



Newsletter numero 295 del 01.04.2021

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

Sommario

- Il vaccino BNT162b2 mRNA (Comirnaty) contro il Covid-19 in un contesto nazionale di vaccinazione di massa
- Efficacia del vaccino anti-Covid-19 ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) contro la variante sudafricana (B.1.351)
- Nivolumab e cabozantinib vs sunitinib per il trattamento del carcinoma a cellule renali in stadio avanzato.
- Rischio di ospedalizzazione associato ai farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare nella popolazione anziana: risultati di uno studio italiano multicentrico condotto presso le unità di pronto soccorso
- Tocilizumab in pazienti ospedalizzati con polmonite grave da Covid-19

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Valutazione dell'estraibilità e dell'accuratezza dei dati delle cartelle cliniche elettroniche per la costruzione di i registri di protesi articolari
- Incrementare l'impiego di test antigenici rapidi per COVID-19: vantaggi e limiti
- Medicazioni adesive in schiuma multistrato di silicone nella terapia profilattica adiuvante per la prevenzione di ulcere da pressione acquisite in ospedale: studio clinico pragmatico multicentrico randomizzato a gruppi paralleli in aperto su dispositivo medico

Il vaccino BNT162b2 mRNA (Comirnaty) contro il Covid-19 in un contesto nazionale di vaccinazione di massa

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

La pandemia che ha colpito l'intera umanità da inizio 2020 ad oggi ha imposto ritmi serrati prima alla ricerca e allo sviluppo, poi alla produzione di vaccini efficaci e sicuri contro l'infezione da SARS-CoV-2, per fronteggiare al meglio la campagna vaccinale di massa.

Con il passare del tempo, sempre più aziende farmaceutiche riescono a sottoporre alla valutazione degli enti regolatori i rispettivi vaccini, pronti alla valutazione e al successivo utilizzo sulla popolazione.

I vaccini a mRNA si sono dimostrati molto sicuri ed efficaci, grazie a studi clinici randomizzati che hanno dimostrato la loro efficacia nel prevenire l'infezione Covid-19 nel 94-95% degli individui vaccinati.

Sebbene gli studi clinici randomizzati siano considerati il "gold standard" per la valutazione degli effetti dell'intervento, questi hanno notevoli limitazioni in riferimento alla dimensione del campione, all'analisi dei sottogruppi ed ai criteri di inclusione restrittivi. Le analisi successive all'autorizzazione all'immissione in commercio possono soddisfare l'urgente necessità di valutare l'efficacia dei vaccini in presenza di numerose variabili, quali le diverse sottopopolazioni di individui, le condizioni patologiche coesistenti, l'aderenza imperfetta ai protocolli di vaccinazione, le sfide della logistica sulla gestione e distribuzione dei vaccini.

Questo studio ha sfruttato gli archivi di dati integrati della più grande organizzazione sanitaria israeliana, per valutare l'efficacia del vaccino "Comirnaty" in base a cinque esiti: infezione documentata da SARS-CoV-2, infezione Covid-19 sintomatica, ospedalizzazione, malattia grave e morte. Attraverso questi dati, è stata valutata l'efficacia nel tempo in sottopopolazioni stratificate per età, sesso e condizioni coesistenti.

Lo studio è stato realizzato analizzando i dati di Clalit Health Services (CHS), la più grande delle quattro organizzazioni sanitarie integrate in Israele, che assicura 4,7 milioni di pazienti (ovvero il 53% della popolazione). Lo studio è stato disegnato come osservazionale e mirato sull'effetto causale del vaccino BNT162b2 nei confronti degli esiti dell'infezione Covid-19.

I criteri di ammissibilità sono stati: età di pari o superiore a 16 anni, negativi ad un test PCR specifico per SARS-Cov-2 ed essere afferenti a CHS durante i 12 mesi precedenti l'arruolamento nello studio.

I gruppi di popolazione esclusi dall'analisi comprendevano individui in cui la probabilità di esposizione al virus è stata identificata come estremamente variabile e impossibile da controllare, come ad esempio coloro che non hanno una storia clinica documentata, o che hanno avuto interazioni con il sistema sanitario durante i 3 giorni precedenti l'arruolamento (a causa della possibile insorgenza di sintomi di malattia che precludono la vaccinazione), i residenti delle case di cura, le persone confinate a domicilio per motivi medici ed anche gli operatori sanitari.

Ogni giorno durante il periodo dal 20 dicembre 2020 al 1 febbraio 2021, tutte le persone appena vaccinate sono state abbinare in un rapporto 1:1 ai controlli non vaccinati. Per ogni persona, il follow-up si è concluso al sopraggiungere di almeno uno dei seguenti eventi: occorrenza di un esito (tra quelli elencati precedentemente), morte non correlata a Covid-19, vaccinazione (per i controlli non vaccinati), vaccinazione del controllo abbinato (per persone vaccinate) o la fine del periodo di studio. Le persone appena vaccinate erano eleggibili per l'inclusione nello studio, anche se erano state precedentemente selezionate come controllo.

Sono stati confrontati i destinatari del vaccino ed i controlli in base alle variabili associate alla probabilità sia di vaccinazione che di infezione o gravità del Covid-19, ovvero età, sesso, comunità (ebrei, arabi ed ebrei strettamente ortodossi), quartiere di residenza (poiché la malattia e l'efficacia della vaccinazione possono potenzialmente variare tra le aree geostatistiche definite), storia di vaccinazione antinfluenzale durante i 5 anni precedenti (da nessuna a ≥ 5 vaccinazioni), gravidanza (un potenziale fattore di rischio per Covid-19) e al numero totale di condizioni coesistenti che erano state identificate dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC), come fattori di rischio per Covid-19 grave al 20 dicembre 2020.

I cinque risultati di interesse sono stati: infezione da SARS-CoV-2 documentata (confermata da test PCR positivo), Covid-19 sintomatico documentato, ricovero ospedaliero per Covid-19, Covid-19 grave (secondo i criteri del National Institutes of Health) e morte da Covid-19.

Dei 1.503.216 membri della CHS che sono stati vaccinati, 1.163.534 erano eleggibili per lo studio e 596.618 sono stati abbinati a controlli non vaccinati. Tutte le variabili erano ben bilanciate tra i gruppi di studio. Circa lo 0,6% delle persone con dati mancanti in merito al tabagismo o all'indice di massa corporea è stato escluso dall'analisi.

L'efficacia del vaccino è stata analizzata durante un follow-up medio di 15 giorni (intervallo interquartile, da 5 a 25 giorni) e sono state documentate 10.561 infezioni, di cui il 57% erano malattie Covid-19 sintomatiche, il 3,50% delle infezioni ha necessitato il ricovero ospedaliero, il 2,16% erano casi gravi di Covid-19 e lo 0,38% hanno provocato la morte.

Ricoveri, malattia grave e decesso si sono verificati ad intervalli di tempo crescenti dalla diagnosi (tempi mediani, rispettivamente 1, 5 e 11 giorni). Tra le persone che hanno avuto 21 o più giorni di follow-up, il 96% ha ricevuto una seconda dose di vaccino (il 95% delle quali l'ha ricevuto prima del giorno 24).

Durante il periodo di tempo intercorrente tra 14 e 20 giorni dopo la prima dose, l'efficacia stimata del vaccino per l'infezione documentata è stata del 46% (intervallo di confidenza al 95% [CI], 40-51%); per la malattia Covid-19 sintomatica del 57% (IC 95%, 50-63%); per il ricovero in ospedale 74% (CI, 56-86%); per la malattia grave 62% (CI, 39-80%); e per la morte 72% (CI, 19-100%). Durante il periodo da 21 a 27 giorni dopo la prima dose, l'efficacia stimata, rispettivamente per questi risultati, è stata: 60% (IC, 53-66%), 66% (IC, 57-73%), 78% (IC, 61-91%), 80% (IC, 59-94%) e 84% (IC, 44-100%). Nel periodo di follow-up che iniziava 7 giorni dopo la seconda dose, l'efficacia del vaccino è aumentata per le infezioni documentate (92%, CI 88-95%), la malattia sintomatica (94%, CI 87-98%), le ospedalizzazione (87%, CI 55-100%) e la forma grave di malattia (92%, CI 75-100%).

L'efficacia stimata del vaccino per l'infezione documentata da SARS-CoV-2 e gli esiti di Covid-19 in sottopopolazioni definite da età, sesso e condizioni coesistenti, dimostra un'efficacia simile tra gruppi di età e leggermente inferiore tra i pazienti con più condizioni coesistenti.

L'efficacia stimata del vaccino per l'infezione asintomatica era pari al 29% (CI, 17-39%) durante il periodo da 14 a 20 giorni dopo la prima dose, al 52% (CI, 41-60%) da 21 a 27 giorni dopo la prima dose e al 90% (CI, 83-94) 7 o più giorni dopo la seconda dose.

Le stime cumulative di efficacia a partire dal giorno 0 erano inferiori in tutti i risultati, mentre le stime condizionate di efficacia al ricevimento della seconda dose di vaccino si sono mostrate superiori alle stime incondizionate dal giorno 21 al giorno 27 dopo la prima dose.

I risultati ottenuti sia nei clinical trial randomizzati precedenti, sia in questo studio, dimostrano pienamente un'elevata efficacia del vaccino BNT162b2 (Comirnaty) nella prevenzione dell'infezione e delle forme sintomatiche di Covid-19 in un contesto non controllato. Inoltre, lo studio suggerisce l'elevata efficacia per gli esiti più gravi, quali le ospedalizzazione, la malattia grave ed il decesso. Infine, il beneficio stimato aumenta di grandezza con il passare del tempo. Questi risultati rafforzano l'aspettativa che i vaccini appena approvati possano aiutare a mitigare i profondi effetti globali della pandemia Covid-19.

Conflitti d'interesse: Gli autori hanno dichiarato i loro potenziali conflitti di interesse e sono consultabili direttamente dal sito internet NEJM.org

Riferimenti bibliografici:

Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med 2021:1-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>.

Efficacia del vaccino anti-Covid-19 ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) contro la variante sudafricana (B.1.351)

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

ChAdOx1 nCoV-19, di produzione AstraZeneca (denominato vaccino AstraZeneca), è uno dei sei vaccini ad oggi approvati per prevenire la malattia COVID-19, che si basano nell'introdurre,

tramite diversi vettori, la sequenza genica per l'antigene glicoproteico di superficie strutturale del SARS-CoV-2. Il vaccino AstraZeneca utilizza un vettore adenovirale di scimpanzé con deficit di replicazione.

