



Newsletter numero 288 del 01.12.2020

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

- Effetti di canaglifozin sull'anemia in pazienti con diabete di tipo II e malattia renale cronica: analisi post-hoc dello studio clinico randomizzato e controllato CREDENCE
- Efficacia e sicurezza degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9: una review aggiornata evidence-based
- Statine e esiti in pazienti ospedalizzati affetti da COVID-19: uno studio retrospettivo
- Inefficacia del cranberry nelle infezioni urinarie tipiche nei pazienti con lesioni al midollo spinale: review sistematica e meta-analisi

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Associazione tra la composizione strutturale della superficie della protesi mammaria e il rischio di recidiva di cancro della mammella
- Impianto cocleare in bambini con ipocausia unilaterale: una revisione sistematica e meta-analisi
- Il Cytosponge-trefoil factor 3 rispetto alla cura standard per identificazione dell'esofago di Barrett nell'assistenza primaria: uno studio multicentrico, pragmatico, randomizzato e controllato

Effetti di canaglifozin sull'anemia in pazienti con diabete di tipo II e malattia renale cronica: analisi post-hoc dello studio clinico randomizzato e controllato CREDESCENCE*A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Canaglifozin inibendo il trasportatore renale del sodio-glucosio 2 (SGLT2) aumenta l'escrezione urinaria di glucosio riducendone le elevate concentrazioni plasmatiche nei pazienti con diabete di tipo 2. Poiché gli inibitori del SGLT2 inibiscono simultaneamente il riassorbimento di sodio e di glucosio nel tubulo prossimale, per tali farmaci è stato osservato un lieve effetto diuretico che è stato associato con la contrazione del volume plasmatico, miglioramento della pressione e del peso corporeo e aumento dell'ematocrito. L'aumento dell'ematocrito è comunemente attribuito all'emoconcentrazione, ma gli inibitori SGLT2 determinano anche un aumento dell'eritropoietina, seppur transiente, e della conta eritrocitaria che insieme determinano l'aumento volume-dipendente dell'ematocrito e dell'emoglobina. Gli effetti appena descritti sull'eritropoiesi suggerirebbero che gli inibitori SGLT2 potrebbero ridurre l'incidenza di anemia. Lo studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato "Canaglifozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation – CREDESCENCE" ha valutato gli effetti del canaglifozin sugli esiti renali in pazienti affetti da diabete di tipo II e malattia renale cronica.

Nel presente studio si descrive l'analisi pot-hoc dello studio CREDESCENCE effettuata con l'obiettivo di verificare gli effetti di canaglifozin sui parametri ematologici ed esiti correlati all'anemia in pazienti con diabete tipo II e malattia cronica renale.

In breve, il CREDESCENCE ha arruolato pazienti di età ≥ 30 anni affetti, da diabete di tipo II con livelli di emoglobina glicata (HbA1c) compresi tra 6,5-12,0% (48-108 mmol/mol). I pazienti, inoltre, presentavano malattia cronica renale definita come segue: eGFR di 30 mL/min fino a meno di 90 mL/min per 1,73 m² e rapporto albuminuria/creatininuria maggiore di 33,9 fino a 565,6 mg/mmol (> 300 a 5000 mg/g). Tali criteri di inclusione hanno portato all'arruolamento di 4401 soggetti che sono stati poi assegnati in maniera randomizzata a ricevere canaglifozin o placebo. Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose stabile di inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS) per almeno 4 settimane prima della randomizzazione. I partecipanti sono stati poi assegnati al trattamento con canaglifozin alla dose di 100 mg al giorno o placebo. Dal database dello studio CREDESCENCE sono stati poi estratti i seguenti dati: concentrazione di emoglobina, ematocrito e conta eritrocitaria. L'albumina sierica e le proteine totali sono state misurate durante lo studio e considerati quali surrogati per il monitoraggio del volume plasmatico. Gli autori del presente studio hanno innanzitutto cercato nel database eventi avversi suggestivi di anemia ed eventuali terapie di supporto utilizzate per il trattamento della stessa, quali agenti stimolanti l'eritropoiesi, trasfusioni di globuli rossi e ferro. L'esito composito primario dell'analisi è rappresentato dall'evento anemia riportato dallo sperimentatore o inizio di terapia per il trattamento dell'anemia fino alla fine dello studio. Gli esiti secondari sono stati: anemia di nuova insorgenza, anemia grave e correzione dell'anemia in soggetti arruolati nei quali già al basale era stata diagnosticata tale patologia. Le variabili continue con una distribuzione simmetrica sono state presentate come media (e deviazione standard), quelle invece con una distribuzione asimmetrica sono state presentate e descritte come mediana. Il volume plasmatico al basale è stato calcolato in base alla seguente formula Kaplan-Hakim:

Volume plasmatico = $(1 - \text{ematocrito}) \times (a + [b \times \text{peso corporeo (Kg)}])$

Dove l'ematocrito è una frazione, e $a=1530$ negli uomini e 864 nelle donne, $b=41$ nei soggetti di sesso maschile e $47,9$ in quelli di sesso femminile. Sono stati analizzati i cambiamenti delle medie dei minimi quadrati dal basale nel tempo della concentrazione di emoglobina, ematocrito, conta eritrocitaria, proteine totali e albumina sierica usando modelli lineari ad effetti misti con una probabilità basata su misure ripetute fino alla settimana n. 182. Gli effetti di canaglifozin rispetto al placebo sulla modifica media della concentrazione di emoglobina sono stati determinati per sottogruppi di pazienti definiti in base all'età (< 65 anni vs ≥ 65 anni), genere, anemia (concentrazione di emoglobina < 130 g/L negli uomini o < 120 g/L nelle donne), concentrazione di emoglobina (< 100 g/L, 100 a < 120 g/L, 120 a < 130 g/L o ≥ 130 g/L), ematocrito (inferiore al valore mediano, valore mediano, maggiore del valore mediano; $0,41$ per i soggetti di sesso maschile e $0,38$ per quelli di sesso femminile), volume

plasmatico calcolato (inferiore al valore mediano, valore mediano, maggiore del valore mediano; 2952 mL per gli uomini e 2791 mL per le donne), trattamento al basale dell'anemia (preparati a base di ferro o agenti stimolanti l'eritropoiesi), razza, abitudine al fumo, storia di ipertensione e malattie cardiovascolari, durata del diabete (<15 anni vs ≥ 15 anni), BMI (<30 kg/m² o ≥30 kg/m²), pressione sistolica (<140 mmHg o ≥140 mmHg), HbA1c (<8% [64mmol/mol] o ≥ 8% [64mmol/mol]), proteine totali (<60 g/L o ≥60 g/L), albumina sierica (<35 g/L o ≥35 g/L), eGFR (da 30 a <45 mL/min per 1,73 m², da 45 a <60 mL/min per 1,73 m² o da 60 a <90 mL/min per 1,73 m²), rapporto albuminuria/creatininuria (<113 mg/mmol o ≥113 mg/mmol) e utilizzo di diuretici. Gli effetti del canagliflozin rispetto al placebo sull'anemia sono stati verificati mediante un modello di analisi di rischio (hazard ratio) di Cox. Al fine di verificare l'associazione tra l'evento anemia e rischio di eventi renali, cardiovascolari o altri eventi avversi è stato applicato un modello di regressione multivariata di rischi proporzionali. CREDENCE ha arruolato un totale di 4401 soggetti assegnati in maniera casuale a ricevere canagliflozin (n. 2202) o placebo (n. 2199). Il follow-up mediano è stato di 2,6 anni fino all'ultima visita come da protocollo. Al basale la concentrazione media di emoglobina è risultata pari a 132,0 g/L (deviazione standard-DS 17,7), ematocrito medio 40,4% e la conta eritrocitaria media 4,47x10¹²/L. 1599 (36%) pazienti presentavano al basale anemia (emoglobina <130g/L negli uomini e <120 g/L nelle donne; inoltre, 117 soggetti arruolati manifestavano al basale anemia severa (emoglobina <100 g/L). Al basale, 233 (5%) soggetti sul totale della popolazione arruolata ha riferito di utilizzare preparazioni a base di ferro e 33 (<1%) agenti stimolanti l'eritropoiesi. La concentrazione di emoglobina e l'ematocrito in media sono risultati più bassi nelle donne così come la proporzione di partecipanti con anemia (41% nelle donne rispetto al 34% negli uomini). Al basale, la misurazione dell'emoglobina è risultata disponibile per 4395 soggetti e per 4048 soggetti ne è stata effettuata almeno una durante il periodo di follow-up. La concentrazione media di emoglobina, ematocrito e conta eritrocitaria sono risultate aumentate dopo la randomizzazione nei soggetti assegnati a canagliflozin e tale risultato si è confermato anche durante il follow-up. Tuttavia, in entrambi i gruppi a confronto, a partire dal 12esimo mese di osservazione, i tre parametri hanno mostrato una riduzione. Confrontando i due gruppi, la concentrazione di emoglobina media, l'ematocrito e la conta eritrocitaria sono risultati più elevati nel gruppo canagliflozin. L'aumento della concentrazione di emoglobina rispetto al basale è, tuttavia, risultata più elevata nei soggetti di sesso maschile. L'effetto di canagliflozin sull'emoglobina è risultato più consistente a prescindere dai valori al basale o dalla presenza o assenza di anemia. I soggetti trattati con canagliflozin hanno, inoltre, mostrato un aumento dell'albumina sierica e della concentrazione delle proteine totali rispetto al placebo. L'effetto proporzionale di canagliflozin sull'emoglobina, ematocrito e conta eritrocitaria è risultato più consistente rispetto allo stesso in termini, però, di proteine totali o albumina sierica. Durante il periodo di osservazione, 2,6 anni, per 573 soggetti è stato segnalato anemia o iniziato una terapia per il trattamento della stessa. Di questi 573 soggetti non si è osservata una distribuzione differente tra i due gruppi a confronto. Il rischio di anemia o di terapia per il trattamento della stessa è risultato più basso nel gruppo canagliflozin (HR 0,65, IC95% 0,55-0,77; p<0,0001). L'effetto sull'anemia è risultato più marcato nei soggetti non trattati con diuretici al basale. In generale, l'effetto di canagliflozin è risultato tangibile in tutti i sottogruppi definiti in base alle caratteristiche, cliniche o demografiche al basale. Inoltre, rispetto al gruppo placebo, nei pazienti trattati con canagliflozin l'anemia, come evento, è stata osservata in misura inferiore, così come terapie utili per il trattamento di tale disordine ematologico. Il rischio di insorgenza di anemia è risultato più basso nel gruppo canagliflozin rispetto al placebo per quei partecipanti senza anemia al basale. Anche il rischio di grave anemia è risultato più basso nel gruppo canagliflozin. Tuttavia, contrariamente a quanto appena descritto, nei soggetti con anemia al basale, la correzione della patologia è stata osservata con maggiore frequenza nel gruppo canagliflozin.

