



Newsletter numero 289 del 15.12.2020

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

- Uno studio randomizzato sull'utilizzo del plasma convalescente nella polmonite severa da COVID-19
- Sicurezza ed efficacia del vaccino ad mRNA COVID-19 BNT162b2
- Bersagliare il CD38 con il daratumumab nel lupus eritematoso sistemico refrattario.
- Sono necessarie linee guida e raccomandazioni per un uso più sicuro ed appropriato di aripiprazolo e risperidone in pazienti pediatriche: un'analisi dei real world data provenienti da EUDRAVIGILANCE
- Trattamento dei bambini affetti da Covid-19: position paper della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SiTIP)
- Associazione tra esposizione alla vaccinazione influenzale e diagnosi di COVID-19 ed esiti

Uno studio randomizzato sull'utilizzo del plasma convalescente nella polmonite severa da COVID-19*A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo*

La malattia da SARS-CoV-2 (COVID-19) emersa in Cina alla fine del 2019 ha infettato milioni di persone nel mondo, portando manifestazioni cliniche che vanno dall'asintomaticità fino all'insufficienza respiratoria.

Nei pazienti con sintomatologia più grave, il plasma convalescente è considerato come una delle possibili strategie terapeutiche. Questa tecnica è utilizzata per il trattamento di malattie infettive da più di un secolo, partendo dal presupposto che l'immunizzazione passiva può stimolare il sistema immunitario, con l'obiettivo di controllare l'evoluzione della malattia fino a quando non viene stabilita una specifica risposta immunitaria nella persona infetta. In letteratura sono presenti studi prevalentemente in aperto non randomizzati, che hanno rivendicato l'efficacia del plasma convalescente nella SARS, nella sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS), nell'influenza A (H1N1) del 2009, nell'influenza aviaria (H5N1) e nell'Ebola, ma mancano dati conclusivi da studi randomizzati e controllati.

L'esigenza di studi conclusivi, unita al fatto che alcuni studi osservazionali hanno evidenziato un adeguato profilo di sicurezza del plasma convalescente utilizzato nel COVID-19, ha permesso di avere un razionale solido per l'impostazione del presente studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato ed in doppio cieco condotto in 12 ospedali argentini, con l'obiettivo di raccogliere dati di efficacia e sicurezza sull'utilizzo del plasma convalescente nella polmonite virale grave da SARS-CoV-2.

Lo studio "PlasmAr" condotto dal 28 maggio al 27 agosto 2020, è stato disegnato assegnando al trattamento i pazienti idonei in rapporto 2:1 rispetto al gruppo placebo. I criteri di eleggibilità sono stati i seguenti: tutti i pazienti ospedalizzati dovevano avere almeno 18 anni di età, con test di real time-PCR (RT-PCR) positivo per SARS-CoV-2 e polmonite confermata radiologicamente, con saturazione dell'ossigeno (SaO₂) inferiore al 93% a riposo e senza alcun supporto respiratorio, un rapporto tra la pressione parziale di ossigeno (PaO₂) e la frazione di ossigeno inspirato (FiO₂) inferiore a 300 mm Hg (PaO₂: FiO₂), o un punteggio SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) o SOFA modificato (mSOFA) di due o più punti sopra lo stato basale (i punteggi vanno da 0 a 24, con punteggi più alti che indicano una malattia più grave).

I criteri di esclusione dallo studio sono stati i seguenti: stato di gravidanza o allattamento, pazienti in età riproduttiva che non erano disposti a utilizzare misure contraccettive per un periodo di 30 giorni dopo l'arruolamento e pazienti con una storia di allergie ai componenti del sangue, una causa infettiva di polmonite diversa da SARS-CoV-2, l'assoluta necessità di ventilazione meccanica, insufficienza multiorgano o qualsiasi altra condizione che impedisse il consenso informato del paziente alla partecipazione allo studio.

Il disegno dello studio prevedeva 448 pazienti analizzati per l'eleggibilità e, dopo l'esclusione di 114 soggetti (a causa di dell'implementazione dei criteri di esclusione e altre ragioni), i 334 individui rimanenti sono stati randomizzati in cieco a ricevere il plasma convalescente (n=228) o il placebo (n=106, soluzione salina in aggiunta al trattamento standard con antivirali e/o glucocorticoidi). Soltanto un paziente del gruppo placebo non ha portato a termine la sperimentazione, a causa della revoca del consenso informato, per un totale finale di 333 pazienti. Lo studio è stato elaborato per arruolare 333 pazienti, 222 nel gruppo ricevente plasma e 111 nel gruppo placebo, con una potenza dell'80%.

Il plasma convalescente, è stato donato da persone sottoposte a consenso informato e aventi un titolo anticorpale totale minimo contro SARS-CoV-2 di 1:400 e poteva provenire da un singolo paziente oppure da pool di 2-5 donatori, in modo da avere un titolo anticorpale pre-trasfusione di almeno 1:800.

L'outcome primario era definito come lo stato clinico 30 giorni dopo l'intervento, valutato attraverso un punteggio da 1 a 6 secondo la scala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS): 1 morte, 2 supporto ventilatorio invasivo, 3 ospedalizzazione con necessità di ossigeno, 4 ospedalizzazione senza bisogno di ossigeno supplementare, 5 dimissione senza pieno recupero alla condizione di salute prima dell'infezione e 6 dimissione con totale recupero della condizione fisica basale. Gli outcome secondari sono stati i seguenti: stato

clinico sulla scala ordinale ai giorni 7 e 14, il tempo alla dimissione dall'ospedale e dal reparto di terapia intensiva (ICU), il tempo al miglioramento in almeno due categorie della scala ordinaria OMS, la sopravvivenza (tempo al decesso), ed il tempo necessario per il pieno recupero funzionale. L'incidenza degli eventi avversi gravi e non è stata analizzata nei due gruppi. Dopo l'intervento, i pazienti sono stati seguiti durante il ricovero ospedaliero e per telefono dopo la dimissione dal centro.

L'analisi dei dati raccolti nello studio ha mostrato che l'età mediana della popolazione dei 334 pazienti arruolati è stata di 62 anni (range interquartile [IQR], da 52 a 72); Il 67,6% dei pazienti erano uomini e il 64,9% presentava una patologia coesistente all'ingresso nello studio. Il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19 all'arruolamento è stato di 8 giorni (IQR, da 5 a 10). Il criterio di gravità maggiormente riscontrato è stato la saturazione di ossigeno inferiore al 93% e più del 90% dei pazienti riceveva ossigeno e glucocorticoidi al momento dell'ingresso nello studio.

Il volume mediano del plasma convalescente infuso è stato di 500 ml (IQR, da 415 a 600). Dei 215 pazienti da cui è stato possibile ottenere un livello basale di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 totali, il titolo mediano era 1:50 (IQR, da 0 a 1: 800), mentre il 46,0% dei pazienti non aveva un livello di anticorpi rilevabile. I titoli anticorpali IgG totali e neutralizzanti SARS-CoV-2 sono stati analizzati anche nei pool di plasma convalescente infuso, utilizzando il test COVIDAR. Il valore mediano totale degli anticorpi IgG di tutti i pool era di 1: 3200 (IQR, da 1: 800 a 1: 3200). L'analisi dei titoli anticorpali neutralizzanti SARS-CoV-2 era disponibile per 125 delle dosi di plasma convalescente infuso (56%), con un titolo mediano di concentrazione inibitoria dell'80% pari a 1: 300 (IQR, da 1: 136 a 1: 511).

Per l'outcome primario, al giorno 30, non è stata notata alcuna differenza significativa tra il gruppo plasma convalescente e il gruppo placebo nella distribuzione degli esiti clinici secondo la scala ordinale (OR, 0,83; intervallo di confidenza 95% [CI], 0,52-1,35; P = 0,46).

Per gli outcome secondari, la mortalità a 30 giorni è stata del 10,96% nel gruppo ricevente plasma convalescente e dell'11,43% nel gruppo placebo, per una differenza di rischio di -0,46 punti percentuali (IC 95%, -7,8 a 6,8). Non sono state osservate differenze significative tra i gruppi nello stato clinico sulla scala ordinale né al giorno 7 (OR, 0,88; 95% CI, da 0,58 a 1,34) o al giorno 14 (OR, 1,00; 95% CI, da 0,65 a 1,55). Il tempo mediano dall'arruolamento alla dimissione dall'ospedale è stato di 13 giorni (IQR, da 8 a 30) nel gruppo plasma convalescente e di 12 giorni (IQR, da 7 a 30) nel gruppo placebo (subhazard ratio, 0,99; IC 95% , Da 0,75 a 1,32). Durante lo studio, la percentuale di ricoveri in terapia intensiva e requisiti di supporto ventilatorio invasivo è stata rispettivamente 53,9% e 26,8% nel gruppo ricevente plasma, mentre nel gruppo di controllo le percentuali sono state pari a 60% e 22,9%, rispettivamente. Non sono state osservate differenze per quanto riguarda gli endpoint tempo al decesso e tempo al miglioramento clinico tra i due gruppi. Sebbene i titoli anticorpali mediani al basale fossero identici, i pazienti che ricevevano plasma convalescente avevano livelli di anticorpi totali SARS-CoV-2 che erano più alti al giorno 2 rispetto ai livelli nei pazienti che ricevevano placebo. Non sono state osservate differenze nei titoli anticorpali ai giorni 7 o 14.

I risultati di sicurezza correlati all'infusione erano leggermente più comuni nel gruppo plasma convalescente (4,8%) rispetto al gruppo placebo (1,9%) (OR, 2,62; IC 95%, da 0,57 a 12,04). Cinque pazienti nel gruppo plasma convalescente e nessuno nel gruppo placebo hanno avuto reazioni febbrili non emolitiche. Non sono state trovate differenze significative nell'incidenza complessiva di eventi avversi (OR, 1,21; IC 95%, 0,74-1,95) o eventi avversi gravi.