Dall'inizio delle prime fasi di sviluppo (anche rapido) dei vaccini ad oggi, il gene per spike SARS-CoV-2 ha accumulato diverse mutazioni sia del dominio di legame del recettore (RBD) sia del dominio N-terminale (NTD), bersagli principali della risposta anticorpale indotta dai vaccini. La variante B.1.1.7 (inglese) del virus (N501Y.V1), identificata per la prima volta nel Regno Unito, include la mutazione N501Y del RBD ed è stata associata ad un aumento della trasmissibilità del 53%, pur rimando inalterata l'attività anticorpale neutralizzante (a causa di una maggiore affinità di SARS-CoV-2 per il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2, ACE2). Una seconda variante N501Y.V2, B.1.351, identificata per la prima volta in Sud Africa, contenente, invece, tre mutazioni del RBD e cinque mutazioni del NTD, sembra essere associata ad una minore sensibilità agli anticorpi neutralizzanti. Una terza variante P.1, contenente altre mutazioni del RBD (E484K, K417) oltre a quelle del NTD della variante B.1.351, è stata identificata in Brasile.

Dati preliminari aggregati provenienti da Regno Unito, Brasile e Sud Africa, risalenti a prima della comparsa delle varianti B.1.351 e P.1, hanno mostrato un'efficacia complessiva del vaccino Astrazeneca del 66,7% (IC al 95,8%: 57,4-74,0); una recente analisi ha mostrato un'efficacia del 74,6% (IC 95% 41,6-88,9) del vaccino contro la variante inglese.

Sono riportati di seguito i risultati di un'analisi ad interim di uno studio di fase 1b-2 il cui obiettivo è valutare sicurezza, immunogenicità ed efficacia contro il virus originale e contro la variante B.1.351 del vaccino Astrazeneca nella prevenzione della COVID-19 sintomatica in una popolazione del Sud Africa.

In questo studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, condotto in Sud Africa, sono state confrontate sicurezza ed efficacia di due dosi standard del vaccino AstraZeneca, somministrate a distanza di 21-35 giorni, rispetto al placebo (soluzione salina di cloruro di sodio allo 0,9%). Secondo i criteri di inclusione poteva partecipare la popolazione di età compresa tra 18 e 65 anni, senza condizioni cliniche croniche, tranne se ben controllate. Tra i partecipanti sono state selezionate 70 persone (gruppo 1) che sono state sottoposte ad ulteriori indagini di laboratorio per approfondire esiti di sicurezza e immunogenicità. Secondo i principali criteri di esclusione, non potevano partecipare individui HIV-positivi allo screening, con COVID-19 confermata, tramite test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT), pregressa o in corso, individui con storia di anafilassi in relazione alla vaccinazione e obesità patologica (BMI \geq 40).

I partecipanti allo studio, dietro consenso informato sottoscritto e firmato, sono stati assegnati in modo casuale a ricevere una dose del vaccino AstraZeneca (da 0,33 a 0,5 ml, a seconda del lotto) o placebo, tramite iniezione intramuscolare il giorno della randomizzazione e una seconda iniezione 21-35 giorni dopo. Il personale sanitario addetto alla preparazione e somministrazione del vaccino era a conoscenza delle assegnazioni dei due gruppi ma non era coinvolto in altre procedure dello studio. Il follow-up è in corso.

Per gli esiti di sicurezza, sono state valutate le segnalazioni sollecitate di eventi di reattogenicità locale e sistemica entro 7 giorni dall'iniezione, le segnalazioni spontanee di eventi avversi entro 28 giorni dall'iniezione e le variazioni rispetto al basale dei valori di laboratorio di sicurezza e gli eventi avversi gravi. Sono stati inclusi i dati sugli eventi avversi verificatisi entro il 15 gennaio 2021.

I tamponi nasali per il NAAT per la conferma dell'infezione da SARS-CoV-2 sono stati effettuati in occasione delle visite di routine programmate o durante visite extra, non di routine, in caso di sintomi suggestivi di COVID-19, dei quali i partecipanti sono stati informati al momento della randomizzazione.

Alla randomizzazione è stato effettuato il test delle immunoglobuline G della nucleoproteina (IgG-N) per verificare la presenza/assenza plasmatica del virus SARS-CoV2. Per gli studi di neutralizzazione anticorpale, sono stati eseguiti i test di neutralizzazione dello pseudovirus (presso i laboratori del Monogram Biosciences) per verificare la presenza del prototipo del virus su campioni sierologici ottenuti 2 settimane dopo la seconda dose di vaccino in 107 vaccinati selezionati casualmente tra gli IgG-N-sieronegativi al momento dell'arruolamento.

Per valutare l'attività di neutralizzazione degli anticorpi prodotti dal vaccino contro la variante B.1.351, i campioni sierologici dei partecipanti nel gruppo 1, negativi per SARS-CoV-2 all'arruolamento e con diversi titoli anticorpali contro la proteina spike del virus originale a 14 giorni dalla seconda dose, sono stati testati con test basati sull'uso di pseudovirus e di virus vivi attivi contro la variante sudafricana. I test dell'attività anticorpale sono stati eseguiti prima dello smascheramento dei gruppi, presso l'Istituto Nazionale per le malattie trasmissibili e l'African Health Research Institute (Sud Africa).

L'endpoint primario era l'efficacia contro la malattia COVID-19 sintomatica, confermata dal test molecolare, con insorgenza oltre 14 giorni dopo la seconda dose nei partecipanti IgG-N-sieronegativi alla randomizzazione. I casi di COVID-19 sono stati valutati da almeno due medici che erano indipendenti dallo studio e non erano a conoscenza delle assegnazioni del gruppo di studio. Valutazioni discordanti sono state discusse tra i due revisori.

L'efficacia del vaccino contro la variante B.1.351 era un obiettivo secondario prespecificato, insieme ad altri obiettivi, quali efficacia contro COVID-19 nella popolazione generale (compresi i partecipanti IgG-N-sieropositivi alla randomizzazione), efficacia specifica nel solo gruppo IgG-N-sieropositivo al basale ed efficacia contro COVID-19 con insorgenza oltre 14 e oltre 21 giorni dopo la prima dose. Inoltre, è stata eseguita un'analisi post-hoc sulle popolazioni generali e IgG-sieronegative per valutare l'efficacia del vaccino contro malattie che si verificano più di 14 giorni dopo la prima iniezione, come proxy per altre varianti COVID-19 non-B .1.351.

Dei 2026 individui HIV-negativi arruolati nello studio tra il 24 Giugno (corrispondente al picco della prima ondata di COVID-19 in Sud Africa) e il 9 Novembre 2020, 1010 hanno ricevuto il vaccino e 1011 il placebo. L'età media dei partecipanti era di 30 anni (IQR 24-40), il 56,5% di genere maschile (n= 1142) e il 70,5% di etnia africana (n= 1421). Il 19% era obeso (n= 390 con BMI \geq 30), il 42% fumatore (n= 849), il 2,8% soffriva di ipertensione (n= 56) e il 3,1% di patologie respiratorie croniche (n= 62). In media, l'intervallo tra le due dosi è stato di 28 giorni (IDR 28-32) e la durata del follow-up dall'arruolamento e dai 14 giorni dopo la seconda dose è stata rispettivamente di 156 (IQR 140-171) e 121 giorni (IQR 114-143). Entrambi i gruppi presentavano caratteristiche demografiche e cliniche simili. In base ai criteri di esclusione, un totale di 1467 partecipanti IgG-N-sieronegativi (n= 750 assegnati al vaccino e n= 717 al placebo) erano eleggibili per l'analisi primaria di efficacia. Le caratteristiche demografiche e cliniche della sola popolazione IgG-N-sieronegativa al basale erano simili a quelle della popolazione complessiva.

In termini di sicurezza, l'incidenza di eventi avversi e di eventi avversi gravi è stata simile tra i due gruppi. L'unico evento avverso grave attribuito al vaccino AstraZeneca è stato iperpiressia (temperatura corporea $>$ 40°C) dopo la prima dose, migliorata entro le 24 ore e non è stata osservata reattogenicità dopo la seconda dose. Applicando l'algoritmo di causalità dell'OMS, tutti gli altri eventi sono stati considerati non correlati o improbabili.

Immunogenicità

La risposta umorale al vaccino AstraZeneca ha prodotto un forte titolo anticorpale a 28 giorni dopo la prima dose (in media, 132, IQR 20-404), aumentato ulteriormente dopo la seconda dose (277, IQR 124-526). 25 partecipanti del gruppo 1 (70 individui sottoposti ad indagini di laboratorio approfondite), negativi per SARS-CoV-2 all'arruolamento, presentavano un'attività anticorpale neutralizzante contro il virus originale a 14 giorni dalla seconda dose. I 25 campioni sierologici, prelevati 14 giorni dopo la seconda dose, sono stati ulteriormente testati con saggi basati su pseudovirus e virus vivi per valutare l'attività neutralizzante contro la variante B.1.351. Dopo lo smascheramento, 6 campioni sono stati associati a partecipanti del gruppo placebo e si erano probabilmente infettati con il SARS-CoV-2 originale durante il periodo di follow-up (prima della comparsa in Sud Africa della variante B.1.351). Altri 6 campioni sono stati associati a individui che hanno ricevuto il vaccino e dal test molecolare (NAAT) sono risultati positivi a SARS-CoV-2 entro 14 giorni dalla seconda dose. Dei restanti 13 campioni appartenenti a individui vaccinati e senza evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2, il 46% (n= 6) non ha mostrato alcuna attività neutralizzante contro uno pseudovirus con tripla mutazione RBD (contenente le varianti K417N, E484K e N501Y) e l'85% (n= 13) non ha mostrato attività neutralizzante contro lo pseudovirus B.1.351.

I titoli anticorpali (come media geometrica) sono scesi da 297 contro il virus originale a 85 contro il mutante RBD solo e 74 contro la variante B.1.351. I partecipanti che hanno ricevuto il vaccino e avevano evidenza di infezione, confermata dal test molecolare, hanno mostrato titoli simili a quelli senza malattia confermata. I campioni associati al gruppo placebo infetti da

SARS-CoV-2 hanno mostrato una simile attività neutralizzante altrettanto bassa, con titoli inferiori a 100 (o non rilevabili) contro lo pseudovirus con tripla mutazione RBD e la variante B.1.351.