Il presente studio ha evidenziato che canagliflozin riduce il rischio di anemia ed esiti ad essa correlati in pazienti affetti da diabete di tipo II con malattia renale cronica. Tali risultati suggerirebbero, pertanto, che canagliflozin potrebbe essere utile per la gestione dell'anemia in questa popolazione.

Riferimento bibliografico: Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, Bakris G, Edwards R, Levin A, Mahaffey KW, Neal B, Pollock C, Rosenthal N, Wada T, Wheeler DC, Perkovic V, Heerspink HJL. Effects of

canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Nov;8(11):903-914. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30300-4. PMID: 33065060.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano i propri conflitti di interesse.

Parole chiave: Anemia, canagliflozin, malattia renale cronica, diabete tipo II, CREDENCE trial.

Efficacia e sicurezza degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9: una review aggiornata evidence-based

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

È noto che le terapie ipolipemizzanti (LLT), mirate al colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C), riducono il rischio cardiovascolare (CV), come dimostrato dai benefici significativi apportati dalla terapia con statine nella prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica primaria e secondaria. Sebbene le statine costituiscano la pietra miliare delle LLT, tale trattamento farmacologico non sempre garantisce la prevenzione di eventi CV e spesso i pazienti in trattamento possono sviluppare un'intolleranza alle statine, con conseguente incapacità di raggiungere i livelli target di LDL-C. Ezetimibe, in combinazione con le statine, ha mostrato un abbassamento dei livelli di LDL-C e una riduzione dei rischi CV. Tuttavia, tali miglioramenti sono modesti e i dati relativi alla monoterapia con ezetimibe sono scarsi. Pertanto, è stata studiata una LLT alternativa per ridurre ulteriormente i livelli di LDL-C e quindi il rischio CV. Gli anticorpi monoclonali sono nuovi agenti ipolipemizzanti che riducono i livelli di LDL-C inibendo la proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9). Gli anticorpi attualmente disponibili, alirocumab ed evolocumab, sono sottotipi della immunoglobulina-G completamente umani e sono stati approvati dalla Food and Drug Administration per l'ipercolesterolemia familiare eterozigote e per la prevenzione di eventi cardiovascolari (CV) in pazienti con malattie cardiovascolari. Evolocumab è indicato anche per l'ipercolesterolemia familiare omozigote. Lo sviluppo di un terzo anticorpo, bococizumab, in studi clinici avanzati di fase III è stato abbandonato nel 2016. Dopo il completamento di sei studi, infatti, è stata osservata un'attenuazione inaspettata dell'effetto sul LDL-C nel tempo, oltre a reazioni al sito di iniezione dovuti all'elevata immunogenicità di bococizumab. Tuttavia, è attualmente in corso, con risultati iniziali promettenti, lo sviluppo di nuovi anticorpi monoclonali sperimentali in grado di inibire PCSK9.

In questa review è stata valutata l'efficacia e il profilo di sicurezza degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 nel trattamento dell'ipercolesterolemia familiare e non familiare.

La ricerca relativa agli studi sugli anticorpi monoclonali anti-PCSK9, analizzati nella presente review, è stata effettuata in PubMed il 31 dicembre 2019 e successivamente aggiornata al 1 marzo 2020. Invece, la ricerca relativa a Trials clinici registrati è stata effettuata il 15 marzo utilizzando le piattaforme del National Institutes of Health Registry degli Stati Uniti e il Clinical Trial Registry Platform dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

PCSK9 è una proteina plasmatica a bassa densità, sintetizzata e secreta dagli epatociti. PCSK9 regola il recettore LDL (LDLR) presente sulla superficie degli epatociti e principale responsabile dell'eliminazione, mediante endocitosi, delle particelle LDL circolanti. PCSK9 si lega a LDLR, stabilizza il complesso LDL/LDLR e impedisce il rilascio di LDLR dalla vescicola endocitica causando la distruzione lisosomiale dello stesso e impedendone così il riciclaggio. Conseguentemente, vi è una riduzione della densità di LDLR sulla superficie degli epatociti che influisce sulla capacità di eliminare le particelle di LDL circolanti, portando ad un livello di colesterolo plasmatico più elevato. Studi preclinici hanno dimostrato che PCSK9 ha anche un'azione proinfiammatoria diretta sulle pareti dei vasi che potrebbe essere spiegata dal suo effetto sulla proteina 1 correlata ai LDLR (LRP1), responsabile della regolazione dei macrofagi presenti in corrispondenza delle placche. È stato ipotizzato che PCSK9 circolante nel plasma fluisca attraverso l'ateroma andando ad aumentare la concentrazione di PCSK9 già presente nella placca, responsabile del controllo dell'espressione di LDLR nell'ateroma e della riduzione

dei livelli di LRP1, con conseguente induzione dell'infiammazione. Gli anticorpi monoclonali come alirocumab ed evolocumab, legandosi a PCSK9, ne impediscono il legame con LDLR. Pertanto, l'LDL viene degradato mentre l'LDLR può essere riciclato, accumulandosi sulla membrana dell'epatocita e portando ad una clearance accelerata delle LDL. Pertanto, il blocco terapeutico di PCSK9, tramite anticorpi monoclonali, potrebbe portare ad una combinazione di effetti positivi e negativi, con un effetto netto di riduzione dei livelli di colesterolo LDL e di aumento del volume dell'ateroma causato dall'up-take del colesterolo in corrispondenza della placca.

Un'iniezione di anticorpi monoclonali può inattivare completamente tutto il PCSK9 circolante in poche ore e tutto il PCSK9 appena secreto dopo diversi giorni. L'inibizione di PCSK9 può essere ottenuta anche mirando alla sintesi dello stesso negli epatociti. Inclisiran, un piccolo RNA a lunga durata d'azione (siRNA), inibisce la traduzione dell'mRNA di PCSK9 portando a una riduzione della sintesi di PCSK9. Un'altra molecola che potrebbe essere una potenziale alternativa alle statine è l'acido bempedoico, che agisce inibendo l'adenosina trifosfato (ATP) citrato liasi, enzima coinvolto nella sintesi del colesterolo.

Studi di fase I su evolocumab, alirocumab e bococizumab hanno mostrato una riduzione dei livelli di colesterolo LDL in volontari sani e pazienti con ipercolesterolemia familiare e non familiare e si sono mostrati efficaci, sicuri e ben tollerati. Tali risultati sono stati confermati anche da studi clinici di Fase II e di Fase III. Nei pazienti con ipercolesterolemia primaria, che non hanno raggiunto livelli raccomandabili di C-LDL per il rischio CV, l'effetto degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 sui livelli di C-LDL è stato ampiamente studiato sia in monoterapia che in aggiunta ad altre LLT come statine, ezetimibe e fenofibrato. Diversi studi hanno dimostrato che alirocumab ed evolocumab riducono significativamente i livelli di colesterolo LDL alle settimane 12, 24, 52, 56, 78, 96 e 104 di terapia.

