della categoria dei DMT (disease modifying treatment). Tredici pazienti, tre che hanno ricevuto glatiramer acetato (GA) o interferon (IFN), due dimetil-fumarato, cinque ciclofosfamide e tre fingolimod, sono passati a RTX a causa di eventi avversi o ridotta compliance alla terapia. Sette pazienti sono passati da natalizumab a RTX per motivi di sicurezza (positività al JC virus ad alto titolo). Nei restanti cinque (7,2%) pazienti, il RTX è stato somministrato come terapia di prima linea a causa di un

decorso della malattia altamente attivo. La terapia più frequente utilizzata prima dell'inizio della RTX era il dimetil-fumarato (23,2%), seguito dal fingolimod (18,8%).

Sette pazienti sono stati esclusi dall'analisi di efficacia, poiché stavano passando da natalizumab e allo stato di NEDA-3 prima di iniziare la terapia con RTX. Tra i rimanenti 62 pazienti inclusi nelle analisi, 46 (74,2%) presentavano una forma RR e 16 (26,8%) avevano un decorso progressivo della malattia. L'ARR medio nell'anno precedente alla prima infusione era di 0,75 ed è stato significativamente ridotto a 12 mesi al valore di 0,36 ($p = 0,004$). Considerando separatamente i pazienti RR e progressivi, è stata notata una tendenza verso una riduzione significativa dell'ARR in entrambi i gruppi ($p = 0,07$). Il tempo trascorso dall'ultima ricaduta all'inizio della RTX è stato di 1,23 (SD, $\pm 1,5$) anni per l'intero gruppo, mentre il tempo dalla prima somministrazione di RTX alla prima ricaduta è stato di 0,74 anni (SD, $\pm 0,54$). Considerando separatamente i pazienti RR e progressivi, la latenza dall'ultima recidiva alla terapia con RTX è stata di 0,67 (SD, $\pm 0,54$) vs 3,2 (SD, $\pm 2,1$) ($p < 0,001$), mentre la latenza dalla prima somministrazione di RTX alla prima ricaduta 0,82 (SD, $\pm 0,6$) in pazienti RR e 0,2 (SD, $\pm 0,2$) per pazienti progressivi ($p = 0,442$).

I dati sull'attività MRI erano disponibili in 43 soggetti a 6 mesi e 36 a 12 mesi. A 6 mesi, si è verificata una riduzione significativa della percentuale di pazienti che mostravano attività alle analisi in risonanza magnetica ($p < 0,001$). Concentrandosi su diversi decorsi della malattia, si è verificata una riduzione del 55,4% dell'attività valutata in MRI a 6 mesi per i pazienti con RR ($p < 0,001$), con una riduzione simile nei pazienti progressivi (53,2%, $p < 0,039$).

Dei 55 pazienti che hanno avuto una valutazione EDSS a 6 e 12 mesi, 13 (23,2%) hanno mostrato una progressione EDSS a 6 mesi, mentre solo un paziente ha mostrato una progressione EDSS a 12 mesi. Distinguendo i pazienti RR e progressivi, 10 pazienti progressivi e 3 RR hanno mostrato una progressione dell'EDSS a 6 mesi, mentre nessun RR e un paziente progressivo avevano un peggioramento dell'EDSS a 12 mesi.

Nel modello a multivariate, non sono stati trovati fattori predittivi significativi.