Il test basato sull'uso del virus vivo ha mostrato un'attività complessiva neutralizzante inferiore rispetto al test basato su pseudovirus.

Data la potenziale importanza delle cellule T nella protezione da malattie gravi, le risposte dei linfociti T possono contribuire alla protezione da Covid-19 anche in presenza di titoli anticorpali neutralizzanti inferiori. In un'analisi post hoc su 17 destinatari del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 dal Regno Unito è emerso che nei linfociti T specifici per spike che si sono espansi dopo la vaccinazione con ChAdOx1 nCoV-19, la maggior parte degli antigeni e degli epitopi (75 su 87 antigeni specifici per spike) è rimasta intatta nel riconoscimento della variante B.1.351.

Efficacia

Tutti i 42 casi di COVID-19 sono stati classificati come lievi (15 con vaccino e 17 con placebo) o moderati (4 con vaccino e 6 con placebo); non ci sono stati casi di malattia grave o ricovero ospedaliero in nessuno dei due gruppi. L'incidenza di malattia confermata di gravità da lieve a moderata comparsa oltre 14 giorni dopo la seconda dose tra i partecipanti precedentemente IgG N-sieronegativi è stata di 93,6/1000 anni-persona nel gruppo placebo e 73,1/1000 anni-persona nel gruppo vaccino; l'efficacia del vaccino è stata del 21,9% (IC 95% da -49,9 a 59,8). Allo stesso modo, nella popolazione IgG N-sieropositiva con test molecolare (NAAT) negativo prima o al momento della randomizzazione, l'incidenza di COVID-19 da lieve a moderata oltre 14 giorni dalla seconda dose non differiva tra placebo (81,9/1000 anni-persona) e vaccinati (73,2/1000 anni-persona); l'efficacia del vaccino è stata del 10,6% (IC 95%, da -66,4 a 52,2).

Sono stati sequenziati 41 su 42 campioni di tampone nasale: 39 (95,1%) sono stati classificati come causati dalla variante B.1.351 e 2 (4,9%, entrambi nel gruppo placebo) dalle linee B.1.1.1 e B.1.144. Dall'analisi secondaria non è emersa efficacia contro B.1.351 (10,4%, IC 95%: da -76,8 a 54,8).

Dall'analisi degli altri endpoint secondari di efficacia è emersa un'efficacia complessiva del 33,5% (IC 95%, da -13,4 a 61,7) nel prevenire la COVID-19 di qualsiasi grado di gravità con insorgenza oltre 14 giorni dalla prima dose.

In un'analisi post hoc, come proxy per infezione da una variante non-B.1.351, l'efficacia del vaccino a 14 giorni dalla prima dose è stata del 75,4% (IC 95% 8,7-95,5).

Lo studio ha evidenziato che due dosi del vaccino AstraZeneca non mostrano efficacia contro la variante B.1.351 nel prevenire la COVID-19 da lieve a moderata. La mancanza di efficacia contro la variante sudafricana deve essere considerata nel contesto dell'efficacia complessiva del 75% nel prevenire la malattia da lieve a moderata con insorgenza almeno 14 giorni dopo anche una singola dose di vaccino.

Da notare, l'efficacia del vaccino nella prevenzione della malattia COVID-19 dovuta alla variante sudafricana è stata stimata in un'analisi secondaria; lo studio era finalizzato a valutare l'efficacia del vaccino di almeno il 60% nella prevenzione della malattia di qualsiasi gravità, indipendentemente dalle varianti. Pertanto i dati non sono conclusivi sulla potenziale prevenzione contro COVID-19 grave causato dalla variante B.1.351.

Parole chiave: vaccino AstraZeneca, efficacia, variante sudafricana.

Conflitto di interesse: lo studio (NCT04444674) è stato finanziato dalla Bill and Melinda Gates Foundation, dal Consiglio sudafricano per la ricerca medica, da Ricerca e Innovazione del Regno Unito e dall'Istituto Nazionale del Regno Unito per la Ricerca sanitaria.

Riferimento bibliografico

Madhi S.A. et al. for the NGS-SA Group Wits-VIDA COVID Group. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med.* 2021 Mar 16. 10.1056/NEJMoa2102214.

Nivolumab e cabozantinib vs sunitinib per il trattamento del carcinoma a cellule renali in stadio avanzato*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

Il carcinoma a cellule renali è un tumore caratterizzato dalla perdita del gene VHL con conseguente aumento dell'attività angiogenica. Le immunoterapie e le terapie con farmaci antiangiogenici hanno migliorato gli outcome clinici dei pazienti affetti da questo tumore e per questo sono stati testati ed approvati diversi regimi di trattamento che includono combinazioni di agenti immunitari, antiangiogenici e bloccanti della trasduzione del segnale.

Sia il cabozantinib (una small molecule inibitore delle tirosina chinasi) che il nivolumab (un anticorpo monoclonale inibitore del checkpoint immunitario PD-1) sono stati approvati per il trattamento di carcinoma a cellule renali e hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza complessiva come singoli agenti in studi di fase 3. Cabozantinib inibisce le tirosin chinasi coinvolte nella proliferazione delle cellule tumorali, nella neovascolarizzazione, e nella regolazione delle cellule immunitarie, incluso MET, il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare 1 (VEGF-R1) attraverso VEGF-R3 e la famiglia delle chinasi TAM (TYRO3, AXL e MER). Inoltre, il cabozantinib ha proprietà immunomodulatorie che contrastano l'immunosoppressione indotta dal tumore, con un possibile vantaggio di migliorare la risposta all'inibizione di altri checkpoint immunitari, quali il PD-1. In uno studio di fase 1 che prevedeva l'utilizzo di nivolumab più cabozantinib in pazienti con tumori genito-urinari avanzati, una dose di cabozantinib di 40 mg al giorno aveva un'efficacia simile a quella di 60 mg al giorno ma ha presentato meno effetti tossici, tanto da considerarne ulteriori valutazioni.

Questo studio di fase 3 ha valutato in modo randomizzato l'efficacia e la sicurezza del trattamento in prima linea con nivolumab e cabozantinib rispetto all'utilizzo del sunitinib in pazienti con carcinoma renale avanzato.

Lo studio qui descritto ha preso in considerazione adulti con carcinoma a cellule renali avanzato non trattato in precedenza e con una componente a cellule chiare. I criteri di inclusione ed esclusione e maggiori dettagli sullo studio clinico sono disponibili su NEJM.org.

CheckMate 9ER è uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto che ha valutato l'utilizzo di nivolumab combinato con cabozantinib rispetto a sunitinib in monoterapia. I pazienti sono stati sottoposti a randomizzazione in un rapporto 1: 1 e sono stati stratificati in base al punteggio di rischio prognostico IMDC (0 [favorevole] vs.1 o 2 [intermedio] vs.3 o 6 [scarso]), e l'espressione tumorale del ligando PD-1, i.e. PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ o indeterminato). Nivolumab è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 240 mg ogni 2 settimane e cabozantinib è stato somministrato per via orale alla dose di 40 mg una volta al giorno. Sunitinib è stato somministrato per via orale alla dose di 50 mg una volta al giorno per 4 settimane, seguite da 2 settimane di sospensione (ciclo di 6 settimane). Il trattamento è continuato fino alla progressione della malattia o all'insorgere di effetti tossici inaccettabili, con una durata massima di 2 anni di trattamento per il nivolumab. Il crossover tra i gruppi sperimentali non era consentito. Le riduzioni della dose non erano consentite per nivolumab ma erano consentite per cabozantinib e sunitinib, secondo il protocollo. Sono stati consentiti ritardi della dose per eventi avversi per tutti i farmaci sperimentali.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione valutando tutti i pazienti sottoposti a randomizzazione (popolazione intent-to-treat). Gli endpoint secondari erano la sopravvivenza globale e la risposta obiettiva (inclusi il tempo e la durata della risposta) nella popolazione intent-to-treat e la sicurezza nei pazienti che hanno ricevuto almeno una dose dei trattamenti previsti. La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata come end point esplorativo con l'uso di scale specifiche del National Comprehensive Cancer Network (FKSI-19 e FKSI-DRS).

Gli eventi avversi sono stati classificati in base ai Common Terminology Criteria for Adverse Events, versione 4.0.24 del National Cancer Institute.

Questo studio è stato approvato dal comitato etico di ogni centro partecipante e prevedeva la firma di un consenso informato da parte dei pazienti inclusi

I dettagli sul disegno dello studio e la conduzione dell'analisi statistica sono stati nell'articolo. I dati sull'efficacia e sulla sicurezza sono stati esaminati da un comitato di monitoraggio dei dati indipendente.

Tra settembre 2017 e maggio 2019, un totale di 651 pazienti sono stati randomizzati in 125 siti in 18 paesi; 323 pazienti costituivano la popolazione intent-to-treat nel gruppo con nivolumab e cabozantinib e 328 pazienti costituivano la popolazione intent-to-treat nel gruppo con sunitinib. Tra i pazienti nella popolazione intent-to-treat, il 22,4% aveva un rischio favorevole per l'IMDC, il 57,8% aveva un rischio intermedio e il 19,8% aveva un rischio elevato. Il 25,5% dei pazienti aveva almeno l'1% e il 74,5% aveva meno dell'1% (o indeterminata) di espressione tumorale di PD-L1 al momento della stratificazione. Le caratteristiche dei pazienti alla baseline erano rappresentative di una popolazione con carcinoma a cellule renali avanzato non trattato ed erano bilanciate tra i due gruppi di trattamento. La ragione principale per l'interruzione del trattamento è stata la progressione della malattia.

A un follow-up mediano per la sopravvivenza globale di 18,1 mesi (range, da 10,6 a 30,6), la sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 16,6 mesi (intervallo di confidenza [CI] al 95%, da 12,5 a 24,9) con nivolumab più cabozantinib e 8,3 mesi (da 7,0 a 9,7) con sunitinib, e la probabilità di sopravvivenza libera da progressione a 12 mesi è stata rispettivamente del 57,6% (da 51,7 a 63,1) e del 36,9% (da 31,1 a 42,8), rispettivamente. La terapia con nivolumab e cabozantinib ha avuto un vantaggio di sopravvivenza libera da progressione superiore rispetto alla terapia con sunitinib con un rapporto di rischio per la progressione della malattia o la morte di 0,51 (95% CI, da 0,41 a 0,64; $P < 0,001$). La probabilità di sopravvivenza globale a 12 mesi è stata dell'85,7% (95% CI, da 81,3 a 89,1) con nivolumab più cabozantinib e del 75,6% (95% CI, da 70,5 a 80,0) con sunitinib (rapporto di rischio 0,60; $P = 0,001$).