Trials a breve termine (<12 weeks). Lo studio LAPLACE-2 ha arruolato pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista. Evolocumab, 140 mg ogni 2 settimane (Q2W) o 420 mg al mese (QM), ha ridotto il C-LDL del 59-66% o del 62-65%, rispettivamente. Quando aggiunto alle statine ad alta intensità, la dose Q2W ha ridotto il C-LDL dell'86-90%, mentre la dose QM del 93-95%. Circa l'86-94% dei pazienti trattati con evolocumab e il 17-62% con ezetimibe hanno raggiunto livelli di C-LDL <1,8 mmol/L. Nello studio MENDEL-2, evolocumab, somministrato in monoterapia bisettimanalmente e mensilmente, ha ridotto i livelli di colesterolo LDL del 57% e 56,1%, rispetto al 17,8% e 18,6% dell'ezetimibe o allo 0,1% e 1,3% del placebo. Nel 69% dei pazienti trattati con evolocumab sono stati raggiunti livelli di C-LDL <1,8 mmol/L, rispetto all'1% dei pazienti trattati con ezetimibe o placebo (1%). Nello studio giapponese YUKAWA II, sono stati reclutati pazienti ad alto rischio CV con iperlipidemia e dislipidemia mista. Evolocumab, alla dose di 140 mg una volta ogni due settimane o di 420 mg una volta al mese, in aggiunta ad atorvastatina 5 o 20 mg, ha ridotto il C-LDL in media del 67-76%.

Trials di 24 settimane. Negli studi ODYSSEY EAST, ODYSSEY OPTIONS I e ODYSSEY OPTIONS II, alirocumab, alla dose di 75 mg ogni 2 settimane (75Q2W), è stato studiato in pazienti con rischio CV molto elevato e livelli di C-LDL \geq 1,8 mmol/L o con alto rischio CV e livelli di C-LDL \geq 2,6 mmol/L. Nello studio ODYSSEY EAST condotto in tre paesi asiatici, sono state registrate riduzioni dei livelli di colesterolo LDL del 56% con alirocumab rispetto al 20,3% registrato con ezetimibe. Nello studio ODYSSEY OPTIONS I, alirocumab, in aggiunta ad atorvastatina 20 mg e 40 mg, ha ridotto i livelli di colesterolo LDL del 44,1 e 54,0% rispetto al 20,5 e 22,6% con ezetimibe. Nello studio ODYSSEY OPTIONS II, alirocumab è stato aggiunto a rosuvastatina 10 mg o 20 mg. Nel braccio rosuvastatina 10 mg, alirocumab ha ridotto i livelli di colesterolo LDL del 50,6% rispetto al 14,4% del gruppo ezetimibe. Invece, nel braccio rosuvastatina 20 mg, alirocumab ha ridotto i livelli di colesterolo LDL del 36,3% rispetto all'11% nel gruppo ezetimibe. Nei tre studi sopra menzionati le riduzioni sono state osservate alla quarta settimana e mantenute per tutta la durata dello studio con una media di pazienti trattati con alirocumab pari all'80% che ha raggiunto livelli di LDL-C <1,8 mmol/L.

Trials a lungo termine (\geq 48 settimane). Nello studio DESCARTES, evolocumab alla dose di 420 mg ogni 4 settimane in combinazione con sola dieta o con atorvastatina 10 mg o 80 mg in pazienti iperlipidemici con rischio CV, ha mostrato una riduzione media del 57% del C-LDL alla settimana 12, mantenuta fino alla settimana 52. Lo studio ODYSSEY COMBO I in pazienti ipercolesterolemici ad alto rischio CV, ha mostrato a 24 settimane una differenza media stimata nel C-LDL basale del 45,9% con alirocumab 75 mg ogni 2 settimane. Inoltre, il 75%

dei pazienti ha raggiunto LDL-C <1,8 mmol/L nel gruppo alirocumab rispetto al 9% nel gruppo placebo. Le riduzioni sono state mantenute fino alla settimana 52. Nello studio ODYSSEY CHOICE I in pazienti ipercolesterolemici a rischio CV da moderato a molto alto, alirocumab 300 mg ogni 4 settimane senza statine ha mostrato una variazione media del C-LDL dal basale di -52,7% rispetto al +0,3% con placebo alla settimana 24. Mentre quelli sulle statine hanno mostrato una variazione media del -58,8% rispetto allo +0,1% del placebo. I risultati sono stati mantenuti fino alla settimana 48 in entrambi i gruppi.

La terapia con gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 è stata efficace e ben tollerata anche nei pazienti intolleranti alle statine, sia nei trials a breve termine (12-24 settimane) sia in quelli a lungo termine. Più della metà dei pazienti che manifesta reazioni avverse correlate alle statine, infatti, interrompe la terapia, impedendo il raggiungimento dei livelli target di C-LDL ed esponendo, pertanto, i pazienti ad un alto rischio CV, con conseguente aumento del rischio di mortalità o di eventi avversi CV. La terapia con evolocumab in tre studi randomizzati in doppio cieco (GAUSS, GAUSS-4 e GAUSS-2) ha ridotto significativamente i livelli di C-LDL, mostrando una buona tollerabilità nei pazienti trattati. L'efficacia e la sicurezza sono persistite per 24 settimane e poi fino a due anni, come dimostrato dagli studi GAUSS-3 e OSLER, rispettivamente.

L'utilizzo di anticorpi monoclonali anti-PCSK9 è stato associato anche a benefici CV. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che gli inibitori di PCSK9 portano ad una riduzione delle frazioni lipidiche aterogeniche, cioè LDL-C, non-HDL-C, apolipoproteina-B (apo-B) e Lp(a), con conseguente riduzione del rischio CV. In un trial clinico di fase II, alirocumab ha ridotto le particelle LDL totali (LDL-P) e lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), rispettivamente del 63,3% e 36,4% e aumentato le particelle HDL del 11,2%. Analogamente, come emerso da altri studi (BERSON, BANTING e DESCARTES), evolocumab ha ridotto significativamente i livelli sierici e le dimensioni delle particelle lipoproteiche. Sia alirocumab che evolocumab hanno causato una riduzione significativa di LDL-apoB del 56,3% e di Lp(a) del 23,0-30,3% e 24,5-29,5%, rispettivamente. Relativamente all'effetto che gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 hanno sul rischio CV, il trial clinico FOURIER mostra come evolocumab porti ad una riduzione di tale rischio pari al 18%. Inoltre, dopo 12 mesi di trattamento, c'è stata una riduzione del 52% del tasso di eventi di stenosi aortica (AS) nel gruppo di pazienti trattati con evolocumab, attribuita alla riduzione dei livelli di Lp(a). Alirocumab invece è stato valutato nello studio giapponese di fase IV ODYSSEY J-IVUS che ha arruolato pazienti ipercolesterolemici. Utilizzando tecniche di imaging intravascolari, è stata riscontrata una riduzione del volume dell'ateroma, tuttavia resta da stabilire se l'inibizione di PCSK9 abbia importanti effetti clinici sulla rigidità arteriosa, sulla funzione endoteliale e sulle risposte infiammatorie. Il PCSK9 plasmatico, infatti, è associato a rigidità arteriosa e ha determinato una risposta pro-infiammatoria sui macrofagi, responsabile del richiamo di citochine.

Relativamente al profilo di sicurezza, dall'analisi di diversi trials clinici emerge che il trattamento con anticorpi anti-PCSK9 non è associato agli eventi avversi comunemente descritti con la terapia con statine (mialgia, incremento delle aminotransferasi sieriche o della creatina chinasi etc.), piuttosto a reazioni al sito di iniezione che, generalmente, sono lievi e poco severe. Le percentuali di reazioni allergiche locali al sito di iniezione (prurito, arrossamento, gonfiore) sono state del 3,8% nei gruppi alirocumab rispetto al 2,1% nei gruppi placebo. Analogamente, nei gruppi di pazienti trattati con evolocumab la percentuale di reazioni avverse locali è stata del 2,1% rispetto all'1,6% del placebo. Tuttavia, la più alta percentuale di reazioni al sito di iniezione è indotta dal bococizumab (10.4% vs 1.3% del placebo). Infatti tale trattamento è associato ad un maggior sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA) rispetto a alirocumab ed evolocumab, segno della sua elevata immunogenicità. Gli ADA, generati in risposta ad anticorpi monoclonali completamente umani (alirocumab ed evolocumab) o umanizzati (bococizumab), possono essere "di legame" o "neutralizzanti". I primi si legano alle proteine terapeutiche senza influenzarne la funzione, i secondi invece possono comprometterne la funzionalità. Da un'analisi relativa a 10 studi clinici è emerso che gli ADA contro alirocumab sono stati osservati nel 5,1% dei pazienti trattati rispetto all'1% nel gruppo di controllo. Gli ADA, tuttavia, erano transienti e il titolo anticorpale diminuiva nel tempo. Negli studi SPIRE, invece, quasi la metà dei pazienti che hanno ricevuto bococizumab presentava ADA ad alto titolo e nel 29% dei pazienti si trattava di anticorpi neutralizzanti. Gli ADA diretti contro gli anticorpi anti-PCSK9 sono uno dei meccanismi responsabili della loro iporesponsività (<15% di riduzione dei livelli di LDL-C), in quanto compromettono la loro

funzione fisiologica una volta assorbiti. Gli ADA, tuttavia, non sembrano attenuare in modo significativo l'effetto ipolipemizzante di alirocumab o evolocumab, a differenza di quanto accade con bococizumab. Gli alti tassi di immunogenicità e l'ampia variazione di risposta relativa ai livelli di C-LDL tra i pazienti trattati con bococizumab hanno portato all'interruzione dell'ulteriore sviluppo clinico di tale anticorpo monoclonale.