L'intero campione trattato con RTX è stato incluso nell'analisi di sicurezza. Gli eventi avversi correlati all'infusione erano i più comuni e si sono verificati in 30 pazienti (43,5%). Questi eventi avversi erano spesso di lieve entità e risolti riducendo la velocità di infusione o interrompendo temporaneamente l'infusione. Si è verificata un caso di reazione più grave (eruzione maculopapulare sul tronco e collo) che ha provocato l'interruzione della terapia con RTX e la somministrazione di corticosteroidi. Nell'analisi a multivariate, la presenza di un EDSS inferiore (OR 0,69 IC 95% 0,52-0,92; $p = 0,012$) e l'assenza di precedenti trattamenti immunosoppressivi (OR 0,25, IC 95% 0,08-0,85; $p = 0,026$) sono stati associati a una frequenza più elevata di eventi avversi correlati all'infusione. In 19 casi (27,5%), gli eventi avversi non infettivi registrati erano più comunemente leucopenia o neutropenia. Un paziente ha sviluppato un carcinoma pancreatico che ha causato l'interruzione della terapia. Tuttavia, questo evento è stato registrato a 4 mesi dalla fase di induzione con RTX. Gli eventi avversi di natura infettiva erano meno comuni e sono stati registrati in 16 pazienti (23,2%). Le infezioni più comuni registrate sono state infezioni del tratto urinario (10 pazienti, 62,5% delle infezioni). Quattro pazienti hanno avuto un'infezione del tratto respiratorio e due hanno avuto infezione gastrointestinale. Un paziente ha avuto una sepsi da Gram + come probabile conseguenza della neutropenia persistente. Nell'analisi a multivariate è stata osservata una significativa associazione tra infezioni e la durata della malattia ($11,1 \pm 6,0$ anni vs $6,6 \pm 4,9$ anni nel gruppo con infezione vs senza infezione; $p = 0,013$). Non sono state notate correlazioni significative tra caratteristiche cliniche ed eventi avversi non infettivi all'analisi a multivariate. Dodici pazienti (17,4%) hanno sospeso RTX durante lo studio. I 27 pazienti che hanno manifestato eventi avversi all'infusione del farmaco (con CTCAE di grado ≥ 2) sono stati testati per la presenza di eventuali anticorpi contro l'anticorpo monoclonale (RTX), con risultato positivo in uno paziente.

Nonostante alcune limitazioni, questo studio ha confermato l'efficacia e la sicurezza della terapia con rituximab nei pazienti con sclerosi multipla. Sono necessari studi multicentrici e comparativi per valutare l'efficacia e la tollerabilità a lungo termine di questa terapia a basso costo rispetto ad altre modalità di trattamento.

Parole chiave:

Farmaci Biologici, Sclerosi Multipla, Rituximab, Pratica Clinica.

Conflitto di interessi:

MPA, EP, LP, e LR hanno dichiarato i loro conflitti d'interesse con la ricerca svolta. Gli altri autori non hanno riportato conflitti d'interesse rilevanti con il lavoro pubblicato.

Riferimenti bibliografici:

Bellinvia A, Prestipino E, Portaccio E, Razzolini L, Fonderico M, Fratangelo R, Tudisco L, Pastò L, Amato MP.

Experience with rituximab therapy in a real-life sample of multiple sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2020 Apr 29. doi: 10.1007/s10072-020-04434-1. [Epub ahead of print]

Statine e inibitori PCSK9: un nuova terapia ipolipemizzante

A cura della Dott.ssa Giulia Valdiserra e del Dott. Marco Tuccori

Un alterato profilo lipidico, caratterizzato da un aumento del livello di lipoproteine a bassa densità (LDL), è stato associato alla formazione di placche aterosclerotiche e a un aumento del rischio nello sviluppo di patologie cardiovascolari (atherosclerotic cardiovascular disease "ASCVD"). Le ASCVD comprendono la sindrome coronarica acuta (ACS), infarto del miocardio (MI), angina stabile e instabile, infarto, attacco ischemico transitorio (TIA), rivascolarizzazione arteriosa e patologie delle arterie periferiche. Oltre a uno stile di vita sano, secondo le linee guida della American College of Cardiology (ACC) e l'American Heart Association (AHA), le statine costituiscono il trattamento di prima linea nei pazienti dislipidemici con ASCVD. Oltre alle statine possono essere prescritti altri ipolipemizzanti come resine sequestranti di acidi biliari, inibitori dell'assorbimento del colesterolo, fibrati, acido nicotinico e acidi grassi omega-3 polinsaturi. Recenti studi clinici hanno dimostrato che l'aggiunta al trattamento con le statine di inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 epatica (PCSK9i) riducono i livelli di LDL del 64%, una diminuzione maggiore rispetto alle strategie terapeutiche disponibili.

Questa review, raccoglie i principali studi clinici che, alla luce dei risultati promettenti potrebbero influenzare le linee guida e la pratica clinica nel trattamento dell'ipercolesterolemia proponendo sfide future per il trattamento con PCSK9i.