Sulla base dei risultati gli autori dello studio concludono che la somministrazione del plasma immune non ha portato a significativi miglioramenti negli endpoint prestabiliti, sebbene lo studio mostri alcuni limiti. Infatti, tutti i pazienti erano affetti da polmoniti gravi per cui non è possibile estrapolare i risultati ad altri gruppi, come ad esempio i pazienti affetti da forme più lievi di infezione, né trarre conclusioni in merito ad una somministrazione del plasma nelle fasi più precoci di malattia. In merito a questa ultima osservazione, sono attualmente in corso studi con anticorpi specifici somministrati entro 72 ore dalla diagnosi in pazienti con fattori di rischio per malattia grave. Infine, è difficile poter discernere tra specifiche reazioni postinfusione (es., sovraccarico cardiaco o danno polmonare acuto da trasfusione) e i segni legati all'ingravescenza dell'infezione.

In contrasto con studi presenti in letteratura non randomizzati, questo studio clinico dimostra che l'uso del plasma convalescente non ha prodotto un beneficio clinico significativo rispetto al

placebo in pazienti con polmonite grave da COVID-19 in termini di mortalità o miglioramento di esiti clinici al giorno 30 dall'inizio del trattamento.

Conflitti d'interesse: Sostenuto dalle istituzioni partecipanti (Hospital Italiano de Buenos Aires, Swiss Medical Group, Hospital Universitario Austral, Sanatorio Trinidad de Palermo, Clínica Santa Isabel, Hospital Privado de la Comunidad, Hospital Zonal Ramón Carrillo de Bariloche, Hospital JM Ramos Mejía, Sanatorio Británico de Rosario e Hospital Privado de Córdoba), che hanno fornito i propri finanziamenti per lo svolgimento dello studio. Inoltre, il Consiglio delle Ricerche dell'Ospedale Italiano di Buenos Aires ha fornito una borsa di studio che ha parzialmente coperto i costi delle forniture mediche e dell'assicurazione dei partecipanti. Nessun finanziamento esterno è stato ricevuto. Il test COVIDAR per SARS-CoV-2 IgG, è stato sviluppato presso la "Fundación Instituto Leloir", con il finanziamento dell'istituto del Consiglio nazionale di ricerca scientifica e tecnologia (CONICET), parte del Ministero Nazionale della Scienza, della Tecnologia e dell'Innovazione argentino.

Riferimenti bibliografici: Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto M V, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304>.

Sicurezza ed efficacia del vaccino ad mRNA COVID-19 BNT162b2

A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano

La malattia da coronavirus (CORonaVirus Disease 2019 – COVID-19), trasmessa da SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CORonaVirus 2), è stata dichiarata pandemia dall'Organizzazione Mondiale di Sanità in data 11/03/2020 e ha colpito circa 10 milioni di persone a livello mondiale. Nonostante alcune categoria come anziani, soggetti con pregresse condizioni patologiche e operatori sanitari in prima linea contro l'emergenza siano ad alto rischio di COVID-19 e di sue complicazioni, recenti dati suggeriscono un incremento dei casi di infezione anche in altre popolazioni, compresi i giovani adulti. Pertanto, l'introduzione di vaccini efficaci e sicuri per prevenire e contrastare la pandemia sono urgentemente necessari.

BNT162b2 è un vaccino a base di mRNA avvolto in nanoparticelle lipidiche, codificante la proteina virale spike, coinvolta nella penetrazione di SARS-CoV-2 e nella diffusione della patologia. I risultati di efficacia provenienti dalla fase 1 di studio, hanno evidenziato che due dosi di 30 µg di BNT162b2 inducono un alto titolo di anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 e robuste risposte cellule T CD8+ antigene-specifici e CD4+ tipo Th1. Inoltre, i principali eventi avversi associati a BNT162b2 ed evidenziati durante lo studi sono state reazioni reattogeniche a breve termine sia livello locale, come le reazioni al sito di iniezione, che sistemiche. Questi risultati hanno supportato la progressione di BNT162b2 alla fase 2/3.

I risultati di efficacia e sicurezza provenienti dalle fasi 2/3 di uno studio globale di fase 1/2/3 per la valutazione di sicurezza, immunogenicità ed efficacia di 30 µg di BNT162b2 nella prevenzione di COVID-19 sono stati recentemente pubblicati sul New England Journal of Medicine. Tali risultati sono alla base della richiesta dell'autorizzazione per uso di emergenza.

Per lo studio, condotto da Pfizer in collaborazione da BioNTech, sono stati arruolati soggetti con età superiore a 16 anni in salute o con condizioni mediche croniche stabili, comprese infezioni da HIV e virus dell'epatite B o C. I criteri di esclusione comprendevano storia medica di COVID-19, trattamenti con terapia immunosoppressiva o diagnosi di condizioni immunocompromettenti.

I partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi e randomizzati con placebo, composto da una soluzione salina, con un rapporto 1:1. Ad ogni paziente sono stati somministrate due dosi di BNT162b2 (30 µg) o di placebo per intramuscolo, a distanza di 21 giorni l'uno dall'altra. I partecipanti sono stati monitorati dallo staff per 30 minuti dopo la somministrazione del vaccino/placebo, per individuare eventuali reazioni acute. Al fine di monitorare gli eventi avversi in seguito a somministrazione di vaccini/placebo, ai partecipanti è stato fornito un diario elettronico. Il diario elettronico ha sollecitato i partecipanti nei primi sette giorni dopo la somministrazione di ogni dose per la registrazione di eventi avversi locali e sistemici attesi o

l'uso di antipiretico o antidolorifici (sottogruppo reattogenico). Inoltre, i partecipanti hanno registrato spontaneamente tutti gli eventi avversi che si sono manifestati entro un mese dalla seconda dose o entro sei mesi per gli eventi avversi gravi. Dal momento che lo studio è ancora in corso, i dati relativi agli eventi avversi sono limitati a circa 14 settimane di osservazione e non comprendono i dati di sicurezza provenienti da pazienti affetti da HIV (196 partecipanti) che saranno esaminati separatamente. Inoltre, i partecipanti saranno monitorati per due anni, al fine di evidenziare la sicurezza del vaccino a lungo termine. L'analisi della sicurezza ha incluso tutti i partecipanti che hanno ricevuto almeno una dose di BNT162b2 o placebo e i dati sono stati presentati come numeri o percentuali e associati all'intervallo di confidenza al 95% di Clopper-Pearson per reazioni locali, eventi sistemici e ogni evento avverso dopo la vaccinazione/somministrazione di placebo, definiti in accordo con i termini del dizionario medico per le attività regolatorie (Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA).

Relativamente all'efficacia, l'endpoint primario è stato rappresentato dall'individuazione di casi confermati di COVID-19 con insorgenza dopo almeno 7 giorni dalla somministrazione della seconda dose in partecipanti senza evidenza sierologica e virologica di SARS-CoV-2 entro il settimo giorno dalla seconda dose. L'efficacia è stata anche valutata, come secondo endpoint primario, nell'intera popolazione in studio, con o senza evidenza di precedente infezione. La diagnosi di COVID-19 è stata effettuata in accordo con i criteri della Food and Drug Administration (FDA) come positività a SARS-CoV-2 valutata tramite specifici esami di laboratorio in associazione a sintomi della patologia, inclusi febbre, tosse, fiato corto, dolore muscolare, perdita di gusto o olfatto, diarrea e vomito. Inoltre, è stata valutata l'efficacia di BNT162b2 per contrastare COVID-19 in forma grave, definito da FDA come COVID-19 confermato e associato a segni gravi della malattia, come insufficienza respiratoria, shock o necessità di ricovero in terapia intensiva.

L'efficacia del vaccino è stata stimata come $100 \times (1 - \text{IRR})$, dove IRR è il rapporto tra il tasso di casi confermati di COVID-19 per 1000 persone anno nel gruppo vaccino rispetto al tasso di casi riportati nel gruppo placebo, a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose. Tutti i dati di efficacia e sicurezza sono stati riesaminati da un comitato indipendente per il monitoraggio di efficacia e sicurezza. La raccolta dei dati su immunogenicità e sulla durata della risposta immune è ancora in corso e non è, pertanto, riportata nello studio in oggetto.

Tra il 27 luglio e il 14 Novembre 2020 sono stati arruolati 43548 soggetti di età superiore ai 16 anni in 152 centri a livello globale (130 siti negli Stati Uniti, 1 in Argentina, 2 in Brasile, 4 in Sud Africa, 6 in Germania e 9 in Turchia). Di questi, 43448 partecipanti hanno ricevuto entrambe le somministrazioni, di cui 21720 di BNT162b2 e 21728 di placebo. Il 9 ottobre 2020, data di interruzione della raccolta dei dati per il presente studio, erano disponibili dati di sicurezza raccolti in un tempo mediano di due mesi dopo la somministrazione della seconda dose vaccino/placebo di 37706 partecipanti. I dati sono stati stratificati e analizzati per genere, fascia d'età (< 55 o > 55 anni), etnia, indice di massa corporea (IMC) e presenza di condizioni pregresse. Nello specifico su 37706 partecipanti, il 49.4% era di genere femminile ed il 50.6% maschile, la maggior parte della popolazione (83%) era caucasica, il 35% presentava un IMC > 30 (obesità) e il 21% aveva almeno una condizione pregressa. Il 42.2% dei partecipanti aveva un'età superiore a 55 anni, con età media di 52 anni.

L'analisi degli eventi avversi ha riguardato tutti i i partecipanti arruolati, con periodo di follow up variabile dopo la prima dose. In linea generale, il gruppo BNT162b2 ha riportato con maggiore frequenza rispetto al gruppo placebo un evento avverso (rispettivamente 27% e 12%) o un evento avverso correlato (21% e 5%), incluso il sottogruppo reattogenico. Gli eventi reattogenici nei primi 7 giorni dalla somministrazione sono stati i più frequentemente riportati sia in seguito alla somministrazione del vaccino che del placebo. Nello specifico, il sottogruppo di reattogenicità ha incluso 8183 partecipanti che hanno manifestato eventi locali o sistemici entro 7 giorni dalla somministrazione della seconda dose. Sia le reazioni avverse locali che sistemiche si sono manifestate più frequentemente in seguito alla somministrazione del vaccino rispetto al placebo. In generale, le reazioni locali sono state di grado lieve a moderato e si sono risolte entro 2 giorni. Nel gruppo BNT162b2, il dolore da lieve a moderato in sede di iniezione è stata la reazione avversa locale principalmente riportata. Meno dell'1% di tutti i partecipanti ha manifestato dolore severo. Inoltre, l'evento avverso è stato riportato con maggiore frequenza nei soggetti con età < 55 (83% dopo la prima dose e 78% dopo la seconda) rispetto ai soggetti con età > 55 (il 71% dopo la prima dose e 66% dopo la seconda).

dose). Una bassa percentuale di partecipanti ha manifestato, inoltre, gonfiore e rossore al sito di iniezione.