La percentuale di pazienti che hanno avuto una risposta obiettiva secondo una revisione indipendente è stata del 55,7% (95% CI, da 50,1 a 61,2) con nivolumab più cabozantinib e del 27,1% (95% CI, da 22,4 a 32,3) con sunitinib ($P < 0,001$). La risposta completa si è verificata nell'8,0% dei pazienti nel gruppo nivolumab e cabozantinib e nel 4,6% di quelli nel gruppo sunitinib. Il tempo mediano alla risposta è stato di 2,8 mesi con nivolumab più cabozantinib e di 4,2 mesi con sunitinib e la durata mediana della risposta è stata rispettivamente di 20,2 mesi e 11,5 mesi. La probabilità di una risposta continua a 12 mesi è stata del 71,1% con nivolumab più cabozantinib e del 40,9% con sunitinib.

I benefici della terapia combinata con nivolumab e cabozantinib rispetto a sunitinib nella sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza globale e risposta obiettiva sono stati generalmente coerenti tra i sottogruppi, inclusi differenti status di rischio, espressione tumorale di PD-L1 e presenza o l'assenza di metastasi ossee.

Un totale di 320 pazienti in ciascun gruppo ha ricevuto almeno una dose di trattamento con i farmaci sperimentali. La durata mediana del trattamento è stata di 14,3 mesi (range da 0,2 a 27,3) nel gruppo con nivolumab-plus-cabozantinib e di 9,2 mesi (range da 0,8 a 27,6) nel gruppo con sunitinib. Il 71,9% ha avuto almeno una dose ritardata di nivolumab, il 68,1% ha avuto almeno una dose ritardata di cabozantinib e il 51,9% ha avuto almeno una dose ritardata di sunitinib; il 56,3% dei pazienti ha avuto una riduzione della dose di cabozantinib e il 51,6% ha avuto una riduzione della dose di sunitinib. Hanno avuto un evento avverso di qualsiasi causa durante il trattamento il 99,7% dei pazienti che hanno ricevuto nivolumab più cabozantinib e il 99,1% di coloro che hanno ricevuto il sunitinib. Il 60,6% dei pazienti nel gruppo nivolumab-plus-cabozantinib e il 50,9% nel gruppo sunitinib ha avuto eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o superiore. Il 19,1% dei pazienti trattati con nivolumab e cabozantinib ha ricevuto glucocorticoidi (≥ 40 mg di prednisone al giorno o equivalente) per gestire gli eventi avversi immuno-mediati. Il 10,3% e il 3,8% dei pazienti hanno ricevuto glucocorticoidi ininterrottamente per almeno 14 giorni e almeno 30 giorni, rispettivamente. Eventi avversi di qualsiasi causa hanno portato all'interruzione di uno dei farmaci sperimentali nel 19,7% dei pazienti trattati con nivolumab più cabozantinib (il 6,6% ha interrotto solo nivolumab, il 7,5% solo cabozantinib e il 5,6% ha interrotto sia nivolumab che cabozantinib) e nel 16,9% dei i pazienti trattati con sunitinib.

I punteggi totali medi (\pm DS) della scala FKSI-19 al basale erano simili nei due gruppi ($58,7 \pm 10,6$ con nivolumab e cabozantinib e $58,4 \pm 9,9$ con sunitinib). La qualità della vita è stata mantenuta nel tempo con nivolumab più cabozantinib, mentre nel gruppo trattato con sunitinib è stato riportato un consistente peggioramento rispetto al basale. Inoltre, i sintomi

correlati alla malattia misurati dalla sottoscala FKSI-DRS sono migliorati rispetto al basale nei pazienti nel gruppo trattato con nivolumab e cabozantinib, mentre i pazienti nel gruppo con sunitinib hanno avuto una diminuzione rispetto al basale dopo la settimana 7 fino alla settimana 91, con differenze significative tra i due gruppi ($P < 0,05$) in tutti i punti temporali tranne alla settimana 7 per il punteggio totale FKSI-19 e alla settimana 79 per il punteggio FKSI-DRS.

Questo studio ha dimostrato i benefici nella sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza globale e numero di risposte terapeutiche della terapia combinata con nivolumab e cabozantinib rispetto alla terapia con sunitinib in pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali precedentemente non trattato. La combinazione è stata associata ad una sostanziale tossicità, anche se la qualità della vita ed i benefici di efficacia sono stati consistenti nei sottogruppi analizzati.

Le principali limitazioni di questo studio sono la breve durata del follow-up che non ha permesso una valutazione dettagliata delle risposte a lungo termine e la non possibilità di trattare i pazienti in cieco, visto le modalità terapeutiche differenti proposte nei due gruppi.

Parole chiave:

Nivolumab, cabozantinib, sunitinib, efficacia, sicurezza, carcinoma renale.

Conflitto di interessi:

Gli autori hanno dichiarato i possibili conflitti di interesse per questo articolo e sono disponibili su NEJM.org.

Riferimenti bibliografici:

T.K. Choueiri, T. Powles, M. Burotto, B. Escudier, M.T. Borkon, B. Zurawski, V.M. Oyervides Juárez, J.J. Hsieh, U. Basso, A.Y. Shah, C. Suárez, A. Hamzaj, J.C. Goh, C. Barrios, M. Richardet, C. Porta, R. Kowalyszyn, J.P. Feregrino, J. Żołnierek, D. Pook, E.R. Kessler, Y. Tomita, R. Mizuno, J. Bedke, J. Zhang, M.A. Maurer, B. Simsek, F. Ejzykowicz, G.M. Schwab, A.B. Apolo, and R.J. Motzer, for the CheckMate 9ER Investigators

Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma
N Engl J Med 2021;384:829-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982.

Rischio di ospedalizzazione associato ai farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare nella popolazione anziana: risultati di uno studio italiano multicentrico condotto presso le unità di pronto soccorso

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La popolazione anziana (di età > 65 anni) è sempre più in crescita nei paesi ad alto reddito, così come il numero di pazienti affetti da comorbidità cardiovascolari acute e croniche, molte delle quali sono caratterizzate da un ampio utilizzo di farmaci per prevenire morbidità e mortalità. Vi sono ad oggi scarse conoscenze relative al profilo di sicurezza dei farmaci cardiovascolari nella popolazione anziana. Al fine di valutare nella pratica clinica importanti aspetti sul profilo di sicurezza di tali farmaci negli anziani, le unità di pronto soccorso possono rappresentare un prezioso punto di osservazione per condurre studi di farmacovigilanza attiva e monitorare, in tal modo, l'impatto clinico degli eventi avversi ai farmaci nei pazienti ambulatoriali. In letteratura, sono presenti molti studi condotti presso le unità di pronto soccorso, ma nessuno è stato incentrato sui farmaci agenti sul sistema cardiovascolare in questa sottopopolazione.

Alla luce di ciò, lo scopo dello studio di seguito presentato è stato di definire le caratteristiche cliniche e farmacologiche degli eventi avversi a farmaci (Adverse Drug Event, ADE) agenti sul sistema cardiovascolare (CV) che hanno portato i pazienti anziani (in base alle diverse fasce di età) ad accedere al pronto soccorso ed, inoltre, di valutare il rischio di ospedalizzazione associata a tali ADE nella stessa sottopopolazione.

Questo studio osservazionale retrospettivo è stato condotto utilizzando i dati estratti dalle segnalazioni di sospette ADE raccolte tra il 1 gennaio 2007 e il 31 dicembre 2018 in 94 unità di Pronto Soccorso partecipanti allo Studio MEREAFaPS (Monitoraggio epidemiologico delle Reazioni Avverse a Farmaci in Pronto Soccorso), uno studio multicentrico in corso di farmacovigilanza attiva. Gli ospedali coinvolti appartengono a cinque Regioni italiane, quali Lombardia e Piemonte (Nord), Toscana ed Emilia-Romagna (Centro) e Campania (Sud).

Dalla banca dati dello Studio MEREAFaPS, sono stati selezionati tutti i pazienti anziani (di età superiore a 65 anni), che avevano avuto esperienza di una o più ADE con conseguente accesso al pronto soccorso e ospedalizzazione. L'ospedalizzazione è stata definita come ammissione ospedaliera dopo visita presso il pronto soccorso (PS). Indipendentemente dalla durata di permanenza al pronto soccorso, il ricovero ospedaliero non è stato considerato come tale quando il paziente è stato dimesso dopo essere stato visitato al PS.

Per ciascun paziente anziano sono state valutate le seguenti caratteristiche demografiche, cliniche e farmacologiche: 1) età, sesso, etnia; 2) stato clinico all'accesso ospedaliero; 3) farmaci sospetti e concomitanti (per ciascuno sono stati riportati via di somministrazione, durata della terapia, dosaggi e indicazione terapeutica); 4) presenza di condizioni concomitanti; 5) uso di medicine complementari e alternative (CAM); 5) descrizione degli ADE; 6) esito degli ADE (in particolare la presenza o l'assenza di ospedalizzazione correlata all'ADE).