La PCSK9, in parte, contribuisce alla modulazione del metabolismo delle LDL; una volta secreta nel circolo sanguigno la forma attiva della PCSK9 si lega ai recettori delle LDL promuovendone l'internalizzazione e la degradazione lisosomiale. Inoltre interferisce con il riciclo delle LDL, riducendo la densità dei recettori di membrana e aumentando i livelli plasmatici di LDL. I PCSK9i grazie alla loro elevata affinità di legame, inibiscono il legame tra PCSK9 - recettore, aumentando il numero di recettori LDL epatici e favorendo il reuptake delle LDL circolanti. I PCSK9i più promettenti sono evolocumab e alirocumab, anticorpi monoclonali totalmente umanizzati, prodotti con la tecnica del DNA ricombinante in cellule di ovaio di criceto cinese. Gli studi clinici più rilevanti su questa classe di farmaci sono denominati FOURIER, ODYSSEY e SPIRE-1/SPIRE-2.

Lo studio clinico FOURIER (The Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 inhibition in subjects with Elevated Risk) è uno studio randomizzato, doppio-cieco, placebo controllato che valutava l'efficacia e la sicurezza del trattamento di ASCVD con evolocumab e statine. I pazienti sono stati randomizzati in 3 bracci di trattamento: statine con evolocumab 140mg ogni 2 settimane, statine con evolocumab 420mg ogni mese o al placebo. Il periodo di follow up era di 2.2 anni. Lo studio ha correlato l'insorgenza dei principali eventi avversi cardiovascolari con la riduzione dei livelli di LDL nei gruppi di trattamento. I risultati hanno mostrato che i pazienti trattati con evolocumab avevano una riduzione del 59% dei livelli di LDL dopo 48 settimane rispetto al placebo; inoltre la percentuale di insorgenza di eventi cardiovascolari gravi nei pazienti trattati con evolocumab era inferiore al 10%. Nei pazienti trattati con evolocumab gli unici eventi avversi presentati riguardavano reazioni allergiche nel sito di iniezione o infezioni delle alte vie respiratorie.

Lo studio clinico ODYSSEY (The Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) è uno studio randomizzato, doppio-cieco, placebo controllato che valutava l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di pazienti con ACS in trattamento con alirocumab. Il periodo di follow up è stato di 2.8 anni. I pazienti per essere arruolati dovevano avere avuto un ASC almeno un anno prima della randomizzazione. Inoltre i pazienti dovevano seguire un regime alimentare stabilito dallo studio stesso. La dose iniziale di alirocumab sottocutaneo era di 75mg; la dose veniva modificata nel corso dello studio in base ai livelli di LDL. Lo studio ODYSSEY, come il FOURIER, ha correlato l'insorgenza dei principali eventi avversi cardiovascolari con la riduzione dei livelli di LDL nei gruppi di trattamento. Alirocumab ha dimostrato di ridurre i livelli di LDL del 62,7% al mese 48 rispetto al placebo. La percentuale d'insorgenza di eventi cardiovascolari e non, nei pazienti trattati con alirocumab, è paragonabile a quello del FOURIER.

Lo studio clinico SPIRE-1 e SPIRE-2 (The Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events) ha valutato l'efficacia di bococizumab in pazienti con un elevato rischio cardiovascolare. A differenza di FOURIER e ODYSSEY, in questo studio è stato utilizzato un PCSK9i umanizzato (circa 97% umano); questo ha implicato una precoce sospensione dello studio a causa di un aumento della produzione di anticorpi anti-farmaco nel 15-20% dei pazienti. Nonostante questo, il trial aveva ottenuto risultati interessanti, mostrando che la riduzione dei livelli di LDL era maggiore rispetto al controllo e correlata al livello di anticorpo.

Sino ad oggi il trattamento con le statine è stato il gold standard per il trattamento dell'ipercolesterolemia. Gli innumerevoli studi clinici dimostrano che le statine riducono i livelli di LDL tanto da prevenire i principali eventi cardiovascolari. Nonostante questo una quota parte dei pazienti trattati non raggiunge i livelli target di LDL a causa di una scarsa aderenza alla terapia, per problemi di tollerabilità o resistenza al trattamento. Infatti come ha dimostrato lo studio IMPROVE-IT l'associazione di una statina e di un farmaco non-statina (in questo caso ezetimibe) migliora l'aderenza al trattamento e quindi gli outcome cardiovascolari. I risultati promettenti degli studi sopracitati hanno portato all'introduzione nel 2018 di ezetimibe e PCSK9i nelle linee guida ACC/AHA per la gestione del paziente dislipidemico. Nel 2019 anche la European Society of Cardiology (ESC) e la European Atherosclerosis Society (EAS) hanno aggiornato le loro linee guida in linea con quelle americane.