Anche le reazioni avverse sistemiche sono state riportate principalmente fra i partecipanti età < 55 anni nel sottogruppo reattogenico e con maggiore frequenza dopo la seconda dose del vaccino rispetto alla prima. Le reazioni avverse più frequentemente riportate erano fatica e cefalea (rispettivamente 59% e 52% dei partecipanti, dopo la seconda dose tra i partecipanti < 55 e 51% e 39% nei pazienti di età > 55 anni). Tali reazioni sono state anche gli eventi sistemici principalmente riportati nel gruppo placebo (23% e 24% rispettivamente, dopo la seconda dose tra partecipanti < 55 e 17% e 14% nei pazienti di età > 55 anni). La frequenza di ogni evento sistemico grave dopo la prima dose era di 0.9% o inferiore. Gli eventi sistemici gravi sono stati riportati in meno del 2% dei partecipanti che hanno ricevuto il vaccino, eccetto fatica (3.8%) e cefalea (2%) dopo la seconda dose. Inoltre, il 16% dei partecipanti con età < 55 anni e l'11% di quelli con età > 55 hanno manifestato febbre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) dopo la somministrazione della seconda dose del vaccino. Solo lo 0.2% dei partecipanti del gruppo BNT162b2 e lo 0.1% del gruppo placebo ha riportato febbre alta (temperatura da 38.9 a 40°C) dopo la prima dose, in confronto a 0.8% e 0.1% rispettivamente dopo la seconda dose, mentre solo 2 partecipanti di ogni gruppo hanno riportato febbre con temperatura superiore a 40°C . Nel gruppo BNT162b2, l'uso di antipiretici e antidolorifici è stato maggiore tra i pazienti con età < 55 anni (28% dopo la prima dose e 45% dopo la seconda) rispetto ai partecipanti con età > 55 anni (20% dopo la prima dose e 38% dopo la seconda). L'utilizzo di questi farmaci era meno frequente nel gruppo placebo (da 10% a 14%), indipendentemente da età e dose. Eventi sistemici del sottogruppo reattogenico sono stati osservati solitamente dopo 1 o 2 giorni dalla vaccinazione e si sono risolti rapidamente.

In entrambi i gruppi sono stati riportati eventi avversi anche in un periodo successivo ai 7 giorni dalla somministrazione del vaccino/placebo. In particolare, sono stati evidenziati 64 casi di linfadenopatia nel gruppo BNT162b2 (0.3%) e 6 del gruppo placebo (<0.1%). Eventi avversi gravi si sono manifestati solo in un piccolo numero di partecipanti di entrambi i gruppi. Relativamente al gruppo BNT162b2, 4 partecipanti hanno manifestato gravi eventi avversi quali lesioni alla spalla correlati alla somministrazione, linfoadenopatia ascellare destra, aritmia ventricolare parossistica e parestesia della gamba destra. Durante lo studio sono verificati 6 decessi, 2 del gruppo che ha ricevuto il vaccino (un decesso per arresto cardiaco e uno da arteriosclerosi) e 4 del gruppo placebo (due per cause sconosciute, uno da stroke emorragico e uno per infarto del miocardio). Nessuno dei decessi è stato associato alla somministrazione di vaccino o placebo, né all'insorgenza di COVID-19.

Relativamente all'efficacia, per la valutazione dell'endpoint primario su pazienti senza evidenza pregressa di infezione da SARS-CoV-2 entro 7 giorni dalla somministrazione della seconda dose, sono stati individuati 36523 partecipanti. Sono stati evidenziati 8 casi confermati di COVID-19 insorti almeno dopo 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino e 162 casi nel gruppo placebo. Questa differenza dei casi corrisponde al 95% di efficacia del vaccino (intervallo di confidenza-CI al 95%, da 90.3 a 97.6). Tra i partecipanti con o senza evidenze di pregressa infezione da SARS-CoV-2, sono stati evidenziati 9 casi di COVID-19 nel gruppo che ha ricevuto BNT162b2 dopo 7 giorni dalla somministrazione della seconda dose e 169 casi nel gruppo placebo, corrispondente al 94.6% dell'efficacia del vaccino (CI 95%, da 89.9 a 97.3). Risultati simili sono stati evidenziati nei sottogruppi per età, genere, etnia, obesità o presenza di condizioni coesistenti. L'efficacia del vaccino tra i partecipanti con ipertensione è stata analizzata separatamente ma era simile agli altri sottogruppi (efficacia del vaccino 94.6%, CI 95% da 68.7 a 99.9; case split: BNT162b2 2 casi, placebo: 44 casi). Tra la prima e la seconda dose, sono stati riscontrati 39 casi nel gruppo BNT162b2 e 82 casi nel gruppo placebo, con un'efficacia del vaccino del 52% (CI 95%, da 29.5 a 68.4), indicando pertanto che la protezione precoce del vaccino inizia dopo circa 12 giorni dalla prima dose.

Dai risultati dello studio in oggetto, il vaccino BNT162b2 risulta essere efficace e sicuro ed in grado di prevenire COVID-19 attraverso l'immunizzazione. I vaccini basati su mRNA potrebbero rappresentare un nuovo approccio per la protezione da malattie infettive, in quanto presentano diversi vantaggi. In particolare, per il loro sviluppo è richiesta la sola conoscenza delle informazioni della sequenza genetica virale, la produzione avviene in tempi relativamente brevi e potrebbero rappresentare un valido strumento per le epidemie infettive. BNT162b2, qualora fosse approvato, potrebbe contribuire alla riduzione di devastanti perdite in

termine di salute, qualità della vita, economiche e sociali, in incremento globale in seguito a COVID-19.

Riferimento bibliografico: Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10.

Conflitto di interesse: la dichiarazione di conflitto di interesse è riportata su NEJM.org al link: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2034577/suppl_file/nejmoa2034577_disclosures.pdf

Parole chiave: Vaccino, COVID-19, SARS-CoV-2, efficacia, sicurezza, BNT162b2, mRNA

Bersagliare il CD38 con il daratumumab nel lupus eritematoso sistemico refrattario

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Il lupus eritematoso sistemico è una malattia autoimmune sistemica cronica caratterizzata da produzione di autoanticorpi e danno tissutale mediato da immunocomplessi. Le plasmacellule che secernono autoanticorpi sono sempre più riconosciute come cellule essenziali per il mantenimento dell'infiammazione cronica nel lupus, ma bersagliarle rappresenta una sfida terapeutica. A differenza dei plasmablasti a vita breve, le plasmacellule a lunga vita non in fase di divisione risiedono in specifiche nicchie del midollo osseo o nel tessuto infiammato. Non rispondendo alle terapie immunosoppressive e dirette ai linfociti B, rappresentano un target terapeutico innovativo.

La rilevanza del targeting di queste plasmacellule nel lupus è stata dimostrata in modelli preclinici e corrobora quanto osservato negli studi clinici con l'inibitore del proteasoma bortezomib. Questo farmaco ha mostrato un beneficio terapeutico, ma si associa ad effetti tossici non sempre accettabili.

Il CD38 è una glicoproteina con funzioni ectoenzimatiche altamente espressa sulle plasmacellule. Il daratumumab è un anticorpo monoclonale umano che bersaglia il CD38, inducendo la morte delle plasmacellule. È attualmente approvato per utilizzo clinico per il trattamento del mieloma multiplo e studiato per molteplici altre indicazioni dove è implicato il ruolo di cellule CD38 positive.

Questo articolo riporta i casi clinici di due pazienti con lupus in stadio avanzato trattati con daratumumab e terapia di mantenimento con belimumab. Sono stati valutati i cambiamenti immunologici dovuti al targeting di CD38 per capire come la terapia con daratumumab influisca sulla fisiopatologia del lupus eritematoso sistemico.

Entrambi i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto prima di ricevere il daratumumab come trattamento off-label. Il trattamento è stato eseguito in conformità con le linee guida GCP e utilizzando il daratumumab secondo i protocolli di trattamento già previsti per il mieloma multiplo.

L'espressione di CD38 è stata valutata sulle cellule del sistema immunitario presenti nel sangue periferico tramite la citofluorimetria con un anticorpo diretto contro un epitopo diverso da quello bersagliato da daratumumab, per evitare errori nella caratterizzazione fenotipica.

I due pazienti con lupus grave e pericoloso per la vita hanno ricevuto un'infusione di daratumumab alla dose di 16 mg per chilogrammo di peso corporeo una volta alla settimana per 4 settimane, oltre a ricevere un'immunosoppressione continua. Questo regime è stato completato dalla terapia di mantenimento con l'anticorpo belimumab, che ha come bersaglio il fattore di attivazione delle cellule B (BLyS), a partire da 4 mesi dopo l'inizio del trattamento con daratumumab.