Il sistema di classificazione anatomico-terapeutica (ATC) è stato utilizzato per classificare i farmaci sospetti e concomitanti. Sono stati inclusi nell'analisi tutte le segnalazioni di ADE insorte nei pazienti anziani con almeno una manifestazione clinica correlata ad uno o più farmaci CV, considerando solo i farmaci appartenenti alle classi ATC B e C, in particolare: B01* (agenti antitrombotici); B02* (antiemorragici); B03* (preparati antianemici); B05* (sostituti del sangue e soluzioni di perfusione); C01* (terapia cardiaca); C02* (antipertensivi); C03* (diuretici); C04* (vasodilatatori periferici); C05* (vasoprotettivi); C07* (agenti beta-bloccanti); C08* (bloccanti dei canali del calcio); C09* (agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina); e C10* (agenti modificanti i lipidi). Sono stati esclusi i pazienti che hanno manifestato un ADE mentre si trovavano in pronto soccorso per qualsiasi altro motivo piuttosto che per assunzione di farmaci CV. Tutti i casi estratti dal database dello studio MEREAFaPS sono stati analizzati al fine di valutare la relazione di causalità tra i farmaci sospetti CV e gli ADE correlati. La correlazione causale è stata valutata attribuendo un punteggio di livello definito (≥ 9), probabile (5–8), possibile (1–4) o dubbio (0). I dati sono stati riassunti utilizzando analisi statistiche di tipo descrittivo. I pazienti anziani sono stati stratificati in base alle seguenti fasce di età: gruppo 1 (più giovane) da 65 a 74 anni; gruppo 2 (intermedio) da 75 a 84 anni; e gruppo 3 (più anziano) con più di 85 anni. Per ogni gruppo di farmaci CV, rispetto a tutti gli altri appartenenti alle classi ATC di interesse, è stata effettuata l'analisi di regressione logistica univariata per calcolare il reporting odds ratio (ROR) di ospedalizzazione con un intervallo di confidenza (IC) del 95% per ciascuna fascia di età anziana rispetto a giovani adulti (18–64 anni).

Nel periodo di studio di 12 anni, è stato valutato un totale di 61.855 segnalazioni di ADE correlati ad accesso al pronto soccorso; di questi, 16.926 (27,4%) sono stati osservati in pazienti anziani e correlati a farmaci CV (gruppo 1 = n 4.531; gruppo 2 = n 8.006; gruppo 3 = n 4.389). Di questi, 6.694 pazienti anziani (39,5%) sono stati ospedalizzati a causa di un ADE associato a farmaci CV (gruppo 1 = n 1.463; gruppo 2 = n 3.181; gruppo 3 = n 2050). Complessivamente, il 40,1% (3.503/8.739) dei pazienti di sesso femminile è stato ricoverato in ospedale per ADE correlati a farmaci CV rispetto al 39,0% dei pazienti di sesso maschile (3.191/8.187). I pazienti di sesso maschile erano più rappresentati nel gruppo 1 (56,0%), mentre le femmine erano prevalenti nei gruppi 2 (50,8%) e 3 (61,1%). Nel complesso, la maggior parte degli ADE si è verificata nei caucasici e, al momento dell'evento avverso, i pazienti anziani erano per lo più trattati con un solo farmaco sospetto (78,9%). Tra questi, la classe ATC B è stata quella principalmente riportata in tutte le fasce di età considerate (68,6%, 73,1% e 73,1%), seguita dai farmaci appartenenti alla classe ATC C (29,9%, 25,3% e 25,0%). Farmaci concomitanti sono stati segnalati nel 67,7% del gruppo 1, nel 72,4% del gruppo 2 e nel 75,5% del gruppo 3. I farmaci concomitanti più frequenti sono stati quelli appartenenti al sistema cardiovascolare (classe ATC C), seguiti da quelli appartenenti al tratto gastrointestinale e metabolismo (classe ATC A), sistema nervoso (classe ATC N), organi ematopoietici (classe ATC B) e sistema muscolo-scheletrico (classe ATC M). Con l'aumentare dell'età, è stato osservato un aumento della frequenza segnalata per tutte le classi ATC di

farmaci concomitanti. La maggior parte dei pazienti nel gruppo 1 (58,1%) e gruppo 2 (52,6%) non presentava condizioni concomitanti, mentre il 52,5% dei pazienti del gruppo 3 ha riferito di essere affetto da una o più comorbidità.

Sebbene con percentuali diverse all'interno delle singole fasce di età, le condizioni concomitanti riportate più frequentemente sono state: ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale, cardiomiopatia ischemica, dislipidemia e insufficienza renale cronica. Con l'aumentare dell'età, è stato osservato un aumento della frequenza riportata di ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale e insufficienza renale cronica. Le CAM sono state riportate nell'1% delle segnalazioni. Inoltre, con l'aumentare dell'età, è stato anche osservato un aumento della frequenza dei ricoveri tra i pazienti di sesso femminile.

Sul totale dei farmaci sospetti, il 68,3% apparteneva alla classe ATC B e il 31,7% alla classe ATC C. In particolare, gli anticoagulanti, gli antiplastrinici e gli inibitori del sistema renina-angiotensina erano i gruppi farmacologici più rappresentati tra le tre coorti di studio.

Tra i farmaci di classe ATC B, rispetto al gruppo dei giovani-adulti il rischio di ospedalizzazione era significativamente più alto per i pazienti anziani del gruppo 2 e 3 in caso di assunzione di antagonisti della vitamina K (ROR 1,29, IC 95% [1,09-1,52] e 1,56 [1,30-1,87]), inibitori diretti della trombina (3,41 [1,44-8,08] e 4,12 [1,67-10,17]), acido acetilsalicilico (1,45 [1,19-1,77] e 1,99 [1,59-2,48]) e antagonisti dei recettori piastrinici P2Y12 (1,57 [1,14-2,17] e 2,37 [1,63-3,44]). Inoltre, il rischio di ospedalizzazione era significativamente più alto per tutte le fasce di età anziana nel caso degli inibitori del sistema renina-angiotensina (1,32 [1,04-1,68], 1,65 [1,32-2,06] e 2,20 [1,70-2,85]). I pazienti del gruppo 2 e 3 erano a maggior rischio di ospedalizzazione se esposti ad agenti beta-bloccanti (1,89 [1,38-2,59] e 2,31 [1,60-3,35]), mentre solo i pazienti più anziani (gruppo 3) erano a maggior rischio se esposti a diuretici (1,54 [1,07-2,22]) e agli antiaritmici (2,80 [1,42-5,54]). Inoltre, la regressione logistica multivariata aggiustata ha indicato che il rischio di ospedalizzazione era significativamente più alto per tutte le fasce di età anziana rispetto ai giovani-adulti poiché si osservava un aumento del numero di farmaci sospetti e concomitanti e il numero di condizioni concomitanti.

In termini di singoli farmaci sospetti segnalati più frequentemente nell'ambito del sistema cardiovascolare, è stato osservato che su un totale di 20.070 farmaci, 13.700 (3.586 gruppo 1; 6.587 gruppo 2; 3.527 gruppo 3) appartenevano alla classe ATC B e 6.370 (1.829 gruppo 1; 2.885 gruppo 2; 1.656 gruppo 3) alla classe ATC C.

Sebbene con percentuali diverse all'interno dei singoli gruppi per fasce di età, la classe ATC B era rappresentata principalmente da warfarin (39,7%), acido acetilsalicilico (24,4%), clopidogrel (5,4%), acenocumarolo (4,5%) e dabigatran (3,0%). Allo stesso modo, la classe ATC C era rappresentata principalmente da furosemide (9,7%), ramipril (7,7%), bisoprololo (5,1%), digossina (4,2%) e amiodarone (4,1%).

In termini di ADE associate alle due classi di farmaci ATC considerate (B e C), il numero totale di eventi (codificati con specifico Preferred Term, PT) è stato 27.497, di cui 18.251 (4.517 gruppo 1; 8.710 gruppo 2; 5.024 gruppo 3) appartenenti alla classe ATC B e 9.246 (2.733 gruppo 1; 4.151 gruppo 2; 2.362 gruppo 3) alla classe ATC C. La classe ATC B era principalmente associata ad epistassi (17,0%), sanguinamenti gastrointestinali (13,2%), alterazioni del rapporto internazionale normalizzato (INR) (8,1%), emorragie del sistema nervoso centrale (6,1%) e sanguinamenti genito-urinari (5,7). Allo stesso modo, la classe ATC C era principalmente associata ad ipotensione, sincope e presincope (16,7%), squilibrio elettrolitico (13,2%), bradicardia (6,4%), astenia e debolezza muscolare (5,2%) e reazioni dermatologiche (4,4%).

Tale studio rappresenta la prima analisi, in diverse unità di pronto soccorso italiane, condotta al fine di calcolare il rischio di ospedalizzazione correlato ai farmaci CV in pazienti anziani (stratificati per diverse fasce di età) rispetto a giovani adulti.

I risultati dell'analisi ottenuti dal "mondo reale" sottolineano alcuni importanti aspetti di sicurezza dei farmaci CV assunti nella popolazione italiana anziana. I medici delle unità di pronto soccorso dovrebbero sempre considerare il rischio più elevato di ospedalizzazione correlato all'uso di farmaci CV nella popolazione ultra-sessantacinquenne, in particolare nei soggetti più anziani, come antiaritmici, agenti beta-bloccanti, inibitori del sistema renina-angiotensina, antiplastrinici e anticoagulanti. Inoltre, lo studio conferma che, rispetto ai giovani adulti, il rischio di ospedalizzazione è significativamente più alto per tutte le fasce di

età anziana poiché aumenta il numero di farmaci sospetti e concomitanti e il numero di condizioni concomitanti.

Secondo gli autori, questo studio presenta alcuni limiti. Tra questi vi è la possibile sottostima degli eventi analizzati, poiché non tutti i pazienti anziani che manifestano un ADE, anche se grave, si recano al pronto soccorso o segnalano spontaneamente l'evento avverso. Vi sono, peraltro, limitazioni intrinseche alla segnalazione, come la qualità dei dati clinici segnalati, che a volte possono essere inaccurati o incompleti e, quindi, l'assenza di tali informazioni potrebbe aver influito sulla loro valutazione clinica. Inoltre, poiché i pazienti anziani affetti da malattie cardiovascolari sono certamente sovra-rappresentati nello coorte di tale studio, questa evidenza potrebbe non rappresentare l'intera popolazione italiana anziana. Tuttavia, al fine di ridurre questo problema, le comorbidità riportate sono state considerate come covariate per l'aggiustamento dei dati nell'analisi di regressione logistica multivariata. Un vantaggio dello studio è rappresentato dall'uso di cartelle cliniche elettroniche presso le unità di pronto soccorso con informazioni di alta qualità sulla popolazione anziana, che ha permesso di aggiustare l'analisi dei dati per importanti variabili confondenti, come le caratteristiche demografiche dei pazienti, la politerapia e le comorbidità.

In conclusione, nella popolazione anziana vi è ancora la necessità di aumentare le evidenze riguardanti potenziali ADE dovuti alla prassi talvolta inappropriata di automedicazione e ADE dovuti ad interazioni farmacologiche e alla politerapia. Aumentare la consapevolezza del rischio di ADE correlati ai farmaci CV è particolarmente importante, soprattutto per il medico di base, che è spesso il primo prescrittore di tali classi di farmaci nei soggetti anziani.