Un programma di studio che merita di essere ricordato è denominato ORION e prevede l'uso dell'inibitore PCSK9 è inclisiran. Il programma ORION è suddiviso in ORION-1 (fase I) e ORION-10 (fase III): lo studio ha l'obiettivo di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di una o due dosi di inclisiran (200, 300 e 500 mg) o placebo al baseline e dopo 180 giorni. In particolare i risultati di ORION-10 hanno mostrato che l'iniezione sottocutanea di inclisiran 300mg due volte l'anno, ha ridotto del 56% i livelli di LDL. Questo risolverebbe la scarsa aderenza al trattamento con altri PCSK9i, causata dalla somministrazione sottocutanea ogni 2 settimane o una volta al mese.

Gli inibitori PCSK9 hanno un notevole potenziale sul trattamento delle dislipidemie e sono una buona alternativa alle statine in caso di intolleranza e/o resistenza al trattamento. Deve essere approfondito l'uso di questi farmaci in pazienti con quadri clinici più complessi così come i meccanismi di insorgenza di resistenza. Un altro ostacolo da superare rimane l'accessibilità alla terapia con PCSK9i in relazione all'elevato costo di produzione. Nonostante questo è molto probabile che in futuro questa classe di ipolipemizzanti segni un cambiamento nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Parole chiave: alirocumab, evolocumab, PCSK9 inibitori, linee guida, lipoproteine a bassa densità, principali eventi cardiovascolari.

Conflitto d'interesse: gli autori dichiarano di non avere conflitto di interesse.

Riferimenti bibliografici: Gallego-Colon, E., Daum, A., Yosefy, C., Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy, European Journal of Pharmacology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173114>.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Protezione facciale per gli operatori sanitari durante le pandemie: una scoping review*A cura della Dott.ssa Cristina Luceri, Università di Firenze*

Lo scorso 31 dicembre 2019, la Commissione sanitaria municipale di Wuhan ha annunciato la comparsa di un nuovo coronavirus, denominato SARS-CoV-2. Nell'arco di 3 mesi, più di 100.000 casi sono stati riscontrati in tutto il mondo che sono raddoppiati nel giro di 2 settimane. Il 7 febbraio 2020, l'OMS ha dichiarato una richiesta di dispositivi di protezione individuale (DPI) di 100 volte maggiore da inizio epidemia, con un incremento di prezzo fino a 20 volte. A causa dell'elevata richiesta sanitaria e dell'emergenza sanitaria causata da SARS-CoV-2, gli sforzi per produrre e accumulare una scorta utile di respiratori N95 e mascherine per il viso non sono stati sufficienti, determinando il ricorso al riutilizzo di DPI o all'uso di DPI non conformi agli standard richiesti.

Obiettivo di questa scoping review è stato quello di analizzare dati disponibili su impiego ed efficacia di DPI ad uso sanitario e di altre alternative di protezione facciale per gli operatori sanitari in un contesto di crescente carenza globale di questi dispositivi legata alla pandemia da SARS-CoV-2.

Gli autori dell' Oregon Health and Science University hanno effettuato una scoping review, cioè una revisione della letteratura su: i) trasmissione e prevenzione della SARS e di altre malattie respiratorie, ii) strategie per uso prolungato, riutilizzo e decontaminazione dei DPI per la protezione del viso, iii) efficacia e sicurezza di mascherine improvvisate. La ricerca in PubMed ha incluso tutti gli studi pubblicati nel periodo da gennaio 2000 a marzo 2020 al fine che i risultati fossero applicabili alle attuali normative sui DPI. È stata inoltre inclusa la cosiddetta grey literature, cioè testi diffusi dagli stessi autori, enti e organizzazioni pubbliche o private, descrizioni di prodotti, linee guida e documenti di informazione ed istruzione, in modo da ottenere un quadro completo della situazione, visto anche il rapido sviluppo della pandemia. Su 5462 articoli, di cui 269 accessibili come testo completo, 48 hanno soddisfatto i criteri di inclusione; 19 delle 41 fonti di grey literature sono state selezionate in base i criteri di inclusione.