Relativamente alle reazioni avverse neurologiche (delirio, disturbi dell'attenzione e della percezione, amnesia, demenza etc.) dai trials clinici su alirocumab e evolocumab non sono emerse differenze significative tra i gruppi di trattamento e quelli di controllo. Inoltre, dallo studio EBBINGHAUS non emerge alcuna relazione causale tra somministrazione di anticorpi anti-PCSK9 e malattie neurodegenerative.

È stato ipotizzato inoltre che la riduzione significativa dei livelli di C-LDL indotta dagli inibitori del PCSK9 possa influenzare negativamente lo stato glicemico, come suggerito dalla terapia con statine associata ad un aumento dell'incidenza di diabete. Tuttavia, le evidenze attualmente disponibili non suggeriscono un aumento significativo del diabete di nuova insorgenza o un peggioramento del diabete preesistente in seguito al trattamento con alirocumab o evolocumab.

Relativamente al rapporto costo-efficacia degli anticorpi anti-PCSK9, nel 2015 è stato dimostrato che il loro utilizzo ha portato ad un aumento della spesa annuale per le prescrizioni rispetto a ezetimibe di 125 miliardi di dollari nei pazienti con ipercolesterolemia familiare o patologie CV. In tutte le analisi eseguite, infatti, ezetimibe rappresentava una strategia di risparmio sui costi rispetto a evolocumab e, pertanto, è stata raccomandata una riduzione del prezzo.

Gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 attualmente disponibili, alirocumab ed evolocumab, sono sicuri ed efficaci se usati in aggiunta ad altre terapie o in monoterapia. Gli studi hanno confermato la loro significativa capacità di riduzione del C-LDL di oltre il 50%, che si è tradotta in una riduzione degli eventi CV senza causare gravi reazioni avverse. Il beneficio negli outcomes CV è stato attribuito alla capacità degli inibitori di PCSK9 di abbassare le frazioni lipidiche aterogeniche come i livelli di LDL-C, non-HDL-C, apo-B e Lp(a) e il volume dell'ateroma.

Riferimento bibliografico: Kaddoura R, Orabi B, Salam AM. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies: an evidence-based review and update. *J Drug Assess.* 2020;9(1):129-144. Published 2020 Aug 11.

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

Parole chiave: alirocumab, anticorpi anti-farmaco, bococizumab, malattie cardiovascolari, evolocumab, ipercolesterolemia, neurocognitivo, PCSK9

Statine e esiti in pazienti ospedalizzati affetti da COVID-19: uno studio retrospettivo

A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano

Fin dall'inizio di dicembre 2019, la malattia da coronavirus 2019 (CORonaVirus Disease 2019 – COVID-19), trasmessa dal coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS-CoV-2), ha mostrato carattere pandemico. Infatti, l'infezione e, conseguentemente, la malattia si sono diffuse rapidamente a livello globale, causando non solo danni per la salute ma anche al livello socio-economico. L'intervento clinico più frequentemente utilizzato per il trattamento di COVID-19 è la terapia sintomatica con effetti terapeutici limitati sulla malattia come tale.

I pazienti con comorbidità comuni, come ipertensione e malattie cardiovascolari, sono a maggior rischio di infezione SARS-CoV-2, della relativa sindrome da stress respiratorio acuto (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS) e di mortalità. La maggior parte di questi pazienti assume quotidianamente statine, inibitori della 3 idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi (HMG-CoA), che rappresentano una classe di farmaci ipolipemizzante frequentemente utilizzata per il trattamento o la prevenzione di patologie cardiovascolari, secondo le linee

guida. Le statine presentano, inoltre, effetti potenzialmente immunomodulatori e antinfiammatori nella polmonite. Sebbene siano stati riportati studi in cui le statine erano associate a esiti ospedalieri favorevoli e a riduzione della mortalità di pazienti affetti da polmonite di diversa natura, i dati provenienti dalla letteratura risultano contrastanti. Inoltre, l'effetto di tale classe di farmaci in pazienti con polmonite da COVID-19 sono limitati.

Pertanto, in due ospedali di Wuhan, in Cina, è stato condotto uno studio retrospettivo il cui obiettivo principale era la valutazione degli effetti della somministrazione di statine sugli esiti ospedalieri in pazienti affetti di COVID-19.

Lo studio è stato condotto presso l'ospedale universitario di Zhongnan e l'ospedale di Leishenshan di Wuhan, designati come ospedali per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19 durante il periodo epidemico. Lo studio è stato condotto su pazienti affetti da COVID-19 ospedalizzati dal 12 marzo 2020 al 14 aprile 2020, che sono stati dimessi in seguito a guarigione o deceduti durante l'ospedalizzazione. Sono stati esclusi i pazienti le cui cartelle cliniche presentavano dati incompleti, persi al follow-up a causa di trasferimento in altro ospedale o hanno sospeso le statine. La diagnosi di COVID-19 è stata effettuata in accordo con le linee guida dell'Organizzazione Mondiale di Sanità, mentre le strategie di trattamento di COVID-19 nei due ospedali erano basate sulle linee guida cinesi per il trattamento clinico dell'infezione. I pazienti con malattia grave (insufficienza respiratoria severa, shock e disfunzione multiorgano) sono stati trasferiti alle unità di terapia intensiva.

Sono state estratte e esaminate dal personale medico altamente formato dei due ospedali tutte le cartelle cliniche elettroniche dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 confermata da PCR real time (RT-PCR). È stata condotta la raccolta e l'analisi di dati demografici, della storia medica, esami di laboratorio, comorbidità, complicazioni, trattamenti e esiti.

I principali esiti ospedalieri considerati nello studio includevano decesso correlato a COVID-19 o dimissione per guarigione. Il successo del trattamento in seguito a ospedalizzazione per i pazienti con COVID-19 comprendeva tutti i seguenti criteri: riduzione dei sintomi clinici, temperatura corporea nella norma, significativa risoluzione dell'infiammazione evidenziata da radiografia toracica e almeno 2 risultati consecutivi negativi valutati alla RT-PCR per SARS-CoV-2. Gli esiti secondari includevano sviluppo di ARDS e richiesta di ricovero in terapia intensiva.

I risultati sono stati validati successivamente con la creazione di una seconda coorte abbinata per punteggio di propensione (propensity score-matched-PSM) sulla base di 18 variabili rilevate all'inizio dello studio, potenziali fattori confondenti. Pazienti in trattamento con statine e non sono stati associati in rapporto 1:1, in accordo ai risultati dei punteggi di propensione, con variazioni il più vicine possibile a 0.05. L'equilibrio delle covariate è stato valutato dalla stima della differenza standard (SD) e del p-value prima e dopo l'abbinamento e valori assoluti della SD <0.1 sono stati considerati in perfetto equilibrio tra i due gruppi. Dal momento che molte variabili non equilibrate erano presenti già al momento del ricovero ospedaliero, gli esiti non potrebbero essere confrontati direttamente tra i due gruppi. Pertanto, le variabili non equilibrate con SD >0.1 nell'analisi PSM sono state aggiustate successivamente attraverso il modello Cox multivariato. Inoltre, al fine di valutare la robustezza dell'analisi PSM, sono state condotte due analisi di sensibilità, la prima escludendo la comorbidità di diabete come criterio di abbinamento, la seconda aggiungendo in abbinamento la malattia polmonare ostruttiva cronica.

Sono state analizzate le cartelle cliniche elettroniche di 2351 pazienti ospedalizzati e affetti da COVID-19, trattati con successo e dimessi o deceduti in uno dei due ospedali. In seguito a revisione delle cartelle, sono stati esclusi 128 pazienti i cui dati erano incompleti, 44 pazienti che hanno interrotto il trattamento con statine in seguito o durante l'ospedalizzazione e 21 pazienti che sono stati persi al follow-up per trasferimento in altra struttura ospedaliera. Pertanto, dopo la revisione sono stati arruolati nello studio 2147 pazienti in totale, di cui 250 in trattamento con statine prima e durante il ricovero. Su 250 pazienti in trattamento con statine, 162 (64.8%) assumevano atorvastatina 20 mg/die, 75 (30%) rosuvastatina 10mg/die e i restati 13 (5.2%) altre statine. I 1897 pazienti rimasti non avevano mai utilizzato statine.