La prima paziente, una donna di 50 anni, aveva una nefrite da lupus attiva (classe III e V della WHO) con sindrome nefrosica, pericardite, artrite ed eruzione cutanea, nonostante il trattamento con micofenolato mofetile, ciclosporina A e glucocorticoidi. La precedente terapia

con bortezomib, micofenolato mofetile e ciclofosfamide non era riuscita a indurre una remissione sostenibile. La terapia di mantenimento della paziente era stata portata avanti ad eccezione della ciclosporina A. Dopo che la paziente ha ricevuto daratumumab, la proteinuria è gradualmente diminuita da 6362 a 1197 mg per grammo di creatinina, ei livelli di creatinina sierici inizialmente elevati si sono normalizzati durante il dodicesimo mese di follow-up. L'ecocardiografia ha rivelato la completa risoluzione della pericardite con miglioramento della gittata cardiaca. L'artrite e l'eruzione cutanea della paziente si sono risolte e con normalizzazione del C3 (complemento). I punteggi sull'indice di attività della malattia (valutati con la scala SLEDAI-2K, da 0 a 105, con punteggi più alti che indicano una maggiore attività della malattia) sono diminuiti da 22 al basale a 8 entro 12 settimane e sono rimasti stabili durante il follow-up nonostante una riduzione della dose di prednisolone del paziente da 20 mg al giorno a 4 mg al giorno. Daratumumab non ha portato ad effetti avversi evidenti e non sono state osservate reazioni correlate all'infusione. L'analisi sierologica ha rivelato una riduzione significativa (circa il 50%) sia degli anticorpi anti-DNA a doppia elica (anti-dsDNA) che degli anticorpi indotti dal vaccino per il tossoide tetanico, pure rimanendo ancora all'interno dell'intervallo protettivo. La concentrazione sieriche di IgG è diminuita al di sotto dei valori normali ad 1 settimana dall'inizio del trattamento con daratumumab, ma è stata stabilizzata dopo due dosi di immunoglobuline per via endovenosa.

La seconda paziente, una donna di 32 anni, presentava anemia emolitica autoimmune, per la quale aveva ricevuto ripetute trasfusioni di sangue, oltre a trombocitopenia immunitaria, vasculite cutanea, artrite, alopecia e ulcere mucose. Precedenti trattamenti con ciclofosfamide, micofenolato mofetile, belimumab, rituximab, azatioprina, metotrexato, idrossiclorochina, plasmaferesi, immunoglobuline e bortezomib erano risultati insufficienti o sono stati interrotti per effetti collaterali o complicazioni infettive. La terapia di mantenimento era basata sul prednisolone alla dose di 10 mg una volta al giorno. Dopo 2 mesi circa dall'inizio del trattamento con daratumumab l'anemia emolitica si è gradualmente risolta e la conta piastrinica normalizzata, così come le lesioni cutanee vasculitiche, le manifestazioni muscolo-scheletriche e mucocutanee. Il punteggio SLEDAI-2K è diminuito da 21 a 6 entro 12 settimane ed è ulteriormente migliorato a 4 con il trattamento con belimumab. A parte un'infezione del tratto respiratorio superiore al giorno 90, non sono state riscontrate reazioni avverse al farmaco. I titoli sierici per gli anticorpi anti-dsDNA e tossoide tetanico sono diminuiti gradualmente di circa il 60%, con una riduzione anche del titolo degli anticorpi antinucleari totali. Il livello di IgG è diminuito notevolmente, ma rimasto entro i limiti normali.

È stato valutato con citometria l'effetto immunitario del daratumumab sulle cellule CD38+. Come previsto, la terapia ha indotto una riduzione rapida ma transitoria delle cellule con la più alta espressione di superficie di CD38, ovvero le cellule natural killer, le cellule dendritiche plasmacitoidi e i plasmablasti. I linfociti B CD19+ sono scesi gradualmente, mentre i linfociti T CD4+ e CD8+ sono rimasti stabili, sebbene la loro espressione di CD38 di superficie fosse ridotta temporaneamente. Daratumumab ha promosso una sostanziale riduzione dell'attività dell'interferone di tipo I (visto tramite i ridotti livelli di espressione di un suo marker surrogato come il Siglec-1, analizzato sui monociti).

L'analisi combinata del recettore delle cellule T e del trascrittoma delle singole cellule T CD3+ periferiche in campioni ottenuti dal primo paziente ha rivelato una diminuzione nell'espressione di CD38, insieme a una diminuzione nell'espressione dei geni associati all'attivazione delle cellule T e alla segnalazione dell'interferone (come IRF7). Per valutare ulteriormente il potenziale terapeutico del targeting del CD38 nel lupus, sono stati studiati i livelli di espressione del CD38 in vari tipi di cellule immunitarie dal sangue periferico e dai tessuti infiammati. L'espressione di CD38 era significativamente maggiore sui plasmablasti CD19lowCD27high circolanti, sui linfociti CD19+ B maturi e sulle cellule dendritiche plasmacitoidi nei pazienti con lupus rispetto a controlli sani.

Dato simili è stato osservato per le cellule T CD4+ e CD8+ che esprimono CD38.

Esse sono risultate espanse nei pazienti con lupus rispetto a quelle trovate in persone sane e aumentante anche nelle urine di pazienti con nefrite lupica. Queste cellule hanno mostrato inoltre la co-espressione di CXCR3, recettore chemochinico che guida la migrazione delle cellule T nelle lesioni infiammatorie.

Questo lavoro ha mostrato che il trattamento con daratumumab può portare a risposte cliniche e sierologiche in pazienti con lupus refrattario al trattamento standard. Il trattamento

con daratumumab ha eliminato le plasmacellule autoreattive ed è stato associato ad una riduzione dell'attività dell'interferone di tipo I e alla modulazione delle risposte delle cellule T effettrici coinvolte nella patofisiologia del lupus eritematoso sistemico.

Parole chiave:

Daratumumab, lupus eritematoso sistemico, efficacia, plasmacellule.

Conflitto di interessi:

Gli autori hanno dichiarato i loro potenziali conflitti di interessi e sono consultabili direttamente insieme al testo dell'articolo su NEJM.org.

Riferimenti bibliografici:

Lennard Ostendorf, M.D., Marie Burns, M.Sc., Pawel Durek, Ph.D., Gitta Anne Heinz, Ph.D., Frederik Heinrich, Ph.D., Panagiotis Garantziotis, M.D., Philipp Enghard, M.D., Ulrich Richter, M.D., Robert Biesen, M.D., Udo Schneider, M.D., Fabian Knebel, M.D., Gerd Burmester, M.D., Andreas Radbruch, Ph.D., Henrik E. Mei, Ph.D., Mir-Farzin Mashreghi, Ph.D., Falk Hiepe, M.D., and Tobias Alexander, M.D.
Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus
N Engl J Med 2020;383:1149-55. DOI: 10.1056/NEJMoa2023325

Sono necessarie linee guida e raccomandazioni per un uso più sicuro ed appropriato di aripiprazolo e risperidone in pazienti pediatrici: un'analisi dei real world data provenienti da EUDRAVIGILANCE

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

L'uso crescente degli antipsicotici di seconda generazione (SGA) nella fascia di età pediatrica, soprattutto in off-label, e la loro presenza sempre più massiccia nei programmi di trattamento dei disturbi psichiatrici dell'infanzia e dell'adolescenza, desta non poche preoccupazioni soprattutto sul profilo della loro sicurezza. Tra questi, risperidone e aripiprazolo, approvati per il disturbo bipolare nei bambini e negli adolescenti, per la schizofrenia adolescenziale e per i disturbi comportamentali (irritabilità e aggressività) associati all'autismo e/o alle disabilità intellettive nei bambini e negli adolescenti, sono frequentemente prescritti in queste popolazioni anche come trattamento del disturbo da deficit di attenzione/ipercattività (ADHD), disturbi alimentari, ansia e disturbi del sonno. Tuttavia, le scarse evidenze sul loro profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica espone questa popolazione fragile al rischio ingiustificato di comparsa di eventi avversi, dai più lievi, come leggera sedazione o secchezza delle fauci, a quelli più gravi, quali costipazione, acatisia, disfunzione sessuale, distonie acute, aumento di peso o discinesia tardiva, fino a quelli che mettono a rischio la vita, come miocardite o agranulocitosi.

Inoltre, il profilo di tollerabilità di questi antipsicotici è specifico per paziente in quanto le patologie psichiatriche di base, il ruolo di fattori genetici, le differenze tra le sottoclassi di età che caratterizzano l'età evolutiva, possono influenzare la comparsa degli effetti avversi. Ad esempio, sonnolenza e sedazione da SGA in un adolescente con autismo e/o disabilità intellettiva potrebbero impattare negativamente sull'apprendimento già difficile del paziente.

Il presente studio ha lo scopo di fornire una panoramica sugli eventi avversi segnalati in bambini e adolescenti con disturbi psichiatrici trattati con risperidone e aripiprazolo, identificando le criticità sul loro profilo di sicurezza nella pratica clinica quotidiana.

Utilizzando la banca dati delle schede di segnalazione spontanea di reazioni avverse relative a farmaci e vaccini autorizzati nello Spazio Economico Europeo, EUDRAVIGILANCE, gestita dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), è stata eseguita un'analisi descrittiva dei casi di reazioni avverse a risperidone e aripiprazolo riferiti alla popolazione pediatrica di età compresa tra 3 e 17 anni e segnalati tra il 2016 e il 2018 da personale sanitario e non (Health Care Professional, HCP o non-HCP) all'Agenzia nazionale competente o all'azienda titolare dell'AIC dei farmaci sospetti.

Per ogni caso segnalato sono state descritte le caratteristiche demografiche del paziente e cliniche dell'evento avverso: genere, età, tipo di segnalatore e paese di provenienza, tipo di

evento avverso (codificato tramite MedDRA), farmaco sospetto e concomitante (codificati con classificazione ATC), inclusi integratori, e gravità dell'evento segnalato.

Le indicazioni terapeutiche riportate per i farmaci sospetti sono state ricodificate in base al Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (V ed.) e sono stati consultati i Riassunti delle Caratteristiche del prodotto (RCP) di risperidone e aripiprazolo disponibili sul sito di AIFA, EMA e dell'agenzia inglese, MHRA, per verificare se l'indicazione terapeutica riportata nella scheda di segnalazione fosse o meno raccomandata nella popolazione pediatrica.