A livello sperimentale, i respiratori N95 dimostrano un'efficace capacità di filtrazione di nanoparticelle e bioaerosol. Rispetto alle mascherine chirurgiche, offrono una protezione superiore contro aerosol e virus di dimensioni simili a quelli dell'influenza, specialmente se combinati con una protezione oculare. La stratificazione di cinque maschere chirurgiche migliora l'efficienza di filtrazione anche se con punteggi inferiori rispetto al minimo richiesto per i respiratori N95 (13,7 vs 100). Per fornire la giusta protezione, i respiratori N95 devono aderire bene al volto di chi li indossa. Personale non addestrato ad indossare in modo corretto questi dispositivi, sottoposto a Fit test (test nel quale si misurano le perdite intorno al volto, ottenendo un risultato numerico chiamato Fit Factor), non raggiunge il valore minimo di 100, fissato dalla FDA per gli ambienti di lavoro. L'aggiunta di una barriera di vaselina previene il passaggio di aria dai lati della maschera, riducendo l'esposizione a particelle virali sospese nell'aria, rendendo questa una potenziale strategia compensativa quando non è possibile eseguire il Fit test. Gli schermi facciali offrono una barriera di protezione da contaminazione dovuta a schizzi e aerosol a spruzzo, generati durante una broncoscopia, espirazioni delle vie aeree e intubazione. Utilizzando tosse simulata, gli schermi facciali riducono il rischio di esposizione per inalazione fino al 95%, immediatamente dopo la produzione di aerosol ma la protezione si riduce con particelle di aerosol più piccole e 30 minuti dopo tosse simulata, a causa della persistenza delle particelle sospese nell'aria e del flusso di particelle attorno ai lati della maschera. Per quanto concerne l'efficacia delle mascherine chirurgiche, i dati clinici sono

contrastanti: l'incidenza di sintomi da infezione delle vie respiratorie superiori è simile tra operatori che indossano o meno mascherine ma l'uso di mascherine chirurgiche è risultato associato a valori d'incidenza di comparsa di influenza non inferiori rispetto a quelli ottenuti con l'uso di respiratori N95. Altri studi clinici riportano invece un'incidenza più alta di infezioni negli operatori sanitari che usano mascherine rispetto a quelli che usano respiratori N95, testati o meno con il Fit test, ed emerge una riduzione significativa dell'efficacia della filtrazione, con perdite d'aria laterali, tra dispositivi fit-tested o meno. Un case report riferisce di 41 operatori sanitari esposti a SARS-CoV-2 attraverso aerosol: nessuno ha contratto la malattia sebbene l'85% indossasse mascherine chirurgiche e solo il 15% respiratori N95. Questi dispositivi mantengono la funzionalità per 8 ore di uso continuo o intermittente. I produttori raccomandano il loro smaltimento dopo stretto contatto con un paziente infetto, o con procedure che generano aerosol o contaminazione con fluidi corporei. L'aggiunta di una maschera facciale lavabile o di una mascherina chirurgica su un respiratore N95, può aumentarne il tempo di utilizzo sebbene questo approccio aumenti il disagio dell'operatore a causa della maggiore resistenza respiratoria. Uno studio di laboratorio ha dimostrato che il fit factor di un respiratore N95 si riduce dopo 5 cicli di utilizzo. Studi con modelli di SARS-CoV-2 dimostrano la persistenza di particelle virali sui respiratori N95 fino a 24 ore, suggerendo la necessità di una decontaminazione prima del loro riutilizzo. L'uso di radiazione germicida ultravioletta (UVGI), ossido di etilene, riscaldamento a forno secco e vapore di perossido di idrogeno, sembrano consentire la decontaminazione efficace dei respiratori N95, mantenendone la funzionalità, rispetto ad altre strategie possibili. La carenza di DPI ha determinato la necessità di utilizzare mascherine improvvisate. L'incidenza di malattie respiratorie è risultata significativamente più alta in soggetti che avevano fatto uso continuo di mascherine in tessuto di cotone a due strati rispetto a personale che aveva indossato mascherine chirurgiche (RR=13,00; IC95%=1,69-100,07). La penetrazione particellare è risultata pari al 97% per le maschere in tessuto contro il 44% delle mascherine chirurgiche. Tuttavia, pur emergendo la superiorità della protezione fornita da un respiratore N95 e dalle mascherine chirurgiche in studi in vitro, le maschere in tessuto evidenziano un fattore di protezione comunque maggiore di uno. Rispetto a mascherine fatte in casa usando magliette di cotone, le mascherine chirurgiche sono tre volte più efficaci ma entrambe possono ridurre la dispersione di goccioline. Le maschere di stoffa sono un'alternativa a basso costo; aumentando il numero di strati si può aumentarne la capacità di prevenire la trasmissione virale, così come è fondamentale selezionare il tessuto più adatto per migliorarne la vestibilità sul viso e la resistenza alla penetrazione di particelle. Tessuti in misto cotone catturano particelle di 0,02 µm con efficacia del 70%; i sacchetti per aspirapolvere sono efficaci all'89% nel catturare particelle di dimensioni analoga ma non sono raccomandati a causa della loro scarsa traspirabilità. A rendere scarsamente conclusive le evidenze relative alle mascherine fatte in casa c'è l'estrema eterogeneità dei tessuti usati in termini di densità delle fibre, resistenza alla trazione, permeabilità all'aria e rigidità alla flessione. Gli involucri di sterilizzazione chirurgica sono un altro materiale potenzialmente utile per realizzare mascherine improvvisate essendo costituiti dalla sovrapposizione di 3 filamenti di tessuto non tessuto di polipropilene, simile a quello utilizzato per le mascherine chirurgiche. L'aggiunta di un filtro ad una mascherina di stoffa potrebbe teoricamente aumentarne l'efficacia e alcuni hanno proposto di utilizzare filtri per riscaldamento, ventilazione o condizionamento che hanno proprietà di filtraggio granulometriche simili a quelle dei respiratori N95.