Comorbidità quali malattia cardiaca coronarica, ipertensione, diabete e patologie cardiovascolari sono stati più frequentemente riportati nei pazienti in trattamento con le statine. Molti esami di laboratorio, inclusi conta dei neutrofili, tempo di protrombina, tempo di protrombina parziale

attivata, dimero-D, colesterolo totale (CT), trigliceridi, lipoproteine a bassa densità (low density lipoprotein cholesterol - LDL-C), procalcitonina, creatin chinasi-MB, troponina I ad alta sensibilità (hs-TnI) e il peptide natriuretico cerebrale (Brain Natriuretic Peptide - BNP) hanno mostrato differenze significative ($p < 0.05$) o marginalmente significative ($p < 0.10$) tra i due gruppi. In questa coorte di studio, la mortalità è stata di 2.4% (6/250) per i pazienti in trattamento con statine e di 3.7% (70/1897) per i pazienti non in trattamento con statine. In modelli multivariati di Cox, dopo l'aggiustamento per età, genere, ricovero ospedaliero, comorbilità (ipertensione, malattia cardiaca coronarica, diabete, malattie cerebrovascolari), altri farmaci ospedalieri (ACEI/ARB, glucocorticoidi) e valori lipidi ematici (TC, LDL-C), l'uso di statine è stato associato ad un tasso di mortalità (HR aggiustato, 0.428; 95% CI, 0.169–0.907; $P = 0.029$), di sviluppo di ARDS (HR aggiustato, 0.371; 95% CI, 0.180–0.772; $P = 0.008$) o ricovero in terapia intensiva (HR aggiustato, 0.319; 95% CI, 0.270–0.945; $P = 0.032$) inferiore rispetto a coloro che non usavano statine.

La coorte di pazienti abbinati per punteggio di propensione PSM era costituita da 206 soggetti per ogni gruppo (pazienti in trattamento con statine e non). In tale coorte, nessuna delle variabili considerate ha mostrato differenze significative ($p > 0.05$). Alcune variabili con $SD > 0.1$, non perfettamente abbinata, comprese CT, trigliceridi, LDL-C, pro calcitonina, BNP, età e genere, sono entrate nei modelli Cox multivariati e aggiustati. Nella coorte in trattamento con statine, 144 pazienti (69.9%) assumevano atorvastatina (20 mg/die), 61 (29.6%) rosuvastatina (19mg/die) e 1 paziente con pravastatina. I trattamenti farmacologici per il COVID-19 erano paragonabili tra le coorti, abbinata e non. Come per la prima coorte di studio, l'uso di statine è stato associato a una migliore sopravvivenza ($P = 0.025$). Nel modello di regressione di Cox, l'uso di statine è stato associato a un minore rischio di morte ospedaliera (HR aggiustato, 0.254; 95% CI, 0.070–0.926; $P = 0.038$), di sviluppo di ARDS (HR aggiustato, 0.240; 95% CI, 0.087–0.657; $P = 0.006$) e di ricovero in terapia intensiva (HR aggiustato, 0.349; 95% CI, 0.150–0.813; $P = 0.015$). Il rischio è risultato minore anche in seguito ad aggiustamento dei dati per età, genere, TC, trigliceridi, LDL-C, procalcitonina e BNP. Le analisi di sensibilità aggiuntive hanno mostrato risultati simili e statisticamente significativi sia nella analisi in cui la comorbilità di diabete è stata esclusa, sia nella seconda analisi in cui la COPD è stata aggiunta.

Nello studio in oggetto, il continuo uso di statine è stato associato a bassa mortalità, minore sviluppo di ARDS e minore richiesta di terapia intensiva, anche in seguito ad aggiustamento dei dati. Dal momento che i risultati sono stati aggiustati anche per i valori ematici dei lipidi, questa associazione sembra essere indipendente dall'effetto ipolipemizzante. I potenziali benefici delle statine nei pazienti COVID-19 potrebbero essere dovuti a effetti molteplici. Infatti, oltre ad avere benefici su patologie cardio- e cerebro-vascolare, sono stati riportati per le statine effetti pleiotropici, compresi effetti antinfiammatori, antitrombotici, immunomodulatori e riduzione delle specie reattive dell'ossigeno. Inoltre, alcuni studi hanno riportato che la somministrazione di statine è associata all'up-regulation dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), che svolge un ruolo chiave nella sintesi di angiotensina-(1-7) da angiotensina II nel sistema renina-angiotensina-aldosterone. Tale enzima subisce una down regulation durante l'infezione da SARS-CoV2, con conseguente incremento dei livelli di angiotensina II, implicata nella severità della patologia. Pertanto, questo potrebbe essere un ulteriore meccanismo con cui le statine portano effetti benefici ai pazienti COVID-19.

Nonostante gli effetti evidenziati, i risultati di questo studio retrospettivo dovrebbero essere verificati da ulteriori specifici studi prospettici e randomizzati, volti a valutare il profilo di beneficio delle statine in pazienti affetti da COVID-19 e nei differenti sottogruppi.

Riferimento bibliografico: Yongzhen Fan, Tao Guo, Feifei Yan, Ming Gong, Xin A. Zhang, Chenze Li, Tao He, Huimin Luo, Lin Zhang, Ming Chen, Xiaoyan Wu, Hairong Wang, Ke-Qiong Deng, Jiao Bai, Lin Cai, and Zhibing Lu. Association of Statin Use With the In-Hospital Outcomes of 2019-Coronavirus Disease Patients: A Retrospective Study. *Frontier in Medicine*. 17 Nov 2020.

Conflitti di interesse: gli autori non dichiarano di avere conflitti di interesse

Parole chiave: COVID-19, statine, esiti, mortalità, ARDS, studio retrospettivo.

Inefficacia del cranberry nelle infezioni urinarie tipiche nei pzienti con lesioni al midollo spinale: review sistematica e meta-analisi*A cura della Prof.ssa Lara Testai*

Le lesioni al midollo spinale (LMS) sono caratterizzate da paralisi motoria e perdita della sensibilità al di sotto della lesione. Le LMS sono molto frequenti nei veterani, l'83% dei quali sviluppa una disfunzione neurogena del tratto urinario inferiore, associata a infezioni del tratto urinario (ITU). A questo proposito, le analisi di routine rilevano che le urine dei veterani in cultura risultano positive ai batteri; infatti la quasi totalità dei pazienti con LMS affetti da ITU mostrano batteriuria asintomatica, che viene trattata - quasi nel 40% dei casi - con antibiotici. Tuttavia, la profilassi antibiotica in questi pazienti asintomatici è caldamente sconsigliata, pertanto molti di essi finiscono per ricorrere a rimedi di tipo naturale, tra cui l'uso di cranberry (CB).

L'impiego di CB può essere efficace nelle donne con ricorrenti ITU, ma i risultati di efficacia nel trattamento della batteriuria e nella prevenzione della ITU in pazienti con lesioni traumatiche al midollo spinale sono ancora inconcludenti. Quindi gli autori di questo lavoro hanno preso in disamina i sei studi clinici disponibili in cui l'efficacia di CB era comparata con il placebo o con l'assenza di trattamento; 4 di questi studi sono stati anche inclusi nella meta-analisi, per un totale di 415 pazienti.

Gli autori del lavoro evidenziano nel complesso una scarsa qualità degli studi e l'esistenza di numerosi bias, che rendono complicata l'interpretazione dell'effetto benefico. Un esempio è dato dalla formulazione di CB utilizzata: in 1 studio è stato utilizzato il succo, mentre negli altri capsule o compresse; anche la durata del trattamento varia notevolmente da 1 settimana fino a 6 mesi, infine due dei tre studi crossover includono un washout tra i due periodi di intervento, mentre l'altro non lo considera.

Infine raramente emerge come criterio di esclusione l'abituale consumo di alimenti a base di CB, e in nessuno studio viene monitorata la dieta; che, invece, sarebbe un aspetto interessante da indagare, perché è alla base della variabilità inter-individuale agli alimenti a base di polifenoli, come il CB; in cui gli effetti sulla composizione del microbiota intestinale possono giocare un ruolo critico.

Nell'insieme la meta-analisi non rileva significativi effetti da parte dei prodotti a base di CB sulla batteriuria nei pazienti con LMS e - a causa del basso numero di studi clinici - non è possibile svolgere la meta-analisi includendo solo quelli di qualità migliore. Questo risultato non sorprende, visto che anche le precedenti meta-analisi risultavano nell'insieme inconcludenti.

Pertanto allo stato attuale non può essere consigliato l'impiego di preparati a base di CB per il trattamento delle ITU nei pazienti con LMS; anzi gli autori concludono suggerendo di valutare, nella pratica clinica, anche la presenza di co-morbidità (frequente nei veterani anziani) e dunque la possibile assunzione di altri farmaci, che potrebbe causare interazioni non previste tra farmaco e CB.

Al fine di ridurre la variabilità inter-individuale gli autori suggeriscono di pianificare studi crossover, con monitoraggio dei metaboliti del CB nelle urine e al tempo stesso monitoraggio delle citochine infiammatorie nel sangue dei pazienti con LMS al fine di valutare l'efficacia clinica.

Parole chiave: lesioni al midollo spinale, mirtillo rosso, cranberry, batteriuria.

Autori:

Anna Raguzzini, Elisabetta Toti, Tommaso Sciarra, Anna Lucia Fedullo, Ilaria Peluso. 2020 Cranberry for Bacteriuria in Individuals with Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oxid Med Cell Longev. 2020; 9869851. doi: 10.1155/2020/9869851.