Parole chiave: farmaci cardiovascolari, pronto soccorso, rischio di ospedalizzazione, popolazione anziana, studio osservazionale retrospettivo

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato con i fondi di ricerca dell'Agenzia Italiana del Farmaco (DGRT 790/2016).

Riferimento bibliografico:

Crescioli G et al. Risk of Hospitalization Associated with Cardiovascular Medications in the Elderly Italian Population: A Nationwide Multicenter Study in Emergency Departments. *Front. Pharmacol.* 2021;11:1-11.

Tocilizumab in pazienti ospedalizzati con polmonite grave da Covid-19

A cura del Dott. Emiliano Cappello e del Dott. Marco Tuccori

La polmonite grave da Covid-19 è associata a un'elevata mortalità e pone un notevole onere sulle unità di terapia intensiva per fornire ventilazione meccanica e altre forme avanzate di supporto vitale. È stato osservato che a una fase iniziale di elevata replicazione virale può seguire una seconda fase guidata dalla risposta immunitaria dell'ospite. Questa progressione può portare a un rapido aumento delle citochine proinfiammatorie, tra cui l'interleuchina-6, alla base di una risposta infiammatoria incontrollata che può provocare la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e insufficienza multiorgano. I livelli di interleuchina-6 sembrano essere correlati alla gravità del Covid-19.

Il ruolo potenziale dell'interleuchina-6 nella polmonite da Covid-19 fornisce un razionale per lo studio degli inibitori del segnale dell'interleuchina-6. Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale contro il recettore alfa dell'interleuchina-6 utilizzato per trattare alcune malattie infiammatorie.

Descriviamo uno studio internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di tocilizumab in pazienti ospedalizzati con polmonite da Covid-19 grave (COVACTA).

Lo studio è stato condotto in 62 ospedali di nove paesi tra Nord America ed Europa (compresa l'Italia) tra il 3 aprile 2020 al 28 maggio 2020, e ha visto l'arruolamento di 452 pazienti adulti

(≥18 anni di età) con grave polmonite da Covid-19. La positività al virus è stata confermata da tampone molecolare PCR, e la polmonite da valutazioni radiologiche. I pazienti idonei avevano una saturazione di ossigeno nel sangue del 93% o inferiore o un PaO₂/FIO₂ inferiore a 300 mm Hg. È stata fornita l'assistenza standard secondo la pratica locale (trattamento antivirale, glucocorticoidi a basso dosaggio, plasma convalescente e cure di supporto). Tuttavia, è stato proibito il trattamento concomitante con un altro agente sperimentale (eccetto i farmaci antivirali) o qualsiasi agente immunomodulante.

I pazienti idonei sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 2:1 a ricevere una singola infusione endovenosa di tocilizumab (alla dose di 8 mg per chilogrammo di peso corporeo, con una dose massima di 800 mg) o placebo più cure. Nel caso i segni o i sintomi clinici non fossero migliorati o peggiorati (definiti come febbre sostenuta o peggioramento dello stato clinico su scala ordinale) dopo la somministrazione della prima dose, era possibile effettuare una seconda infusione di tocilizumab o placebo da 8 a 24 ore dopo la prima.

È stato considerato come outcome primario di efficacia lo stato clinico al giorno 28, valutato sulla scala ordinale a sette categorie. Come principali outcome secondari di efficacia sono stati valutati lo stato clinico al giorno 14 sulla scala ordinale, la mortalità al giorno 28, il numero di giorni senza ventilazione meccanica entro il giorno 28, il tempo al miglioramento rispetto al basale di almeno due categorie sulla scala ordinale e il tempo alla dimissione ospedaliera o alla idoneità per la dimissione. Tra altri outcome secondari è stato valutato il tempo al fallimento clinico, definito come morte, interruzione della partecipazione allo studio durante il ricovero o inizio della ventilazione meccanica.

Dei 452 pazienti sottoposti a randomizzazione, 438 (294 nel gruppo tocilizumab e 144 nel gruppo placebo) sono stati inclusi nell'analisi primaria e secondaria. Il valore mediano per lo stato clinico (ricovero non in terapia intensiva senza ossigeno supplementare) sulla scala ordinale al giorno 28 era 1,0 (intervallo di confidenza [CI] al 95%, da 1,0 a 1,0) nel gruppo tocilizumab e 2,0 nel gruppo placebo (CI al 95%, da 1,0 a 4,0, differenza tra i gruppi, -1,0; 95% CI, da -2,5 a 0; P = 0,31 dal test di van Elteren). Nella popolazione usata per valutare la sicurezza, eventi avversi gravi si sono verificati in 103 su 295 pazienti (34,9%) nel gruppo tocilizumab e in 55 su 143 pazienti (38,5%) nel gruppo placebo. La morte è stata segnalata entro il giorno 28 in 58 pazienti (19,7%) nel gruppo tocilizumab e in 28 (19,4%) nel gruppo placebo, per una differenza ponderata di 0,3 punti percentuali (95% CI, da -7,6 a 8,2; P = 0,94). Il tempo mediano alla dimissione dall'ospedale o alla idoneità per la dimissione è stato di 20 giorni (IC 95%, da 17 a 27) nel gruppo tocilizumab e di 28 giorni (IC 95%, da 20 a non valutabile) nel gruppo placebo (Cox rapporto rischi proporzionali, 1,35; IC 95%, 1,02-1,79). La durata mediana della degenza in terapia intensiva è stata di 9,8 giorni nel gruppo tocilizumab e di 15,5 giorni nel gruppo placebo, con una differenza di 5,8 giorni (IC al 95%, da -15,0 a 2,9).

In questo studio randomizzato che ha coinvolto pazienti ospedalizzati con polmonite Covid-19 grave, l'uso di tocilizumab non ha determinato a 28 giorni un significativo miglioramento dello stato clinico dei pazienti e/o una mortalità inferiore rispetto al placebo, tuttavia i dati suggeriscono un possibile beneficio di tocilizumab nella durata della degenza in ospedale e nella durata della degenza in terapia intensiva. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi dati.

Dal momento in cui è stato avviato questo studio, c'è stata un'evoluzione sostanziale nella comprensione della storia naturale, delle complicanze del Covid-19 e di ciò che dovrebbe costituire l'assistenza standard per questa malattia. Sulla base delle attuali conoscenze, è probabile che risultati significativi negli studi clinici e l'efficacia dei trattamenti differiscano notevolmente a seconda dello stadio della malattia in cui si interviene. In futuro gli studi dovrebbero essere focalizzati in modo più ristretto in un determinato stadio della malattia o, ancora meglio, dovrebbero arruolare un numero maggiore di pazienti per consentire un'ulteriore stratificazione sulla base dello stadio e della gravità della malattia e di altre caratteristiche di base.

Parole chiave: tocilizumab, Sars-Cov-2, Covid-19, polmonite, COVACTA

Conflitto d'interessi: nessun conflitto d'interessi dichiarato

Riferimenti bibliografici:

I.O. Rosas, N. Bräu, M. Waters, R.C. Go, B.D. Hunter, S. Bhagani, D. Skiest, M.S. Aziz, N. Cooper, I.S. Douglas, S. Savic, T. Youngstein, L. Del Sorbo, A. Cubillo Gracian, D.J. De La Zerda, A. Ustianowski, M. Bao, S. Dimonaco, E. Graham, B. Matharu, H. Spotswood, L. Tsai, and A. Malhotra. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. The New England Journal of Medicine. February 25, 2021. DOI: 10.1056 / NEJMoa2028700.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Valutazione dell'estraibilità e dell'accuratezza dei dati delle cartelle cliniche elettroniche per la costruzione di i registri di protesi articolari

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

I registri di protesi articolari sono utili per monitorare l'uso, le complicazioni e i fallimenti degli impianti, per facilitare il richiamo e per fornire eventuali consigli ma sono costosi da mettere a punto e mantenere. Al momento nessun registro di impianti ortopedici esistente si basa esclusivamente sui dati delle cartelle cliniche elettroniche (EHR). Gli attuali registri richiedono almeno l'immissione di alcuni dati dedicati oltre a quelli riguardanti aspetti dell'infrastruttura, della sicurezza, dello spazio e del personale. Poiché i dati di un registro devono essere monitorati per decenni, i costi sono protratti nel tempo e generalmente sono necessari anni di investimenti prima che il valore di un registro possa essere realizzato. La Veterans Health Administration (VHA) è attualmente il più grande sistema sanitario integrato negli Stati Uniti. Gli impianti inseriti nel VHA non vengono monitorati in un registro formale. Il VHA è stato uno dei primi ad adottare un sistema di EHR nazionale. L'infrastruttura di una EHR nazionale viene mantenuta come requisito per l'assistenza clinica. Tuttavia, come con altri sistemi sanitari statunitensi, il VHA non sfrutta le informazioni catturate da popolazioni di pazienti. Non è noto al momento se i dati contenuti nella VHA EHR siano estraibili e interpretabili con sistemi automatizzati o se i dati estratti siano sufficientemente accurati e completi da fornire informazioni clinicamente significative simili a quelle che possono essere fornite da un registro dedicato agli impianti chirurgici.

Scopo del presente studio di coorte è stato quello di (i) quantificare l'estraibilità e l'accuratezza di dati procedurali, utili per la compilazione di un registro dalle informazioni inserite nel VHA EHR dall'anno 2000 e (ii) valutare la capacità di questi dati di tracciare le tendenze nell'uso di protesi e determinarne la loro durata.