Le attuali linee guida dell'OMS per la prevenzione della trasmissione di SARS-CoV-2 includono l'uso di respiratori N95 per procedure che generano aerosol e mascherine chirurgiche in caso di contatto con pazienti infetti. Rispetto alle mascherine, i respiratori N95 hanno prestazioni migliori nei test, con una protezione superiore in ambito ospedaliero e ambulatoriale. La protezione offerta da mascherine improvvisate o riutilizzate è preferibile alla mancanza di protezione ma al momento mancano dati su materiali e formati migliori o informazioni sull'efficacia di un uso combinato con uno schermo facciale. La ricerca scientifica su SARS-CoV-2 sta rapidamente progredendo e potrebbero diventare disponibili nuove informazioni sui DPI più adeguati, su come ottenere una protezione del viso estemporanea e sui metodi di decontaminazione più efficaci. La stesura di questa scoping review è risultata complicata dalla scarsità di studi specifici sull'infezione da SARS-CoV-2 e di analisi su sicurezza ed efficacia del riutilizzo o alla messa a punto di DPI in caso di emergenza sanitaria, aspetti indispensabili per

definire linee guida basate sull'evidenza.

Parole chiave: infezione, profilassi, dispositivi di protezione individuale.

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico: Garcia Godoy LR, et al. Facial protection for healthcare workers during pandemics: a scoping review. *BMJ Glob Health.* 2020;5(5):e002553.

Infezioni associate al riutilizzo di pacemaker e defibrillatori risterilizzati

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron, Università di Padova

L'accesso a pacemaker permanenti e defibrillatori/cardiovertitori impiantabili (ICD) risulta complesso in paesi con risorse limitate. Una potenziale strategia per affrontare le disparità nell'accesso a dispositivi cardiaci è la raccolta di dispositivi post mortem, ancora in buone condizioni e con un'adeguata durata della batteria, che possono essere risterilizzati e riutilizzati. Sebbene il concetto di riutilizzo di dispositivi elettronici impiantabili cardiaci sia stato proposto più di una decina di anni fa, la scarsità di dati di sicurezza sulla potenziale insorgenza d'infezioni ha bloccato qualsiasi programma di riutilizzo di dispositivi. Alcuni studi, prevalentemente monocentrici su limitate serie di casi, hanno fornito dati incoraggianti ma non esaustivi per la mancanza di un gruppo di controllo, trattato con nuovi dispositivi, e di una potenza statistica insufficiente. Nel 1983, è stato istituito un programma presso il Montreal Heart Institute per inviare a paesi con risorse sanitarie limitate sia pacemaker che ICD riciclati da sottoporre a risterilizzazione e riutilizzo; questo programma si è successivamente evoluto in un'iniziativa a livello cittadino. Nel 2003 è stato creato un registro prospettico sul decorso sanitario dei pazienti.