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Associazione tra la composizione strutturale della superficie della protesi mammaria e il rischio di recidiva di cancro della mammella*A cura della Dott.ssa Cristina Luceri*

A partire dal primo caso di linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) associato a protesi mammarie nel 1997, è aumentato l'allarme per i possibili effetti avversi associati alla protesi stessa o alla sua struttura superficiale. Donne sottoposte a mastectomia e ad impianto di protesi mammaria, in particolare testurizzata, sembrano essere esposte oltre che al rischio di sviluppare ALCL anche a quello potenziale di recidiva di cancro della mammella. Le protesi sono solitamente inserite nello spazio sotto pettorale, isolato dalla regione dove ha tipicamente origine il tumore, quindi l'impianto inserito, con superficie testurizzate o liscia, non dovrebbe alterare il comportamento biologico del tumore. Tuttavia, è emerso che gli impianti testurizzati, rispetto a quelli lisci, aumentano il rischio di formazione di biofilm e conseguente insorgenza di infiammazione cronica nello spazio peri-protese che potrebbe portare ad attivazione del sistema immunitario e favorire lo sviluppo di linfoma. In un contesto simile, l'infiammazione locale cronica associata alla presenza dell'impianto potrebbe stimolare cellule tumorali quiescenti o indurre la loro migrazione, aumentando il rischio di recidiva. Alcuni studi clinici inoltre riportano che l'inserimento di protesi mammarie determina una reazione infiammatoria sistemica, suggerita da aumentati livelli di proteina C-reattiva rispetto a quelli preoperatori. Ci sono inoltre dati clinici che associano livelli elevati di proteina C-reattiva ad una sopravvivenza ridotta, suggerendo che l'infiammazione sistemica potrebbe influenzare in modo indipendente la sopravvivenza delle pazienti con tumore della mammella. Il rischio di ALCL ha portato ad una riduzione dell'uso di impianti testurizzati tuttavia, in tutto il mondo, ci sono moltissime pazienti sopravvissute al cancro mammario, con seno ricostruito utilizzando protesi testurizzate, e ad oggi nessuno studio ha indagato la potenziale associazione tra tipo di superficie dell'impianto utilizzato per la ricostruzione e rischio di recidiva.

Gli autori dell'articolo hanno condotto uno studio di coorte retrospettivo su pazienti con cancro della mammella, sottoposte a mastectomia totale e ricostruzione immediata attraverso espansore, al fine di identificare fattori indipendenti associati alla recidiva e alla sopravvivenza, compreso il tipo di superficie (liscia o testurizzata) dell'impianto usato per la ricostruzione.

Lo studio di coorte è stato condotto presso il Samsung Medical Center, unico centro di riferimento terziario a Seoul, Corea del Sud, analizzando casi di pazienti sottoposte a mastectomia totale e ricostruzione immediata, con espansore tissutale seguito da impianto, tra il 2011 e il 2016. Dall'analisi sono state escluse le pazienti che avevano ricevuto chemioterapia neoadiuvante per evitare che la diversa risposta alla chemioterapia rappresentasse un fattore di confondimento nella valutazione degli esiti oncologici. Sono state esclusi dall'analisi casi di pazienti sottoposte a rimozione prematura dell'espansore tissutale per qualsiasi motivo (complicanze post-operatorie o disagio del paziente) e convertite a ricostruzione autologa, che avevano subito la seconda operazione in altre cliniche, con tumore ricorrente o decedute prima dell'inserimento dell'impianto. Le pazienti sono state divise in 2 gruppi in base al tipo di superficie dell'impianto utilizzato per la ricostruzione (impianto liscio o testurizzato) e sono state seguite per almeno 2 anni dopo l'inserimento dell'impianto, valutando la sopravvivenza libera da recidiva (LRRFS), la sopravvivenza libera da malattia (DFS), l'incidenza cumulativa di eventi oncologici e i rispettivi rapporti di rischio (HR). Riguardo alle procedure chirurgiche, non ci sono stati abbinamenti specifici tra chirurghi mammari e ricostruttivi e le pazienti sono state assegnate ai chirurghi ricostruttivi in base al programma chirurgico. Le pazienti sono state tutte sottoposte a mastectomia seguita da ricostruzione mammaria immediata, inserendo espansori tissutali nello spazio sotto pettorale. Il gonfiaggio dell'espansore è stato avviato entro 1 mese dalla conferma della completa guarigione della ferita, prevedendo l'operazione di

seconda fase almeno 3 mesi dopo il completamento dell'espansione tissutale. Nella seconda, fase l'espansore è stato rimosso inserendo l'impianto nello stesso spazio. Il tipo di impianto è stato selezionato secondo la preferenza del chirurgo ricostruttivo, in base alla forma del seno e ai desideri della paziente, senza alcuna considerazione legata ad aspetti oncologici. La radioterapia adiuvante è stata regolarmente somministrata a pazienti con lesioni T3, N2 o stadi tumorali più avanzati. La chemioterapia adiuvante è stata generalmente considerata nelle pazienti con lesioni T2, N1 o cancro più avanzato o con stato recettoriale ER negativo. È stato raccomandato l'uso del test Oncotype per decidere l'aggiunta della chemioterapia alla terapia ormonale, nei casi con lesioni N1, ER positivo e ERBB2 negativo. Pazienti con cancro non invasivo sono state esaminate ogni anno con ecografia mammaria per 5 o più anni dopo la procedura chirurgica; quelle con cancro invasivo sono state esaminate mediante ecografia mammaria ogni 6 mesi o tomografia computerizzata pelvica ogni 12 mesi, per i primi 3 anni. La recidiva locale è stata definita come ricomparsa del cancro nel seno omolaterale, inclusi tessuto sottocutaneo e parete toracica. La recidiva regionale è stata definita come diffusione del tumore ai linfonodi ascellari omolaterali, mammari interni, sopra o infra-claveari. La ripresa a distanza è stata definita come ricorrenza in tutti gli altri siti. Lo sviluppo di cancro al seno controlaterale durante il periodo di follow-up è stato considerato come nuovo tumore primario.

Durante il periodo di studio (2011-2016) sono state sottoposte a mastectomia totale per cancro della mammella 3286 pazienti, 1178 con ricostruzione immediata e 859 con uso di espansore e successivo impianto. Dopo aver escluso 172 casi secondo criteri di selezione predefiniti, sono state incluse 650 pazienti con 687 casi nell'analisi finale, di cui 613 con lesioni unilaterali e 37 con lesioni bilaterali. I 687 casi comprendevano pazienti con indice di massa corporea medio=21,9 ed età media=43,5 anni. Il follow-up mediano dall'intervento principale (mastectomia totale e ricostruzione immediata) è stato di 52 (31-106) mesi e di 40 (24-100) mesi dalla seconda operazione. Sul totale dei casi, 274 (39,9%) avevano ricevuto un impianto a superficie liscia e 413 (60,1%) un impianto con superficie testurizzata. I 2 gruppi sono risultati simili per età, indice di massa corporea, stadiazione del tumore e radio e chemioterapia ricevute. I casi con lesioni N0 sono risultati leggermente più alti nel gruppo con impianto testurizzato vs gruppo con impianto liscio ($P=0,06$) e il follow-up mediano è stato più lungo nel gruppo con impianti lisci vs il gruppo testurizzati (55,0 [31-101] mesi vs 50,0 [31-106] mesi). Il gruppo con impianti testurizzati ha mostrato un numero maggiore di recidive (23 vs 5 eventi) e tassi inferiori di LRRFS (95,9% vs 97,8%) e DFS (93,3% vs 97,8%) rispetto al gruppo liscio. Nell'analisi di Kaplan-Meier, l'LRRFS è risultato paragonabile in base al tipo di superficie dell'impianto mentre la DFS è stata significativamente inferiore nel gruppo con impianti testurizzati (96,1% vs 98,9% al terzo anno; 94,7% rispetto al 98,5% al quarto anno; 93,3% rispetto al 97,8% al quinto anno; $P=0,01$). Nell'analisi univariata, lo stato ER è stato un fattore di rischio indipendentemente associato alla LRRFS mentre l'uso di impianto testurizzato è stato associato ad una DFS significativamente più bassa ($HR=3,221$; $IC95\%=1,224-8,477$; $P=0,02$). Questa associazione è rimasta significativa anche all'analisi multivariata che ha incluso variabili come stadiazione del tumore e stato ER ($HR=3,054$; $IC95\%=1,158-8,051$; $P=0,02$). Altri fattori, compreso il chirurgo ricostruttivo, la radioterapia e la chemioterapia adiuvante, non hanno influito sulla DFS. Un'associazione simile è stata osservata anche dopo aver limitato l'analisi a pazienti con carcinoma mammario primario (senza storia di cancro ricorrente dopo chirurgia conservativa) determinando un $aHR=3,072$; $IC95\%=1,166-8,097$; $P=0,02$). Le analisi per sottogruppi sono state condotte in base allo stato ER, invasività e stadiazione del tumore. Nell'analisi univariata sui casi con carcinoma mammario ER-positivo, il gruppo con impianto testurizzato ha evidenziato una DFS statisticamente peggiore ($P=0,03$) e questa differenza è rimasta anche nell'analisi multivariata ($aHR=3,130$; $IC95\%=1,053-9,307$; $P=0,04$). Una tendenza simile è stata osservata anche nei casi con ER-negativo ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica. Nei casi di carcinoma invasivo, l'analisi multivariata ha mostrato HR simili nei due gruppi mentre nei casi con stadio avanzato (stadio II o III) è emersa un'associazione significativa tra l'uso di impianti testurizzati e un tasso inferiore di DFS ($HR=8,874$; $IC95\%=1,146-68,748$; $P=0,04$).