Nel periodo di studio sono stati segnalati 3.097 casi di reazioni avverse in pazienti pediatriche riferiti ad aripiprazolo (N= 855) e risperidone (N= 2.242), che hanno contribuito ad un totale di 11.042 eventi avversi (EA), 2.993 per aripiprazolo e 8.049 per risperidone, considerato che per ogni caso sono stati registrati in media 3,5 AE per aripiprazolo e 3,6 per risperidone. In totale, la maggior parte dei casi erano riferiti a pazienti maschi 2.490 (80,4%), con una prevalenza più alta per risperidone (86,3%) che per aripiprazolo (65%). Complessivamente, l'età media era di 12 (DS \pm 3,5) anni, in particolare 13 (DS \pm 3,6) anni per aripiprazolo e 11,6 (DS \pm 3,4) anni per risperidone; l'operatore sanitario era la principale fonte primaria di segnalazione. La maggior parte degli eventi avversi erano gravi (circa il 90%), con una percentuale più alta per risperidone (94,1%) e più bassa per aripiprazolo (81%): "altre condizioni clinicamente importanti" (risperidone 73,8%; aripiprazolo 48,5%) e "ospedalizzazione/prolungamento del ricovero" (risperidone 12,3%; aripiprazolo 19,8%) erano i criteri di gravità più registrati.

Dalle analisi delle schede è emerso che aripiprazolo era stato prevalentemente somministrato con l'indicazione terapeutica di "spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici" (19%), "disturbi del controllo degli impulsi e della condotta" (16,1%) e "disturbo dello spettro autistico" (11,6%), mentre risperidone era stato indicato per "ADHD" (25,4%), "disturbi dirompenti, del controllo degli impulsi e della condotta" (17,1%) e "disturbi bipolari e correlati" (14,2%). Dalle analisi dei sottogruppi per età, sono emerse discordanze per aripiprazolo, che nei bambini dai 3 agli 11 anni è risultato prescritto anche per ADHD. Considerate le effettive raccomandazioni di utilizzo nella popolazione pediatrica, i risultati di questa analisi suggeriscono che aripiprazolo e risperidone sono stati utilizzati principalmente per indicazioni cliniche non riportate nei rispettivi RCP (70,3% e 88,4% rispettivamente). Inoltre, è da notare che, indipendentemente da quanto riportato in termini di indicazioni cliniche specifiche per età pediatrica, in Europa aripiprazolo non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 13 anni.

Per quanto riguarda la tipologia delle reazioni maggiormente segnalate, in base alle SOC-MedDRA (System Organ Class), "disturbi psichiatrici" (20,2%), "disturbi del sistema nervoso" (15,9%) e "lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali" (14,9%) sono stati prevalentemente associati ad aripiprazolo e "disturbi del sistema riproduttivo e della mammella" (19,8%), "lesioni, avvelenamento e complicazioni da procedura" (15,5%) e "disturbi psichiatrici" (15%) a risperidone. Entrando nel dettaglio, per aripiprazolo sono stati segnalati 90 casi di suicidio, tentato suicidio/ideazione suicidaria e autolesionismo intenzionale, 42 casi di aggressività e 27 casi di depressione, umore depresso e sintomi depressivi. Per risperidone, invece, ginecomastia è stato l'evento più segnalato (N= 1.317 su 1.590 eventi avversi).

Se per aripiprazolo non sono emerse differenze significative nella distribuzione delle SOC tra i sottogruppi di età, per risperidone va considerato che i disturbi del sistema riproduttivo erano più frequentemente segnalati nei bambini più piccoli (3-11 anni; 23,3%) che negli adolescenti (12-17 anni; 16,4%) ($P < 0,05$), mentre quelli psichiatrici e del sistema nervoso maggiormente negli adolescenti che nei bambini più piccoli (16,3% e 11,6%, rispettivamente, vs. 13,6% e 8,1%, $P < 0,05$).

Relativamente agli altri farmaci sospetti segnalati nella stessa scheda, nella maggior parte dei casi sono stati riportati altri antipsicotici e, nello specifico, risperidone, quetiapina e olanzapina insieme ad aripiprazolo, mentre paliperidone, aripiprazolo e quetiapina insieme a risperidone. Tra gli altri farmaci concomitanti sono stati segnalati antidepressivi e psicostimolanti.

In conclusione, l'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse associate ad aripiprazolo e risperidone riflette quanto già noto in termini di sicurezza, sebbene la quasi totalità delle reazioni è stata riportata come grave e quasi un quinto delle stesse ha comportato il ricovero ospedaliero, almeno per aripiprazolo. Inoltre, si evidenzia una problematica preoccupante e da attenzionare per la salute pubblica in termini di uso diffuso di aripiprazolo e risperidone per

indicazioni cliniche non approvate nella popolazione pediatrica.

Conflitto di interesse: Gli autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: aripiprazolo, risperidone, sicurezza, farmacovigilanza, sistema di segnalazione spontanea, reazione avversa a farmaco.

Riferimento bibliografico

Rafaniello C, Sullo MG, Carnovale C, Pozzi M, Stelitano B, Radice S, Bernardini R, Rossi F, Clementi E and Capuano A. We Really Need Clear Guidelines and Recommendations for Safer and Proper Use of Aripiprazole and Risperidone in a Pediatric Population: Real-World Analysis of EudraVigilance Database. *Front. Psychiatry* 11:550201. doi: 10.3389/fpsy.2020.550201

Trattamento dei bambini affetti da Covid-19: position paper della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SiTIP)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Dal dicembre 2019, l'infezione da coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave, abbreviato in SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) è stata registrata nella provincia di Hubei in Cina e da tale luogo si è diffusa in tutto il mondo. Dalla fine di febbraio 2020 il numero di casi di malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è aumentato rapidamente al di fuori della Cina, portando l'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) a dichiarare l'11 marzo 2020 lo stato di pandemia da COVID-19.

Molti bambini con infezione da SARS-CoV-2 non sviluppano o sviluppano lievi sintomi, richiedendo solo un trattamento di supporto. Tuttavia, sono stati riportati, seppur pochi, casi gravi di COVID-19 nei bambini, tra cui le sindromi infiammatorie multisistemiche.

Poiché non vi sono evidenze almeno di buona qualità relative alla terapia per COVID-19, i regimi di trattamento non sono standardizzati. Ad oggi, sono in corso pochi studi clinici per il trattamento del COVID-19 che vedono coinvolti i bambini. Inoltre, le evidenze sono in rapida evoluzione e le indicazioni terapeutiche possono cambiare molto rapidamente.

Ad oggi, sono state pubblicate molte linee guida nazionali ed internazionali destinate alla popolazione adulta. Tuttavia, è necessaria una guida sulla gestione del COVID-19 nei bambini proveniente da società scientifiche e gruppi di esperti. Recentemente, è stata rilasciata l'opinione di un gruppo di esperti in malattie infettive pediatriche del Nord America, suggerendo che la sola terapia di supporto è indicata per la stragrande maggioranza dei casi.

Il comitato scientifico e direttivo della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SiTIP) ha elaborato un position paper sul trattamento per il COVID-19 nei bambini, fornendo indicazioni basate sulla revisione dei dati di letteratura disponibili.

La revisione condivisa è stata formulata dal comitato scientifico e direttivo della SiTIP in accordo con la Società Italiana di Pediatria. È stata esaminata la letteratura disponibile in Pubmed sulle strategie di trattamento pediatrico per il COVID-19 al 16 giugno 2020. Inoltre, sono state valutate le raccomandazioni nazionali e internazionali dell'OMS e delle società scientifiche disponibili online, oltre che gli studi clinici in corso (resi noti su <https://clinicaltrials.gov/> e <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>).

Le sindromi cliniche associate a COVID-19 nei bambini sono state definite secondo la classificazione dell'OMS:

- **Caso asintomatico:** infezione identificata durante lo screening o tracciamento dei contatti senza sintomi.
- **Caso lieve:** febbre e/o affaticamento e/o sintomi delle vie aeree superiori senza riscontri radiologici/ecografici (se eseguiti).
- **Caso moderato:** febbre e/o affaticamento e/o sintomi delle vie aeree superiori (tosse o lieve distress respiratorio) e/o scarsa alimentazione e/o polmonite identificati con radiografia del torace o ecografia.

- **Caso grave:** febbre e tosse, più almeno uno dei seguenti: saturazione dell'ossigeno (SpO₂) <92%; grave difficoltà respiratoria (grugniti, inspirato toracico grave), cianosi, apnea intermittente; respirazione veloce (indipendentemente dalla febbre e dal pianto, con frequenza respiratoria (RR) in respiri/minuto >60 <3 mesi; >50 3-12 mesi; >40 1-5 anni; >30 >5 anni); sintomi sistemici: sonnolenza, letargia, convulsioni, disidratazione.
- **Caso critico:** sindrome da distress respiratorio acuto pediatrico (PARDS); disfunzione d'organo associata alla sepsi; shock settico; coma. Indipendentemente dallo stadio iniziale della malattia, i seguenti indicatori dovrebbero essere valutati come correlati ad un aumentato rischio di rapida progressione allo stadio grave/critico. *Indicatori clinici di allerta precoce* sono: aumento della tachipnea, nonostante 2 ore di reidratazione endovenosa e terapia con ossigeno a basso flusso per via nasale; stato di coscienza alterata; aumento progressivo dei valori di lattato; infiltrazione polmonare bilaterale o con il coinvolgimento di lobi multipli, versamento pleurico o rapida progressione delle lesioni in un breve periodo di tempo; età <3 mesi; malattie sottostanti (cardiopatía congenita, displasia broncopolmonare, anomalie delle vie respiratorie, emoglobina anormale, anemia, malnutrizione grave, immunodeficienza congenita o acquisita).
- **Sindrome infiammatoria multisistemica:** bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e 19 anni con 1) febbre >3 giorni e 2) due delle seguenti condizioni: eruzione cutanea o congiuntivite bilaterale non purulenta o segni di infiammazione muco-cutanea (orale, mani o piedi); ipotensione o shock; segni di disfunzione miocardica, pericardite, valvulite o anomalie coronariche (inclusi reperti ecocardiografici o troponina/NT-proBNP); evidenza di coagulopatia; problemi gastrointestinali acuti (diarrea, vomito, o dolore addominale); 3) marcatori elevati di infiammazione come la velocità di sedimentazione degli eritrociti, la proteina C-reattiva o la procalcitonina; 4) nessun'altra causa microbica evidente di infiammazione, comprese sepsi batterica, sindromi da shock da stafilococco o streptococco; 5) evidenza di COVID-19 (reazione a catena della polimerasi in tempo reale positiva, test dell'antigene o sierologia) o probabile contatto con pazienti con COVID-19.