Scopo del presente studio è stato determinare l'incidenza di infezione in seguito a impianto primario di pacemaker o ICD nuovo oppure risterilizzato e riutilizzato, ed identificare possibili fattori associati all'infezione.

Da quando è stato istituito nel 1983, un totale di 28 case funebri e crematori nella provincia del Quebec, in Canada, hanno partecipato al programma di riutilizzo dei dispositivi del Montreal Heart Institute. Pacemaker e ICD sono stati estratti post mortem dopo consenso informato del paziente prima della morte o l'autorizzazione di un parente più prossimo. I pacemaker e gli ICD sono stati inviati al Montreal Heart Institute, dove sono stati classificati e soggetti a pulizia, decontaminazione e valutazione sullo stato di funzionamento. I dispositivi utilizzabili sono stati inviati al centro deputato alla disinfezione, risterilizzazione e riutilizzo. Ai pazienti riceventi è stato richiesto il consenso per l'impianto di dispositivi cardiaci di seconda mano dopo aver ricevuto informazioni esplicite sui potenziali pericoli e rischi associati al riutilizzo. Nel 2003, è stato creato il registro prospettico Heart to Heart come misura di controllo di qualità per consentire il monitoraggio degli esiti nei pazienti arruolati nel programma. Il registro comprende dati anonimizzati riferiti a luogo e data dell'intervento chirurgico, indicazione primaria per impianto del dispositivo, sesso ed età del paziente al momento dell'intervento; tipo di dispositivo (ad es. pacemaker o ICD, con o senza terapia di resincronizzazione cardiaca), produttore e modello del dispositivo, e numero e posizione dei fili/conessioni. Un sottogruppo di centri coinvolti nel programma di riutilizzo dei dispositivi è stato selezionato per la partecipazione allo studio secondo i seguenti criteri di inclusione: presenza di 2-5 medici responsabili dell'impianto, con almeno un specialista con più di 5 anni di esperienza; disponibilità di strutture per la sterilizzazione a base di ossido di etilene conformi ai requisiti dell'American National Standards Institute, dell'Association for the Advancement of Medical Instrumentation, dell'International Organization for Standardization (ANSI/AAMI/ISO). Come profilassi, è stata somministrata almeno una dose di antibiotico (cefalosporina, derivato della penicillina o vancomicina) per via endovenosa prima della procedura chirurgica d'impianto. La prima visita di follow-up è stata programmata a 4-6 settimane dall'intervento. I pazienti con

ICD o dispositivi di terapia di resincronizzazione cardiaca sono stati poi seguiti almeno due volte l'anno mentre quelli con pacemaker solo una volta all'anno. Sono stati inclusi nello studio soggetti di qualsiasi età con un impianto primario di pacemaker o ICD riutilizzato, inviato da Montreal nel periodo da gennaio 2003 a febbraio 2017. Ogni paziente con un pacemaker riutilizzato o ICD è stato abbinato a tre pazienti di controllo in cui erano stati impiantati nuovi dispositivi al Montreal Heart Institute. La corrispondenza esatta fra casi e controlli è stata eseguita in base a tipo di dispositivo, età e sesso del paziente, numero di fili/conessioni, elettrocatereteri e data di impianto. Le informazioni di follow-up sono state raccolte in modo retrospettivo in ciascun centro partecipante fino a novembre 2019. I dati raccolti hanno incluso modifiche al dispositivo, data dell'ultima visita, sviluppo di infezioni e morte (relativi al dispositivo o altro). Come outcome primario è stato scelto un composito di infezione o morte correlata al dispositivo nei 2 anni di follow-up. L'infezione è stata definita secondo le linee guida dell'American Heart Association sulle infezioni cardiache da dispositivo elettronico, includendo lacerazione della cute, infezione nella tasca chirurgica, sede del generatore, ed endocardite infettiva correlata al dispositivo. La morte correlata al dispositivo è stata definita come morte attribuibile a un'infezione correlata al dispositivo, a un malfunzionamento o all'esaurimento prematuro della batteria.