Questo studio è il primo ad analizzare l'associazione tra tipo di superficie della protesi mammaria, rischio di recidiva e sopravvivenza delle pazienti con cancro della mammella. Un'associazione significativa tra uso di impianto testurizzato e diminuzione di DFS è emersa

con aumentato rischio di recidiva anche dopo correzione per stato ER. Questi risultati evidenziano che il tipo di impianto può alterare la prognosi della paziente, indipendentemente da altri fattori di rischio.

Parole chiave: impianto testurizzato, cancro della mammella, protesi mammaria.

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico: Lee KT et al. Association of the implant surface texture used in reconstruction with breast cancer recurrence. *JAMA Surg.* 2020:e204124. doi: 10.1001/jamasurg.2020.4124.

Impianto cocleare in bambini con ipoacusia unilaterale: una revisione sistematica e meta-analisi

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere

L'ipoacusia unilaterale neurosensoriale (IUN) ha un'incidenza pari a 1/1000 neonati vivi negli Stati Uniti, con un aumento di casi del 3,0-6,3% nei bambini di età compresa tra 6-19 anni. I bambini con sordità unilaterale (SU), la più grave forma di IUN, presentano spesso una percezione sbagliata del rumore oltre che difficoltà di linguaggio a causa della mancanza dell'udito bilaterale. In associazione alle implicazioni negative sullo sviluppo del linguaggio, i bambini mostrano severe difficoltà nella cognizione e nella qualità di vita, con maggior rischio di andare incontro a difficoltà psicosociali e proprietà comportamentali inferiori nei diversi contesti educativi rispetto ai coetanei con udito normale. Fino a poco tempo fa, la pratica clinica per la riabilitazione uditiva di bambini affetti da SU consisteva nell'applicazione di apparecchi acustici di segnale o osteointegrati così da direzionare i segnali all'orecchio normale. L'uso di un impianto cocleare in caso di SU è aumentato negli ultimi anni principalmente negli adulti e come off-label nei bambini. Nel luglio 2019 la FDA ha approvato l'impianto cocleare per SU in bambini con età ≥ 5 anni. Attualmente l'assenza di solidi dati clinici a sostegno di tale pratica clinica in pediatria per guidare un processo decisionale condiviso e identificare i potenziali vantaggi, rappresenta ancora una sfida importante nell'assistenza sanitaria alle famiglie di bambini con SU.

Scopo di questa revisione sistematica e meta-analisi è stato quello di valutare i risultati audiologici in pazienti pediatriche sottoposti ad impianto cocleare e determinare l'associazione tra il tempo dell'impianto, la risposta soggettiva e, più in generale, i tassi di utilizzo dell'impianto cocleare.

I criteri di inclusione per gli studi analizzati sono stati: i) età < 18 anni, ii) diagnosi di SU per la quale è stato effettuato un impianto cocleare; iii) almeno un esito di interesse misurato numericamente tra percezione del parlato, localizzazione del suono, utilizzo del dispositivo e risultati riferiti dai pazienti. La percezione del parlato è stata misurata come percentuale di risposte corrette mentre la percezione del parlato in ambiente rumoroso è stata determinata come rapporto segnale e rumore, misurato in decibel (dB) per la misura della soglia di ricezione del parlato; la localizzazione del suono è stata valutata in gradi di errore di localizzazione; l'utilizzo del dispositivo è stato misurato in ore per giorni di utilizzo del dispositivo; gli esiti riportati dai pazienti sono stati raccolti in base ad una scala vocale standardizzata. Come criteri di esclusione sono stati scelti: i) assenza di disponibilità dello studio in lingua inglese; ii) impossibilità di separare i dati pediatriche dai dati dei soggetti adulti raccolti nello studio; iii) studi sull'impianto cocleare solo per ipoacusia asimmetrica o sordità parziale; iv) singoli case reports. Da ciascun articolo preso in esame sono state ottenute le seguenti informazioni: caratteristiche dello studio (disegno sperimentale, periodo, posizione e tempo di follow-up), caratteristiche del paziente (numero, età in cui è stato applicato l'impianto e sesso), perdita dell'udito e caratteristiche dell'intervento (causa di perdita dell'udito, durata della sordità, risposta preimpianto del tronco encefalico di tono puro o uditivo, e tipo di dispositivo) e risultati (percezione del parlato in ambiente silenzioso o

rumoroso, localizzazione del suono ed uso quotidiano del dispositivo). La meta-analisi è stata condotta solo su studi paragonabili in termini di disegno e tipologia di risultati. L'uso quotidiano del dispositivo è stato stratificato come regolare (>7 ore/giorno), limitato (1-7 ore/giorno) o nessuno (<1 ora/giorno).

La strategia di ricerca adottata dagli autori ha preso in esame 522 articoli, fra i quali 12 sono rientrati nei criteri di inclusione per la revisione sistematica e 6 sono stati impiegati per svolgere la meta-analisi. Tutti i 12 studi sono risultati essere osservazionali di coorte, effettuati fra il 2009 ed il 2019, condotti in Europa (n=8, 66,7%), Nord America (n=3, 25,0%) e Australia (n=1, 8,3%). Questi hanno incluso un totale di 119 bambini con età media=6,6 anni (DS=4,0) e con IUN nel 58,8% dei casi. La durata mediana di sordità è stata significativamente più breve in bambini con IUN acquisita rispetto a quelli con IUN congenita (1,3 anni (IQR=0,8-3,0) versus 4,1 anni (IQR=1,7-6,9), differenza mediana=2,8 (IC95%=1,08-4,52).

Per quanto concerne la percezione del parlato in ambiente rumoroso, dagli 8 studi analizzati, per una valutazione globale di 49 bambini, su un rumore di fondo di 60-70 dB, il 79,6% (39 bambini) hanno dimostrato miglioramento in seguito ad impianto cocleare. Inoltre, il 61,2% (30 bambini) ha evidenziato un risultato clinicamente significativo nel 42,8% dei casi. 19 bambini (38,8%) non hanno riportato differenze clinicamente e statisticamente significative; in 4 bambini la causa sembra essere il periodo prolungato di ipocausia (>4 anni se congenita;>7 anni in caso di SU acquisita). Nel caso della percezione vocale in ambiente silenzioso con solo l'orecchio contenente l'impianto, sono stati analizzati 6 studi per un totale di 42 bambini sui quali sono stati applicati test a base di frasi o di parole monosillabe o di multisillabe, appropriati all'età del bambino. Per 29 bambini (69%) con stato di sordità ≤3 anni, si è verificato un sostanziale miglioramento mentre l'assenza di beneficio nella restante parte di pazienti sembra essere dovuta all'elevata durata della condizione patologica. La percezione della parola è stata valutata su 34 bambini (81%) definendo un punteggio da 0 a 100%. In seguito all'impianto cocleare, i punteggi ottenuti sono variati dal 56 al 100% per 29 bambini (69%). Anche per questi, il massimo miglioramento post-impianto è stato ottenuto se la condizione di sordità non ha superato i 3 anni. Infine, la localizzazione del suono è stata valutata in 6 studi, utilizzando da 3 a 13 altoparlanti, con vari stimoli presentati da 55 a 70 dB, con lo scopo di valutare l'udito binaurale preoperatorio vs quello postoperatorio (1-2,2 anni). La maggior parte dei bambini in questi studi hanno dimostrato miglioramenti nella localizzazione del suono da 1 a 2 anni dopo l'impianto cocleare, con una riduzione media significativa dell'errore di localizzazione.

Da un'analisi generale, è stato possibile determinare che 101 bambini (74,3%) hanno utilizzato il dispositivo regolarmente mentre il resto (21 bambini, 20,8%) lo ha impiegato in modo limitato a suggerire che questo aspetto ha contribuito all'assenza di un vantaggio post-operatorio. Inoltre, più grandi erano i pazienti, minori sono stati tali vantaggi.

Presi complessivamente, i risultati della presente revisione sistematica hanno permesso di ottenere informazioni puntuali su vari aspetti. Per esempio, i risultati peggiori sono stati evidenziati in bambini con SU congenita da >4 anni, soprattutto se dovuta a infezione da citomegalovirus. In generale, gli impianti cocleari hanno permesso di migliorare la percezione del riconoscimento vocale. Nella 88,5% dei bambini in cui è stata valutata la localizzazione del suono si è rilevato un miglioramento da 1 a 2 anni dopo l'impianto cocleare.

Tra le concause di un eventuale miglioramento post-operatorio va anche considerata la stimolazione uditiva precoce, importante nello sviluppo e nella maturazione della corteccia uditiva, infatti, una sua mancata stimolazione in bambini con ipocausia congenita determina latenze anormali di risposta corticale anche dopo impianto cocleare. Essendo i pazienti dei bambini, la mancata percezione di un miglioramento immediato ha determinato il non utilizzo dell'impianto, poiché sembra che risultati positivi possano essere raggiunti dopo 4-7 anni dall'impianto, come già visto in bambini con sordità bilaterale congenita. Infatti, in quest'ultimo caso, l'impianto cocleare genera marcati miglioramenti sullo sviluppo centrale dell'udito prima dei 3 anni e mezzo di età (rispetto a dopo i 7 anni d'età), quando cioè le vie neuronali sono alla loro massima plasticità. Tuttavia, i dati sull'associazione tra età del paziente al momento dell'impianto e durata della sordità con riorganizzazione del percorso uditivo, così come i risultati audiologici dopo l'impianto cocleare nei bambini con IUN, sono ancora limitati e poco chiari.