Approccio terapeutico basato sui diversi scenari

Casi asintomatici:

Nessun trattamento.

Casi moderati e lievi:

Solo terapia antipiretica.

Casi gravi e critici:

Remdesivir e, se non disponibile, **Idrossiclorochina o Lopinavir/ritonavir.**

Tutti questi farmaci dovrebbero essere preferibilmente somministrati nell'ambito di una sperimentazione clinica.

Avvertenza: l'idrossiclorochina può causare un prolungamento dell'intervallo QTc. Ogni 2 giorni eseguire l'elettrocardiogramma (ECG) e la valutazione del QTc per un aumentato rischio di prolungamento del QTc. Per l'idrossiclorochina, eseguire il dosaggio della glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PDH) in caso di fattori di rischio per carenza.

Remdesivir deve essere somministrato a pazienti con funzionalità renale normale. La valutazione della funzionalità epatica deve essere eseguita in tutti i pazienti prima di iniziare remdesivir e a giorni alterni durante il trattamento.

Durata della terapia: 5-7 giorni, estendibile in base al decorso clinico.

La terapia immunomodulante deve essere considerata in caso di:

- ARDS o progressivo deterioramento della funzione respiratoria.
- Sindrome infiammatoria multisistemica.
- Marcata alterazione o tendenza all'aumento di IL-6 e / o D-dimero e / o ferritina e / o proteina C-reattiva.
- Intervallo di almeno 7 giorni dall'inizio dei sintomi.

Metilprednisolone o desametasone o Tocilizumab

Terapia di supporto

Terapia antipiretica: preferire il paracetamolo (10-15 mg / kg ogni 4-6 h) in caso di febbre > 38,5 °C. Evita l'ibuprofene in caso di disidratazione, vomito e diarrea, poiché è associato ad un aumentato rischio di insufficienza renale. Alcuni autori hanno suggerito una correlazione tra

l'uso di ibuprofene e un decorso sfavorevole dell'infezione da SARS-Cov-2. Tuttavia, questi dati non sono attualmente confermati e l'Agenzia europea per i Medicinali non controindica l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei.

Terapia inalatoria: se sono necessari steroidi topici e/o broncodilatatori (es. paziente con respiro sibilante ricorrente in fase di esacerbazione e sintomi suggestivi o infezione confermata da SARS-Cov-2) si suggerisce l'uso di sospensioni pressurizzate con camera distanziatrice. Al contrario, l'uso di nebulizzatori è sconsigliato per evitare l'aerosol delle particelle e l'aumento della contagiosità.

Il trattamento steroideo in corso non deve essere interrotto.

Profilassi del tromboembolismo venoso: casi gravi di COVID-19 sembrano essere associati negli adulti ad un aumentato rischio di coagulazione intravascolare disseminata e tromboembolia venosa. Uno studio su 449 pazienti adulti con infezione grave ha mostrato un tasso di mortalità inferiore in coloro che ricevono terapia anticoagulante. Pertanto, recentemente i protocolli in uso negli adulti suggeriscono strategie per la prevenzione e la gestione dei disturbi della coagulazione secondari all'infezione da COVID19 con eparina a basso peso molecolare, specialmente in caso di ARDS. Tuttavia, i bambini hanno un'incidenza molto più bassa di complicanze trombotiche rispetto agli adulti, anche in condizioni di rischio più elevato come interventi chirurgici maggiori o politraumi. Pertanto, tale profilassi non è abitualmente suggerita nei bambini.

Si può fare un'eccezione per l'età neonatale e gli adolescenti, dove costituzionalmente l'incidenza di complicanze trombotiche è più alta. Si può quindi prendere in considerazione una terapia anticoagulante preventiva in queste fasce d'età, nei casi in cui si manifestano gravi condizioni infiammatorie e quindi l'iperattivazione del processo di coagulazione potrebbe portare alla comparsa di importanti complicanze trombotiche.

Il trattamento suggerito è con enoxaparina sottocutanea 100-200 U/kg/die, che può essere aumentata a 150-300 U/kg/die nei neonati.

Trattamento antivirale

Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir è un inibitore della proteasi potenziato, utilizzato, in associazione con altri farmaci, nella terapia dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), a partire dall'età di 14 giorni di vita. Il suo profilo di sicurezza è ben noto, in quanto è stato largamente utilizzato nelle infezioni da HIV in età pediatrica, è disponibile sia in sospensione orale che in compresse.

Sulla base di alcuni studi clinici, le linee guida cinesi in merito alle polmoniti da SARS-Cov-2 raccomandano l'uso precoce di lopinavir/ritonavir.

Il 18 marzo 2020, i risultati di uno studio clinico randomizzato condotto in doppio cieco e in aperto, che ha confrontato lopinavir/ritonavir associato alla terapia standard rispetto alla sola terapia standard, su 199 pazienti ospedalizzati con polmonite da SARS-Cov-2, non ha evidenziato differenze statisticamente significative nel miglioramento clinico. La mortalità a 28 giorni ha mostrato una differenza del 5,8% a favore dell'uso di lopinavir/ritonavir, sebbene non statisticamente significativa (intervallo di confidenza al 95%, CI95%: -17,3-5,7). I pazienti in cui la terapia con lopinavir/ritonavir è stata iniziata prima di 12 giorni di sintomi hanno avuto una significativa riduzione della durata dei sintomi (HR 1,25; IC 95%: 1,77-2,05). I dati sulla mortalità, la permanenza in Unità di Terapia Intensiva e la durata del ricovero non sono stati stratificati per l'inizio della terapia prima e dopo i 12 giorni. I risultati di questo studio non possono essere trasferiti alla popolazione pediatrica, ai pazienti con sintomi lievi e moderati e ai pazienti sottoposti a terapia precoce.

Attualmente, le linee guida americane sul trattamento per il COVID-19, pubblicate a maggio 2020, raccomandano sia nei bambini che negli adulti di utilizzare lopinavir/ritonavir solo nel contesto di studi clinici, data la mancanza di efficacia riportata fino ad ora in letteratura. Le ultime linee guida cinesi sulla polmonite da SARS-Cov-2 non raccomandano l'uso di un antivirale specifico per il trattamento del COVID-19 e ciò nonostante includono lopinavir/ritonavir tra le opzioni terapeutiche disponibili per i pazienti ospedalizzati. Attualmente sono in corso meno di 40 studi clinici per valutare l'efficacia di lopinavir/ritonavir contro il COVID-19. Lopinavir/ritonavir non è indicato nei neonati prematuri prima delle 42 settimane di vita e in tutti i casi prima dei 14 giorni di vita.

Remdesivir

Remdesivir è un analogo nucleotidico, che è incorporato nella catena dell'RNA virale, determinandone la terminazione prematura. È stato sviluppato da Gilead nel 2017 per la terapia contro l'Ebola. In studi in vitro, è stata dimostrata la sua efficacia ad alto spettro contro diversi coronavirus. È interessante notare che il remdesivir sembra avere un'elevata barriera genetica allo sviluppo della resistenza virale (dimostrato negli studi sulla SARS). Ha una breve emivita plasmatica, ma si converte rapidamente nella sua forma attiva (in 2 ore dall'infusione) e ha un'emivita intracellulare di 14 ore. Nel maggio 2020, a seguito di una valutazione dei criteri di autorizzazione all'uso di emergenza e delle prove scientifiche disponibili, la FDA ha rilasciato un'autorizzazione all'uso in emergenza che consente la somministrazione di remdesivir per via endovenosa per il trattamento di COVID-19 sospetto o confermato in laboratorio negli adulti e nei pazienti pediatrici ospedalizzati con malattia grave.

In una guida approvata dall'*American Pediatric Infectious Diseases Society* per il trattamento del COVID-19 nei bambini, se viene utilizzato un antivirale, il gruppo ha suggerito remdesivir come agente preferito. Gli antivirali dovrebbero preferibilmente essere usati nell'ambito di una sperimentazione clinica, se disponibile.

Tuttavia, è stato emesso un avvertimento sulla co-amministrazione di remdesivir e cloroquina fosfato o idrossicloroquina solfato in quanto può provocare una ridotta attività antivirale di remdesivir.

Al 26 giugno 2020, vi sono 39 studi in corso che valutano l'efficacia clinica di questo farmaco nella terapia delle infezioni SARS-Cov-2 moderate e gravi. Attualmente in Italia sono in corso quattro studi. Tutti questi studi sono sponsorizzati da Gilead e solo uno studio coinvolge bambini dalla nascita ai 18 anni, mentre gli altri tre includono bambini di età superiore a 12 anni e adulti.

Idrossicloroquina

L'idrossicloroquina (e la cloroquina) potrebbero avere un'attività antivirale. Il meccanismo non è attualmente del tutto chiarito. Tuttavia, studi in vitro suggeriscono che potrebbero agire aumentando il pH endosomiale richiesto per la fusione virus/cellula ospite e che interferisce con la glicosilazione del recettore cellulare SARS-Cov-2. In particolare, l'idrossicloroquina sembra avere una migliore attività in vitro nei confronti di SARSCoV-2. L'attività antinfiammatoria di queste molecole, attraverso l'inibizione della produzione di Interleuchina (IL)-6 e Tumor Necrosis Factor (TNF)- α , potrebbe contribuire alla loro efficacia. Inoltre, queste molecole sono in uso da decenni, mostrando un buon profilo di sicurezza. Rispetto alla cloroquina, l'idrossicloroquina è un farmaco più facilmente disponibile e con un migliore profilo di sicurezza.