Da quando il programma di riutilizzo dei dispositivi è stato avviato nel 1983 in Canada, sono stati sottoposti a valutazione per l'ammissibilità un totale di 13.984 pacemaker e ICD, precedentemente utilizzati. Di questi 1748 (12,5%) sono stati inviati per l'impianto primario a otto centri partecipanti a Cuba, Repubblica Dominicana, Ecuador, Guatemala, Honduras e Messico. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che hanno ricevuto dispositivi prima dell'istituzione del registro nel 2003 (398 pazienti), così come quelli i cui dispositivi sono stati impiantati nei centri di Cuba ed Ecuador, che non soddisfacevano i criteri di ammissibilità (299 pazienti). La popolazione inclusa nello studio ha compreso i rimanenti 1051 pazienti (43,6% donne) dal Messico (378 pazienti [36,0%]), dalla Repubblica Dominicana (295 [28,1%]), dal Guatemala (280 [26,6%]) e dall'Honduras (98 [9,3%]) che sono stati abbinati, in rapporto 1:3, a 3153 pazienti di controllo, sottoposti ad impianto primario di nuovi dispositivi a Montreal. L'età media (\pm DS) dei pazienti con dispositivi riutilizzati è stata pari a $63,2 \pm 18,5$ anni. Complessivamente, l'85% ha ricevuto un pacemaker mentre il 15% un ICD; 60 dispositivi erano dispositivi per la terapia di risincronizzazione cardiaca, di cui 7 stimolatori cardiaci e 53 ICD. Sono stati impiantati uno, due o tre elettrocatereteri, rispettivamente, nel 55,5%, 38,8% e 5,7% dei casi. A 2 anni di follow-up, si sono verificate infezioni in 21 pazienti (2,0%) con dispositivi riutilizzati e in 38 (1,2%) con nuovi dispositivi (HR=1,66; IC95%=0,97-2,83; P=0,06). Non sono stati riscontrati decessi correlati al dispositivo. I patogeni principalmente implicati sono stati *Staphylococcus aureus* (in 13 pazienti [61,9%] con infezioni che coinvolgevano dispositivi riutilizzati e in 23 pazienti [60,5%] con infezioni che coinvolgevano nuovi dispositivi), e *S. epidermidis* (in 3 pazienti [14,3%] con dispositivi riutilizzati e in 9 pazienti [23,7%] con nuovi dispositivi). Altri agenti infettivi includevano *Cutibacterium acnes* (1 infezione con dispositivo riutilizzato e 3 con nuovo dispositivo), *Pseudomonas aeruginosa* (0 e 2 infezioni, rispettivamente) e altri o sconosciuti (4 e 1 infezione, rispettivamente). L'unico fattore significativamente associato all'esito primario è risultata la più giovane età del paziente (HR=0,98 per anno di età; IC95%=0,97-0,99).

In conclusione, l'incidenza di infezione o morte correlata al dispositivo a 2 anni di pazienti che hanno ricevuto un pacemaker o defibrillatore risterilizzato e riutilizzato in paesi con risorse economiche ridotte, è stata pari al 2,0%, valore paragonabile a quello osservato nei pazienti impiantati con nuovi dispositivi in Canada. È importante considerare che tutti i produttori di dispositivi etichettano i propri prodotti come idonei solo per un singolo utilizzo, in modo tale che negli Stati Uniti, in Europa o in Canada non possano essere reimpiantati dal momento che la Food and Drug Administration considera il riutilizzo dei pacemaker come una pratica eticamente discutibile. Sebbene il rischio sembri essere basso, la trasmissione di malattie infettive rimane un potenziale problema dal momento che lo sviluppo della malattia di Creutzfeldt-Jakob è particolarmente preoccupante, considerando che i prioni sono resistenti ai metodi di sterilizzazione convenzionali.

Parole chiave: infezione; riutilizzo; dispositivi cardiaci impiantabili.

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico:

Khairy TF, et al. Infections associated with resterilized pacemakers and defibrillators. N Engl J Med. 2020;382(19):1823-1831.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Giulia Valdiserra (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.