Il presente studio di revisione sistematica e meta-analisi ha dimostrato che bambini affetti da IUN sottoposti ad impianto cocleare evidenziano significativi miglioramenti nei risultati audiologici sia oggettivi che soggettivi. In bambini con sordità acquisita da breve tempo l'impianto cocleare determina vantaggi maggiori con minore rischio di utilizzo di dispositivi permanenti. Il ridotto numero di pazienti reclutati in ogni studio non ha permesso di controllare l'eterogeneità della popolazione pediatrica, in termini di causa, inizio e durata della sordità, età al momento dell'impianto, tipologia di dispositivi e disponibilità di servizi sociali e riabilitativi, ad evidenziare la necessità di studi più ampi al fine di migliorare sia le prestazioni degli impianti cocleari che di stabilire linee guida armonizzate per l'uso di tali impianti in età pediatrica con un processo decisionale ed assistenziale condiviso.

Parole chiave: impianto cocleare, ipocausia unilaterale, pediatria

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico: Benchetrit L. et al. Cochlear implantation in children with single-sided deafness: a systematic review and meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020; e203852. doi: 10.1001/jamaoto.2020.3852.

Il Cytosponge-trefoil factor 3 rispetto alla cura standard per identificazione dell'esofago di Barrett nell'assistenza primaria: uno studio multicentrico, pragmatico, randomizzato e controllato

A cura della Dott.ssa Era Gorica e della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La maggior parte delle persone con sintomi di pirosi gastrica sono trattate con una terapia farmacologica a base di inibitori di pompa protonica. I sintomi sono importanti considerando il legame con carcinoma esofago-gastrico. Il 3-6% degli individui con reflusso gastroesofageo potrebbe avere lesione primitiva di adenocarcinoma esofageo, noto come esofago di Barrett. L'esofago di Barrett è evidenziato solo in circa il 20% dei pazienti. La maggior parte dei casi sono diagnosticati de novo, senza la possibilità di prevenirne la progressione. Le linee guida cliniche raccomandano visita endoscopica urgente in pazienti con sintomi premonitori, come disfagia e perdita di peso, ed endoscopia di routine in quelli con sintomi di persistente reflusso gastroesofageo nonostante corretto stile di vita e terapia farmacologica. Un test adatto per l'esofago di Barrett è stato sviluppato dagli autori per l'impiego nelle cure primarie. Esso include un dispositivo di raccolta non endoscopica di materiale cellulare accoppiato ad un test in vitro per lo specifico biomarcatore, trefoil factor 3 (TFF3), che permette di identificare metaplasia intestinale, segno istopatologico dell'esofago di Barrett. Fino ad oggi sono stati condotti due studi clinici su questa nuova procedura diagnostica, denominata Cytosponge-TFF3, in oltre 2000 pazienti, con risultati promettenti in termini di sicurezza, accettabilità, accuratezza e rapporto costo-efficacia.

Scopo di questo studio controllato, pragmatico e randomizzato in pazienti con sintomi ricorrenti di reflusso gastroesofageo e in terapia farmacologica, è stato quello di determinare se il test Cytosponge-TFF3 permette l'identificazione di un numero maggior di pazienti con esofago di Barrett rispetto alla generale pratica clinica basata su esame endoscopico in Inghilterra.

Questo studio multicentrico, controllato, pragmatico e randomizzato, è stato condotto in 109 diverse cliniche in Inghilterra da ricercatori di diverse università inglesi. La randomizzazione è stata effettuata sia a livello di medicina generale (randomizzazione a cluster) che a livello di singolo paziente, e i risultati per ogni tipo di randomizzazione sono stati analizzati separatamente prima di essere combinati. Come criteri di inclusione sono stati scelti: pazienti con età ≥ 50 anni, in terapia con inibitori di pompa protonica per reflusso gastroesofageo da più di 6 mesi, e assenza di procedura endoscopica negli ultimi 5 anni. Dopo la randomizzazione, i partecipanti sono stati assegnati alla procedura standard per reflusso

gastroesofageo (gruppo controllo), nella quale i soggetti sono stati sottoposti a solo esame endoscopico se richiesto dal loro medico di medicina generale, o alla procedura standard insieme all'offerta di eseguire il test Cytosponge-TFF3, seguito da una successiva endoscopia in caso di identificazione di cellule TFF3-positivo (gruppo trattato). Come outcome primario è stata scelta la diagnosi di esofago di Barrett a 12 mesi dall'arruolamento nello studio, espressa come tasso per 1000 persona-anni, in tutti i partecipanti del gruppo trattato (indipendentemente dal fatto che avessero eseguito il test Cytosponge-TFF3) rispetto a tutti i partecipanti del gruppo controllo. Il dispositivo medico diagnostico Cytosponge è costituito da una sfera in rete di poliestere ad uso medico (3 cm di diametro), compressa all'interno di una capsula di gelatina e attaccata a un filo (Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust come produttore legale; prodotto da Europlaz, Essex, UK). Il dispositivo viene somministrato da un infermiere della clinica di medicina generale o da un infermiere del Clinical Research Network, a seguito di un seminario di formazione e di una formazione individuale con un professionista esperto fino a quando non è stato approvato come competente.

Fra il 20 marzo 2017 e il 21 marzo 2019, sono stati arruolati 113 centri di medicina generale, ma 4 di questi si sono ritirati poco dopo la randomizzazione. Tramite una ricerca automatizzata nei registri elettronici di prescrizione delle 109 cliniche partecipanti, sono stati identificati 13.657 pazienti eleggibili a cui è stata inviata una lettera informativa con 14 giorni di tempo per ritirarsi dallo studio. 13.514 di questi soggetti sono stati randomizzati al gruppo di controllo (n=6.531) o al gruppo trattato (n=6.983). Dopo un'ulteriore analisi, è stato osservato che il 2% dei pazienti di ciascun gruppo non ha soddisfatto completamente tutti i criteri di inclusione o si è ritirato dallo studio. Dei restanti 6834 soggetti del gruppo trattato, 2.679 (39%) ha espresso interesse a sottoporsi alla procedura Cytosponge-TFF3, e di questi il 65% (n=1750) è stato esposto al test. La maggior parte di questi pazienti (n=1654 [95%]; età media=69 anni) ha ingoiato con successo la Cytosponge e ha fornito un campione di materiale cellulare. I pazienti che hanno rifiutato l'offerta del test Cytosponge-TFF3 e tutti i partecipanti al gruppo controllo hanno subito un'endoscopia solo se ritenuta necessario dal loro medico di base. 231 (3%) dei 6834 partecipanti hanno ottenuto un risultato positivo al test Cytosponge-TFF3 e sono stati sottoposti ad endoscopia. In 12 mesi di follow-up, 140 (2%) dei 6.834 partecipanti nel gruppo trattato e 13 (<1%) dei 6.388 partecipanti nel gruppo controllo sono stati diagnosticati con esofago di Barrett (differenza assoluta=18,3 per 1000 persona-anno [IC95%=14,8-21,8]; aRR per la randomizzazione a cluster=10,6 [IC95%=6,0-18,8], p<0,0001). Nove (<1%) dei 6834 partecipanti hanno ricevuto diagnosi di esofago di Barrett con displasia (n=4) o carcinoma esofago-gastrico di fase I (n=5) nel gruppo trattato. Tra i 1.654 partecipanti del gruppo trattato che hanno inghiottito con successo il dispositivo Cytosponge, 221 (13%) soggetti sono stati sottoposti ad endoscopia dopo test positivo per TFF3 e 131 (8%, corrispondente al 59% di coloro che hanno ricevuto un'endoscopia) sono stati diagnosticati con esofago di Barrett o cancro. Un paziente ha subito il distacco del filo dal Cytosponge ed ha richiesto la rimozione per via endoscopica. L'effetto collaterale più comune del test è risultato il mal di gola in 63 (4%) dei 1.654 partecipanti.

In conclusione, nei pazienti con reflusso gastroesofageo, l'uso del test Cytosponge-TFF3 permette in una migliore identificazione di presenza di esofago di Barrett. Il test col dispositivo Cytosponge-TFF3 potrebbe portare alla diagnosi di displasia curabile o d'inizio di patologia tumorale. Questa strategia diagnostica può determinare inoltre un potenziale aumento di esami endoscopici con possibile incremento di falsi positivi.

Parole chiave: Cytosponge-TFF3, esofago di Barrett, dispositivo medico diagnostico

Conflitto d'interesse: Alcuni autori riportano di aver ricevuto compensi da ditte farmaceutiche o di essere azionista di industrie di diagnostici.

Riferimento bibliografico: Fitzgerald RC et al. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396: 333-44. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31099-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31099-0)

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 (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Era Gorica (Università di Pisa) Dott.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@segr.it; 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.