Nel febbraio 2020, un gruppo di esperti in Cina ha riassunto i risultati dell'uso della cloroquina (500 mg ogni 12 h per 10 giorni) negli adulti con COVID-19, suggerendo che il suo utilizzo sarebbe associato ad un miglioramento del tasso di successo clinico, riducendo l'ospedalizzazione e migliorando il risultato. Da allora, l'idrossicloroquina è stata ampiamente utilizzata nei pazienti adulti. Ad oggi, ci sono più di 200 studi clinici registrati per la profilassi pre-esposizione o post-esposizione dell'infezione da SARS-CoV-2 e il trattamento di pazienti con COVID-19 lieve, moderata e grave.

Tuttavia, non è ancora chiaro se i benefici superano i rischi, soprattutto nei bambini. Infatti, il 24 aprile 2020, la FDA ha messo in guardia contro l'uso di idrossicloroquina o cloroquina per COVID-19 in ambiente non ospedaliero o fuori dal contesto di studi clinici a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QT e tachicardia ventricolare. Questo rischio potrebbe anche essere aumentato se combinato con alcuni antibiotici come l'azitromicina.

Inoltre, poiché la maggior parte dei bambini manifesta solo sintomi lievi, un uso diffuso di idrossicloroquina può dare soltanto un beneficio minimo. Tuttavia, non si esclude una potenziale utilità dell'idrossicloroquina per il trattamento del COVID-19 sulla base di diversi meccanismi di azione, come l'immunomodulazione.

Sono necessari dati conclusivi da studi clinici in corso per comprendere il possibile ruolo di questo farmaco nei bambini con COVID-19.

Altre terapie antivirali

Favipiravir è un farmaco antivirale autorizzato in Giappone per il trattamento dell'influenza. Agisce inibendo la RNA polimerasi-RNA-dipendente. Il medicinale non è autorizzato in Europa o negli Stati Uniti.

I risultati preliminari su 80 pazienti con infezione SARS-Cov-2 non grave, pubblicati solo in lingua cinese, sembrano mostrare una migliore efficacia di questo farmaco rispetto a lopinavir/ritonavir.

Attualmente sono in corso pochi studi clinici per valutare l'efficacia di Favipiravir nell'infezione da SARS-Cov-2 e la Commissione Tecnica Scientifica dell'AIFA ha approvato un programma di sperimentazione clinica per questo farmaco.

Ivermectina, un antiparassitario approvato dalla FDA, sembra avere un'attività antivirale ad ampio spettro in vitro. È un inibitore del virus SARS-CoV-2. È in corso uno studio monocentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo sull'efficacia dell'ivermectina nel ridurre la carica virale di SARS-CoV-2 in pazienti adulti con COVID-19 non grave a basso rischio.

Trattamento immunomodulante

Steroidi

Al momento, non vi sono evidenze chiare a sostegno dell'uso di steroidi sistemici durante l'infezione da SARS-Cov-2 a meno che non vi siano esigenze specifiche (ad es. paziente asmatico che non risponde a 3 dosi di broncodilatatore, grave reazione allergica). In particolare, nei pazienti in terapia steroidea sistemica o inalatoria cronica, non è necessario interrompere il trattamento. Alcuni dati suggeriscono che il metilprednisolone potrebbe avere un'attività immunomodulante in caso di ARDS, diminuendo il rischio di morte. Il suo utilizzo è indicato anche in caso di peggioramento della funzione polmonare dopo almeno 7 giorni dall'inizio dei sintomi, in associazione a marcata alterazione o tendenza all'aumento di IL-6 e/o D-dimero e/o ferritina e/o proteina C-reattiva.

In questi casi può essere utilizzato metilprednisolone per una breve durata (2-5 giorni).

Recentemente sono stati riportati alcuni risultati positivi dall'analisi ad interim dello studio RECOVERY, uno studio in cui 2104 pazienti adulti sono stati randomizzati a ricevere desametasone 6 mg una volta al giorno (per via orale o endovenosa) per 10 giorni e 4321 pazienti randomizzati per la terapia standard da sola. Il desametasone ha ridotto significativamente i decessi di un terzo nei pazienti ventilati (RR=0,65) e di un quinto in quelli che ricevevano solo ossigeno (RR=0,80), ma non vi era alcun beneficio tra i pazienti che non necessitavano di supporto respiratorio. Sulla base di questi risultati, dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento con desametasone (nei pazienti che richiedono ossigeno).

Anakinra

La sindrome infiammatoria multisistemica riportata nei pazienti con COVID-19 condivide una considerevole sovrapposizione biochimica con la tempesta di citochine che complica la sindrome da attivazione dei macrofagi associata a malattia reumatica. Anakinra è autorizzato per il trattamento di persone con artrite reumatoide, di età non inferiore a 8 mesi.

Si tratta di un antagonista del recettore dell'IL-1 umano non glicosilato di 17 kD che inibisce le citochine proinfiammatorie interleuchina (IL)-1 α e IL-1 β , con una breve emivita di circa 3-4 e un buon profilo di sicurezza. Anakinra è stato anche utilizzato con un certo successo per trattare la sindrome da attivazione dei macrofagi causata da varie condizioni infiammatorie.

Diversi casi riportano che anakinra ha ridotto sia la necessità di ventilazione meccanica invasiva nell'unità di terapia intensiva sia la mortalità tra i pazienti con forme gravi di COVID-19, senza gravi reazioni avverse. Attualmente, vi sono 10 studi clinici in corso sull'uso di anakinra nel trattamento del COVID-19, tutti negli adulti. Tuttavia, vi sono poche segnalazioni pediatriche di bambini trattati con anakinra che dimostrano che tale trattamento in casi gravi può essere sicuro e benefico. Anakinra è stata infatti proposta come la migliore opzione, se tale trattamento è ritenuto necessario, perché ha un'emivita relativamente breve e può essere interrotto rapidamente in caso di effetti avversi o peggioramento dell'infezione. Anakinra può essere somministrato per via endovenosa (off label) o per via sottocutanea e ha un'ampia finestra terapeutica; se anakinra risulta efficace per le sindromi da tempesta citochinica, l'azione si manifesta entro 2 o 3 giorni.

Tocilizumab

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante appartenente alla sottoclasse delle immunoglobuline G1 e diretto contro i recettori dell'IL-6 sia solubili che di membrana.

Questo farmaco è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide moderata e grave, dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (dall'età di 1 anno), della poliartrite idiopatica giovanile (dall'età di 2 anni) e del rilascio grave di citochine indotto dai linfociti CAR-T (cellula t del recettore chimerico dell'antigene) (dall'età di 2 anni).

Gli studi hanno suggerito che il danno alveolare in caso di COVID-19 è causato da una tempesta di citochine (inclusa l'IL-6) e che i sintomi migliorano con l'uso di Tocilizumab.

Sulla base di questi risultati, sono stati avviati diversi studi clinici. Lo studio multicentrico italiano TOCIVID-19 è stato promosso dall'Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli. La fase di reclutamento è stata completata, mentre lo studio osservazionale è in corso. Il protocollo prevede l'arruolamento di pazienti di qualsiasi età. Altri due studi sono iniziati alla fine di marzo in Italia, ma non hanno arruolato pazienti pediatriche. Uno di questi, volto a valutare l'efficacia del tocilizumab somministrato precocemente in pazienti affetti da polmonite da Covid-19 recentemente emergente e che necessitano di cure ospedaliere ma non ventilazione invasiva o semi-invasiva, è stata conclusa precocemente perché non efficace.

Altre terapie immunomodulanti

In considerazione del fatto che il danno alveolare di forme gravi di infezione da SARS-Cov-2 è causato da una tempesta di citochine, in Italia sono stati avviati altri due studi clinici sull'uso di *emapalumab* (anti-interferone anticorpo monoclonale gamma) associato ad anakinra (antagonista del recettore IL-1) e sull'uso di *sarilumab* (anticorpo monoclonale che si lega al recettore per l'IL-6). A breve inizierà uno studio belga che confronta tocilizumab, anakinra e siltuximab. Non è previsto l'arruolamento di pazienti pediatriche.

Tra le nuove terapie previste vi è l'infusione di plasma iperimmune da pazienti guariti. Questo approccio, già utilizzato in Cina e in precedenza per Ebola e SARS, sembra dare buoni risultati almeno nei casi più gravi. Negli USA sono stati avviati 3 studi che valuteranno questo approccio.

Terapia antibiotica

La scelta di aggiungere una terapia antibiotica empirica dovrebbe essere fatta solo se esiste una ragionevole evidenza di superinfezione batterica. Un aumento della procalcitonina, della proteina C reattiva e la presenza di leucocitosi neutrofila rappresentano parametri di laboratorio indicativi di infezione. Da un punto di vista clinico, la persistenza della febbre per più di 3 giorni può essere indicativa di infezione batterica. In caso di sospetto clinico, devono essere eseguiti test per batteri atipici (es. micoplasma), al fine di avviare una terapia mirata.

L'inizio di una terapia antibiotica empirica è consigliato anche in presenza di comorbidità, quali immunodeficienza, fibrosi cistica, altre malattie croniche delle vie respiratorie, grave disabilità neuromotoria.

In caso di tosse produttiva, sarebbe indicato il prelievo di un campione di espettorato per l'esame colturale prima dell'inizio della terapia antibiotica.

In pazienti senza fattori di rischio, si consiglia amoxicillina, in caso di possibile assunzione orale o ceftriaxone, in caso di impossibilità di assunzione orale. Questo farmaco è consigliato anche per la possibilità di somministrarlo una volta al giorno e quindi ridurre i rischi per gli operatori sanitari.

Azitromicina

Dati preliminari hanno suggerito una possibile efficacia dell'azitromicina in combinazione con idrossiclorochina come terapia di base per l'infezione da SARS-Cov-2. Il ruolo esatto di questo farmaco nel trattamento del COVID-19 non è noto, poiché non sono disponibili ad oggi dati in vitro.

È stato ipotizzato un duplice ruolo, antivirale ed antinfiammatorio. L'azione antinfiammatoria dell'azitromicina è già stata dimostrata in molte condizioni.