Questo studio retrospettivo di coorte su 37.205 pazienti, sottoposti ad artroplastica totale dell'anca (THA) in centri medici del VHA dal 1° gennaio 2000 al 31 dicembre 2017, è stato approvato dal comitato etico della Stanford University. I soggetti che hanno ricevuto THA primaria o revisione di THA sono stati identificati tramite i codici (27130, 27132, 27134, 27137, e 27138) del *Current Procedural Terminology*. I dati sulla data dell'intervento e l'identificativo numerico del paziente sono stati raccolti da record strutturati. Il sito chirurgico è stato identificato dal testo libero che popola i record del data *warehouse* aziendale denominati "Scheduled Procedure" o "Principal PostOpDiagnosis" utilizzando espressioni regolari personalizzate. I codici di componenti della protesi, inseriti in un campo di testo libero intitolato "Prosthesis Model", sono stati mappati sul database GUDID (Global Unique Device Identification Database) della FDA, che contiene informazioni sugli impianti commercializzati dopo il 2013. Il database GUDID è stato inoltre arricchito aggiungendo i numeri di vecchi impianti comunemente usati o di particolari interesse. Questa operazione ha permesso di identificare il nome dell'azienda produttrice, il modello, le dimensioni e se la parte era un componente della THA (rivestimento, stelo o testa femorale protesica, vite, etc.). Tramite le informazioni del paziente, della data di intervento, del sito chirurgico e dei componenti della THA, è stato possibile determinare se i pazienti sono stati sottoposti ad una rimozione, ad una successiva THA o alla sua revisione con inserimento di nuovi componenti nella protesi. È stato inoltre possibile accertare il numero annuale di procedure THA primaria o di revisione e il

numero e la percentuale di componenti della protesi innestate per anno. Per valutare l'accuratezza, uno degli autori (N.J.G.), specialista ortopedico, ha esaminato 100 interventi di THA selezionati casualmente. La data dell'intervento, il sito chirurgico e i componenti delle protesi sono stati confrontati con i dati raccolti tramite sistemi automatizzati, così da identificare possibili fonti di errore.

Nel periodo dal 2000 al 2017, è stato identificato un totale di 45.351 procedure di THA primaria o di revisione, eseguite su 37.205 pazienti, che hanno ricevuto 192.805 componenti protesici. Il 4,7% dei pazienti è risultato essere di sesso maschile, riflettendo la preponderante popolazione di pazienti maschi in cura presso i centri VHA. L'età media (DS) al momento all'intervento è stata pari a 63,7 (10,1) anni (range: 21-99 anni). Le procedure di THA primaria e di revisione sono aumentate nel corso dello studio (da 359 procedure primarie e 0 revisioni nel 2000 a 3750 procedure primarie e 214 revisioni nel 2017). Il numero di revisioni (4,7% [2131 su 45351]) è risultato ridotto rispetto ai registri nazionali, ma rientra nell'intervallo della percentuale di revisioni (4,0-14,2%) riportato dall' American Joint Replacement Registry (AJRR).

Dal 2011, sono stati identificati circa l'80-95% dei componenti della protesi. La revisione manuale di 100 procedure chirurgiche selezionate casualmente è servita per valutare l'accuratezza e la completezza del recupero automatico dei dati e delle fonti di errore. Il sito chirurgico è stato identificato correttamente in tutti i casi. Le procedure primarie e di revisione sono state differenziate correttamente in 98 casi. Tutti i principali codici degli impianti sono stati accertati esattamente in 75 procedure chirurgiche, mappati correttamente nel database GUDID e completamente individuati in 51 procedure chirurgiche. Dopo il 2014, è stato possibile l'identificazione dell'85% delle teste protesiche, dell'81% degli steli e dell'85% dei rivestimenti utilizzati nel sistema sanitario della VHA, tramite i principali codici dei componenti. L'uso della testa del femore in metallo e ceramica è stato monitorato dal 2000 al 2017. L'impiego della testa femorale in ceramica ha superato l'uso della testa femorale in metallo tra il 2015 (55% impianti femorali in metallo versus 44% impianti femorali in ceramica) e il 2016 (45% impianti femorali in metallo versus 54% impianti femorali in ceramica). L'AJRR ha riportato tassi paragonabili nel 2015 e nel 2016. Gli impianti con elevata sopravvivenza hanno avuto un minor scostamento della curva di sopravvivenza rispetto agli impianti richiamati. In questo studio con più di 10.000 anni di follow-up delle protesi, quattro dei 5 gusci acetabolari e steli ad alta sopravvivenza (gusci DePuy Pinnacle e S&N R3, e steli DePuy Summit) sono riconosciuti nell'AOANJRR come "superiori" quando accoppiati con altri impianti, ma l'involucro Zimmer Continuum è stato identificato nell'AOANJRR come avente un tasso di revisione più alto del previsto. Gli Autori hanno inoltre evidenziato che non è necessariamente prevedibile tramite l'analisi dei dati del registro che i risultati di sopravvivenza siano coerenti tra registri di altre strutture cliniche, date le differenze nei modelli di pratica clinica, nelle caratteristiche demografiche dei pazienti e nel design dell'impianto.

In conclusione, questo studio evidenzia che i dati raccolti durante gli interventi di THA e archiviati nel VHA EHR nel corso di 18 anni, sono sufficienti per fornire informazioni clinicamente significative sulle tendenze nell'uso delle protesi e per identificare impianti scadenti che sono stati successivamente sottoposti a richiamo. L'approccio automatizzato impiegato è risultato da un lato di basso costo e senza alcun onere di segnalazione, e dall'altro utile per i programmi interni di assicurazione di qualità e, su scala più ampia, per la sorveglianza post-marketing delle prestazioni delle protesi.

Parole chiave: registro elettronico, artroplastica totale dell'anca, monitor, sorveglianza post-marketing

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico: Giori NJ et al. Assessment of extractability and accuracy of electronic health record data for joint implant registries. JAMA Network Open. 2021;4(3):e211728. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1728

Incrementare l'impiego di test antigenici rapidi per COVID-19: vantaggi e limiti*A cura della Dott.ssa Cristina Luceri*

Da ormai un anno dall'inizio della pandemia da COVID-19 solo pochi Paesi sono stati in grado di incrementare la capacità di effettuare test e raccogliere sufficienti dati di popolazione utili per guidare decisioni di salute pubblica (come ad esempio riaprire scuole, teatri, ristoranti etc.). Dalla pubblicazione della sequenza di SARS-CoV-2 lo scorso gennaio 2020, sono stati rapidamente sviluppati test molecolari per diagnosticare il COVID-19. Questi test, basati sull'amplificazione dell'RNA virale, sono altamente sensibili e specifici ma richiedono un laboratorio dedicato e personale qualificato. I risultati sono generalmente disponibili in meno di 2 ore ma diversi Paesi riportano ritardi fino a 7 giorni con conseguente aumento del rischio di trasmissione del virus. Per quanto esistano nuove piattaforme portatili che consentono di eseguire test al di fuori di un laboratorio, fornendo una rapida risposta, la loro diffusione è ancora ridotta. Un altro limite dei test molecolari è la competizione globale per i reagenti che ha notevolmente rallentato l'effettiva capacità di eseguirli. Sono esami molecolari che non si prestano ad indagini su larga scala ed è stato per questo suggerito di eseguirli su campioni aggregati ma il rischio di questa procedura è che si generino falsi negativi per diluizione di campioni positivi. Inoltre, il successivo test sui singoli campioni di un insieme di campioni risultato positivo, può comunque generare ritardi nella restituzione dei risultati. Alla fine del 2020, sei test rapidi antigenici (antigen-detection rapid diagnostic test, Ag-RDT) per la rilevazione di SARS-CoV-2 hanno ricevuto l'autorizzazione all'uso in condizioni di emergenza sanitaria dalla FDA mentre tre Ag-RDT sono stati autorizzati dall'OMS.

Gli Ag-RDT sono test rapidi che rilevano la presenza di proteine virali SARS-CoV-2 nell'arco di pochi minuti ma non sono così sensibili come i test molecolari. Scopo del presente studio è stato quello di delineare i vantaggi e i limiti di questi Ag-RDT in diverse popolazioni con differente rischio di acquisire e trasmettere COVID-19 per un approccio consapevole di salute pubblica.

La sensibilità e la specificità sono caratteristiche intrinseche di un test, non cambiano quando si utilizza il test in popolazioni diverse, ed indicano la sua capacità di misurare con precisione la presenza o assenza di malattia. L'utilità di un test per una particolare popolazione è definito dal valore predittivo positivo (PPV) e dal valore predittivo negativo (NPV). Il PPV definisce la probabilità che un soggetto positivo al test sia veramente malato mentre l'NPV definisce che un individuo negativo al test sia realmente non malato. Entrambe queste misure dipendono dalla prevalenza della malattia in una popolazione e possono quindi variare con l'andamento dell'epidemia sul territorio nel tempo. La specificità di Ag-RDT scende in caso di bassa prevalenza d'infezione, determinando un ridotto PPV con incremento di falsi positivi. Con alta prevalenza d'infezione, aumenta anche il PPV di un test e il numero di risultati falsi positivi diminuisce. Al contrario, la sensibilità peggiora con alta prevalenza d'infezione ed il ridotto valore di NPV determina un numero maggiore di falsi negativi. Pertanto, un test dovrebbe essere sufficientemente specifico così da ridurre al minimo la proporzione di casi erroneamente diagnosticati come positivi in contesti a bassa prevalenza e abbastanza sensibile da evitare di perdere casi positivi all'aumentare della prevalenza di COVID-19. L'OMS raccomanda l'uso di Ag-RDT con sensibilità di almeno l'80% e una specificità del 97% e riconosce che, nonostante la loro minor sensibilità rispetto ai test molecolari, consentano un rilevamento rapido ed economico di SARS-CoV-2 in soggetti con elevate cariche virali e quindi ad alto rischio di trasmettere l'infezione. L'accuratezza di un test, la sua accessibilità e rapidità nel fornire i risultati sono cruciali per consentire che i malati ricevano le cure appropriate e si applichino misure di salute pubblica come l'isolamento e il tracciamento dei contatti. Il periodo infettivo dei pazienti COVID-19 è di 8 giorni dall'insorgenza dei sintomi e questo corrisponde al periodo di rivelabilità degli antigeni. I produttori di Ag-RDT raccomandano infatti il loro uso entro 5-7 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Al contrario, un paziente COVID-19 può rimanere RNA-positivo per settimane dalla comparsa dei sintomi, oltre al periodo realmente infettivo, ritardando l'allentamento delle restrizioni e il ritorno alle sue attività. I pazienti sintomatici hanno la più alta probabilità di risultare positivi: se si stima che la probabilità di positività sia del 25-50%, utilizzando un Ag-RDT con prestazioni minime (80% di sensibilità e 97% di