Per quanto riguarda la teorica attività antivirale, il primo studio pubblicato riguardava un campione di piccole dimensioni (36 pazienti, di cui solo 6 che ricevevano la combinazione di azitromicina/idrossiclorochina). In questo studio, il 100% dei pazienti che assumevano idrossiclorochina e azitromicina aveva un tampone nasofaringeo negativo a 6 giorni dall'inizio della terapia, rispetto al 57,1% della sola idrossiclorochina e al 12,5% del gruppo di controllo. Gli stessi risultati sono stati replicati in una popolazione più ampia. Tuttavia, uno studio più recente sui risultati virologici e clinici di 11 pazienti adulti con manifestazione grave solleva dubbi sull'efficacia antivirale di questa combinazione, poiché riporta risultati contrastanti.

Questa combinazione è stata valutata anche in uno studio osservazionale più ampio che includeva 1061 soggetti adulti, risultando sicura e associata ad un tasso di mortalità molto basso. Tuttavia, la sua efficacia è stata messa in dubbio in uno studio newyorkese su un'ampia popolazione di pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19, dove il trattamento con idrossiclorochina, azitromicina o entrambi non erano associati ad una mortalità ospedaliera significativamente più bassa. Considerando la mancanza di un forte razionale e l'assenza di prove di una certa efficacia nel trattamento dei pazienti COVID-19, l'uso di azitromicina deve essere considerato attentamente e l'intervallo QTc deve essere fortemente monitorato. Infatti, nell'aprile 2020, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha avvertito del rischio di gravi reazioni avverse, in particolare se associata a cloroquina e idrossiclorochina.

Interazioni farmacologiche

I farmaci utilizzati per la terapia dell'infezione da SARS-Cov-2, in particolare lopinavir/ritonavir e azitromicina/idrossiclorochina, possono avere interazioni con altri farmaci. Prima di somministrare questi trattamenti, occorre valutare le possibili interazioni farmacologiche.

In conclusione, il position paper descritto nell'articolo qui sintetizzato riassume i trattamenti suggeriti nei bambini infetti da COVID-19 sulla base di una revisione della letteratura corrente effettuata dal Comitato Scientifico della SiTIP. Poiché la maggior parte delle infezioni da SARS-CoV-2 nei bambini ha un decorso benigno, il trattamento farmacologico, diverso dalla terapia di supporto, dovrebbe essere riservato a quelli con casi più gravi.

Poiché nuove evidenze stanno emergendo o emergeranno nei prossimi mesi o settimane, la SiTIP si impegna a mantenere aggiornate le indicazioni per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19 sul proprio sito web www.sitip.org.

Parole chiave: COVID-19, bambini, terapia di supporto, antivirale, immunomodulante e antibiotica, position paper, SiTIP

Conflitto di interesse: Nessun conflitto di interesse dichiarato e nessun finanziamento ricevuto.

Riferimento bibliografico:

Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, Donà D, Pierantoni L, Lo Vecchio A, Nicolini G, Bianchini S, Krzysztofciak A, Galli L, Villani A, Castelli-Gattinara G; Italian SITIP-SIP SARS-Cov-2 pediatric infection study group. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):139.

Associazione tra esposizione alla vaccinazione influenzale e diagnosi di COVID-19 ed esiti

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

Le campagne di vaccinazione influenzale sono sempre state fondamentali, in modo particolare nel prossimo futuro dato il contesto della pandemia da COVID-19. Le autorità internazionali sanitarie hanno sottolineato la necessità di compiere ogni sforzo per sostenere i programmi di immunizzazione già stabiliti per preservare la stabilità dei sistemi sanitari e la salute della popolazione. La correlazione tra vaccinazione antinfluenzale e suscettibilità al COVID-19 è stata poco esplorata; solo uno studio italiano basato sulla compilazione di un questionario ha evidenziato come i partecipanti vaccinati con età <65 anni avevano meno probabilità di risultare positivi al test per il SARS-CoV-2 rispetto a non vaccinati. Inoltre un altro studio di correlazione ha evidenziato come in una coorte di COVID-19 positivi, l'esposizione al vaccino antinfluenzale è associata a una gravità e mortalità inferiore. Nella provincia di Reggio Emilia ogni anno da ottobre a marzo viene lanciata una campagna vaccinale antinfluenzale rivolta soprattutto agli over 65.

In questo rapporto è stato valutato se la somministrazione del vaccino antinfluenzale durante l'ultima campagna vaccinale aveva qualche relazione con la suscettibilità all'infezione da

SARS-CoV-2 (ovvero probabilità di essere diagnosticato) e se i tassi di esiti in tutti i pazienti COVID-19 diagnosticati differivano in base alla loro esposizione alla vaccinazione antinfluenzale.

Per lo studio sono stati individuati 17.790 residenti che si sono sottoposti a un tampone nasofaringeo per il SARS-CoV-2 nella provincia di Reggio Emilia tra il 15 Febbraio e il 22 Maggio 2020; i positivi rappresenteranno i casi mentre i negativi i controlli. Colore che hanno avuto una diagnosi di COVID-19 (27.5% della popolazione) sono stati seguiti nel tempo e i tassi di ospedalizzazione e morte sono stati confrontati tra i soggetti vaccinati e non. Gli endpoint primari di questo studio di coorte retrospettivo erano le morti dentro/fuori dall'ospedale per qualsiasi causa e i ricoveri. Tutte le informazioni come data di esecuzione del tampone, ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva e morte dei residenti sottoposti a tampone sono state recuperate da un database appositamente sviluppato nella provincia durante la pandemia. Per avere informazioni aggiuntive il database sopracitato è stato linkato con il database amministrativo della ASL; inoltre sono state valutate nei 10 anni precedenti eventuali ospedalizzazioni per stimare il grado di comorbidità nei singoli pazienti. Il dato sull'esposizione al vaccino dell'influenza è stato ricavato dal database provinciale delle vaccinazioni. In particolare un'analisi secondaria è stata condotta considerando l'effetto dei diversi tipi di vaccini antinfluenzali (trivalente vs tetravalente) e il tempo di somministrazione del vaccino, distinguendo tra coloro che hanno ricevuto l'immunizzazione all'inizio dell'ultima campagna vaccinale (ottobre-novembre 2019) rispetto a quelli a cui il vaccino è stato somministrato successivamente (dicembre 2019-marzo 2020), cioè molto più vicino all'epidemia di SARS-CoV-2.

Sulla base dei dati raccolti, l'esposizione al vaccino antinfluenzale è associata a una minore suscettibilità nell'infezione da SARS-CoV-2 ma non ci sono evidenze che la vaccinazione condizioni gli esiti da COVID-19 se non in una riduzione del rischio di ospedalizzazione e morte negli over 65 che si sono vaccinati in parallelo alla pandemia. I soggetti esposti al vaccino antinfluenzale erano più frequentemente positivi al tampone nasofaringeo e avevano un rischio maggiore di ospedalizzazione e morte. Questo dato era atteso considerando che la maggior parte della popolazione che si vaccina ha un'età \geq di 65 anni, quindi maggiormente testati allo scoppio della pandemia e con più comorbidità preesistenti.

L'effetto protettivo della precedente esposizione alla vaccinazione antinfluenzale sulla suscettibilità al SARS-CoV-2 è in linea con recenti risultati e se ulteriormente confermato potrebbe avere implicazioni rilevanti in una prospettiva di salute pubblica. Ad oggi non abbiamo evidenze, a livello cellulare, su una possibile interazione tra SARS-CoV-2 e il virus dell'influenza e quindi i risultati ottenuti possono essere analizzati considerando una diversità di atteggiamento tra i vaccinati e non. Coloro che abitualmente si vaccinano potrebbero essere meno inclini a trasgredire le regole comportamentali come il distanziamento per evitare di mettere a rischio la propria salute. Questi dati potrebbero essere stati condizionati anche da un diverso tasso di accesso al tampone tra le due popolazioni.

Le analisi secondarie sono state influenzate dalla dimensione del campione. Il vaccino tetravalente riduce in modo statisticamente significativo la suscettibilità al COVID-19; ciò non vale per il trivalente anzi è associato un aumento del rischio di morte negli esposti a questo vaccino rispetto ai non esposti. Anche per questo dato è da considerare che il trivalente è il vaccino più utilizzato negli anziani e negli immunodeficienti e quindi ciò potrebbe giustificare in parte il dato.

Nel complesso, nel peggiore dei casi, il vaccino antinfluenzale non condiziona in modo significativo la diagnosi di COVID-19 e soprattutto gli esiti ma potrebbe avere un effetto protettivo. Queste informazioni sarebbero da trasmettere al grande pubblico visto che spesso le campagne di vaccinazione sono accompagnate da notizie false rapidamente diffuse dai media. Questo sarà fondamentale e potrà influire sulla prossima campagna vaccinale per il COVID-19; fornire informazioni basate su evidenze scientifiche e far capire che l'immunizzazione è una componente essenziale delle politiche sanitarie potrebbero rafforzare l'adesione alle campagne vaccinali.

Considerando le molte limitazioni del nostro studio possiamo concludere che l'esposizione alla vaccinazione antinfluenzale è stata associata relativamente a una minore probabilità di

risultato positivo al tampone per il SARS-CoV-2 e, nei pazienti COVID-19, non ha influenzato l'esito. Anzi nella piccola coorte di pazienti COVID-19 che hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale in parallelo allo scoppio della pandemia si è osservato un effetto protettivo. Questo fa ben sperare nelle prossime campagne vaccinali e sottolinea l'importanza di studi clinici ed epidemiologici per capire il reale impatto della vaccinazione antinfluenzale sul COVID-19.

Parola chiave: vaccino antinfluenzale, SARS-CoV-2, COVID-19; studio di coorte retrospettivo, studio caso-negativo.

Conflitto d'interesse: gli autori confermano di non avere nessun conflitto d'interesse

Riferimenti bibliografici: Pietro Ragni, Massimiliano Marino, Debora Formisano, Eufemia Bisaccia, Stefania Scaltriti, Emanuela Bedeschi and Roberto Grilli. Association between Exposure to Influenza Vaccination and COVID-19 Diagnosis and Outcomes; Vaccines 2020, 8, 675; doi:10.3390/vaccines8040675.

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. Andrea Ballerini (Università di Milano) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (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 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.