specificità) entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi, si ottiene un PPV del 90-96%. Tuttavia, poiché la prevalenza supera il 36%, il valore di NPV diminuisce a meno del 90%, generando un numero inaccettabile di falsi negativi. Questo implica che pazienti sintomatici che risultano negativi ad un Ag-RDT dovrebbero essere successivamente sottoposti a un tampone molecolare. Questo vale anche nel caso di pazienti sintomatici testati dopo 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi, quando la carica virale risulta irrilevabile con un Ag-RDT. Due settimane dopo la comparsa dei sintomi cominciano ad essere misurabili anche anticorpi anti-Sars-CoV-2, quindi in questi casi oltre alla combinazione di test molecolari e anticorpali è possibile anche adottare un test anticorpale. Soggetti asintomatici che si trovano in contesti ad alto rischio (operatori sanitari, personale di case di riposo e soggetti a contatto di casi confermati, soprattutto familiari) hanno una alta probabilità di risultare positivi e trasmettere la malattia. In questi casi, l'uso di Ag-RDT permette di identificare i positivi ed isolarli, così da fermare la trasmissione della malattia. Se la probabilità di risultare positivo in questo gruppo fosse del 5-10%, un test con specificità minima del 97%, avrebbe un PPV del 63-83% con conseguente alto numero di falsi positivi. In questo tipo di popolazione è quindi necessario utilizzare un test con specificità superiore in modo da arrivare a valori accettabili (>90%) di PPV. La strategia di mitigazione in questi casi consiste in adottare Ag-RDT per uno screening iniziale e poi confermare i casi positivi con test molecolare o altro Ag-RDT con maggiore specificità. Infine, nel caso di asintomatici in contesti a basso rischio, la probabilità di risultare positivo è bassa (1-2,5%) e un Ag-RDT con sensibilità dell'80% e specificità del 97% è sufficiente per ottenere un NPV del 99-100% cioè bassissima probabilità di falsi negativi. Tuttavia, in caso di positività, un PPV del 21-41% indica un'elevata probabilità di falsi positivi, e suggerisce una successiva conferma con Ag-RDT più specifico o test molecolare. In generale, l'adozione di un approccio in due fasi consente un enorme risparmio nel numero di test molecolari, che risultano essere utili per successiva conferma di positività.

Un'attenta valutazione di PPV e NPV, stimati in base alle prestazioni dei test e alla prevalenza di infezioni in una data popolazione, sono fondamentali per misurare il rischio in caso di aumento di falsi positivi e falsi negativi. Gli Ag-RDT, se usati in modo appropriato, sono utili strumenti per garantire la gestione dei pazienti e l'implementazione rapida di misure di salute pubblica.

Parole chiave: test antigenico, COVID-19, specificità, sensibilità.

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico: Peeling RW et al. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infect Dis.* 2021 Feb 23:S1473-3099(21)00048-7. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00048-7.

Medicazioni adesive in schiuma multistrato di silicone nella terapia profilattica adiuvante per la prevenzione di ulcere da pressione acquisite in ospedale: studio clinico pragmatico multicentrico randomizzato a gruppi paralleli in aperto su dispositivo medico

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere

Le ulcere o lesioni da pressione (UP) sono lesioni localizzate sulla pelle e/o sul tessuto sottostante (di solito in corrispondenza di prominenza ossea), come risultato della pressione in combinazione o meno con forze esterne di taglio o frizione, e determinano alti costi socioeconomici per il sistema sociosanitario, soprattutto in caso di UP acquisite in ospedale. Due studi clinici hanno evidenziato che la maggior parte delle UP di categoria 2-4 si verificano nell'area sacrale (45,0-51,7%), a livello di talloni (26,7-40,7%) o nell'area del grande trocantere (1,8-2,6%). Le linee guida internazionali consigliano di ridurre sia la quantità che la durata della pressione e frizione, con strategie volte a svolgere regolare e completa valutazione del rischio, riposizionamento del paziente, cura della cute, gestione dell'incontinenza, terapia nutrizionale e redistribuzione della pressione sulle superfici corporee.

In parallelo, è aumentato l'interesse a livello internazionale per l'applicazione di medicazioni innovative in grado di ridurre la pressione meccanica su pelle e tessuti sottostanti, ma soprattutto di fungere da bioinduttori consentendo uno scambio costante di sostanze terapeutiche con il letto della ferita. L'efficacia clinica di tali dispositivi è stata riassunta in cinque revisioni sistematiche di recente pubblicazione, basate su sei studi randomizzati controllati che hanno reclutato un totale di 1985 pazienti. Le medicazioni in schiuma di silicone, in base alle loro caratteristiche, sono in grado di ridistribuire la pressione su un'area più estesa, di mitigare le forze esterne di taglio e frizione sulla cute con la presenza di più strati, e di contribuire al mantenimento del microclima per il normale funzionamento della cute tramite la struttura di schiuma multistrato o a film permeabile. Queste medicazioni adesive a base di silicone che, rispetto agli adesivi tradizionali, aderiscono più velocemente alla superficie disomogenea dello strato cutaneo, e sono facilmente rimovibili o riposizionabili, così da consentire l'ispezione della cute senza dover sostituire la medicazione stessa.

Scopo del presente studio è stato determinare se la medicazione multistrato in schiuma in silicone adesivo impiegata in combinazione con la cura standard (SOC) determina una riduzione dell'incidenza di ulcere da pressione di categoria 2 o maggiore.

Il presente studio pragmatico, multicentrico, randomizzato e in aperto è stato svolto in otto ospedali (tre universitari e cinque di comunità) in Belgio, includendo pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva (ICU) e non intensiva. Sono stati randomizzati 1633 pazienti a rischio suddivisi nei gruppi sperimentali 1 (dispositivo medico Allevyn® + SOC; n=542) e 2 (dispositivo medico Mepilex® + SOC; n=545) e nel gruppo controllo (trattato con solo SOC; n=546). I soggetti inclusi nello studio dovevano presentare le seguenti caratteristiche: (i) età > 18 anni; (ii) capacità di fornire consenso informato scritto; (iii) a rischio di sviluppo di UP in base alla classificazione di Braden (punteggio <17); (iv) ricovero in ospedale nelle ultime 48 ore; (v) assenza di UP di categoria 2 o superiore in zona sacrale; (vi) assenza di dermatite associata a incontinenza o altra condizione cutanea da risultare controindicata per l'esecuzione dello studio. Come endpoint primario è stata scelta l'incidenza di una nuova UP di categoria 2 o superiore.

Per lo svolgimento dello studio sono stati formati un totale di 1192 infermieri in 74 reparti ospedalieri durante 124 sessioni di lezioni pratiche. Le medicazioni sono state mantenute sui siti cutanei trattabili e utilizzate secondo le istruzioni del produttore. La pelle sottostante è stata ispezionata quotidianamente sollevando senza sostituire la medicazione. Se il paziente ha sviluppato una UP di categoria 2 o superiore, o dermatite associata a incontinenza, l'applicazione del dispositivo in studio è stato interrotto.

Tra febbraio e dicembre 2018 sono stati arruolati 1680 pazienti e fra questi sono stati considerati eleggibili e randomizzati 1633 soggetti così da assegnarli al gruppo sperimentale 1 (n=542; 33,2%), al gruppo sperimentale 2 (n=545; 33,4%) e al gruppo SOC (n=546; 33,4%). Fra i pazienti arruolati, approssimativamente il 61% aveva più di 80 anni (età media=79,6 anni, DS=12,2, range 28,3-103,7) di cui la maggior parte di sesso femminile (57,6%). I pazienti sottopeso (BMI<18,5) rappresentavano l'8,3% del campione (n=136), mentre il 29,7% e il 16,5% erano, rispettivamente, in sovrappeso (BMI 25,0-30,0) o obesi (BMI>30). Nell'analisi intent-to-treat (n=1605), UP di categoria ≥ 2 si sono verificate nel 4% dei pazienti nel gruppo di trattamento e nel 6,3% dei soggetti nel gruppo di controllo (rischio relativo (RR)=0,64, IC95%=0,41-0,99, P=0,04). Le UP sacrali sono state osservate nel 28% dei pazienti del gruppo di trattamento e nel 48% dei soggetti del gruppo di controllo (RR=0,59, IC95%=0,35-0,98, P=0,04). Le UP nel tallone si sono verificate, nell'1,4% dei pazienti del gruppo di trattamento e nel 19% dei soggetti del gruppo di controllo (RR=0,76, IC95%=0,34-1,68, P=0,49). Solo un paziente nel gruppo sperimentale 1 ha sviluppato una UP sul trocantere. In generale, l'analisi dei dati non ha evidenziato differenze significative di efficacia tra i gruppi sperimentali 1 e 2 dove sono state impiegate due medicazioni di marca diversa. È stato inoltre dimostrato che l'incidenza delle UP tende ad aumentare con l'età ed è risultata maggiore nel sesso femminile. Sono state riscontrate anche lesioni cutanee meccaniche meno gravi, formazione di UP di categoria bassa e di vesciche ai bordi o sotto la medicazione, probabilmente determinate per incapacità di queste di rimanere in sede, causando lesioni da tensione sulla cute. Va inoltre evidenziato che non esistono SOC validati per questa classe di

prodotti nonostante il loro utilizzo diffuso e crescente. Pertanto, la European Pressure Ulcer Advisory Panel e il National Pressure Injury Advisory Panel ha istituito una task force internazionale per lo sviluppo e identificazione di protocolli di SOC che non si basino solo sull'applicazione di medicazioni adesive per la prevenzione di UP ma sulla messa a punto di un monitoraggio vigile del processo riparativo cutaneo.

In conclusione, questo studio clinico pragmatico di grandi dimensioni ha determinato per le medicazioni adesive in schiuma multistrato di silicone nella terapia profilattica adiuvante, per la prevenzione di UP acquisite in ospedale di categorie 2 o superiore, valori di efficacia paragonabili a quelli evidenziati da precedenti studi monocentrici più piccoli. Inoltre, ha dimostrato che queste medicazioni riducono l'incidenza di piaghe da decubito sia in terapia intensiva che in altri reparti di medicina generale.

Parole chiave: ulcere da pressione, medicazione adesiva, piaghe da decubito.

Conflitto d'interesse: nessuno.

Riferimento bibliografico: Beeckman, D. et al., Silicone adhesive multilayer foam dressings as adjuvant prophylactic therapy to prevent hospital-acquired pressure ulcers: a pragmatic noncommercial multicentre randomized open-label parallel-group medical device trial. *Br J Dermatol.* 2020; online ahead of print. doi: 10.1111/bjd.19689.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott. Emiliano Cappello (Università di Pisa) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (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. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e 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.