



**Newsletter numero 298 del 16.05.2021**

---

**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

- Impatto ed efficacia della campagna vaccinale con il vaccino anti Covid-19 mRNA BNT162b2 contro le infezioni da SARS-CoV-2 e malattia Covid-19, ospedalizzazioni e decessi: studio osservazionale
  
- Ruolo degli Inibitori dei Checkpoint Immunitari nel cancro cervicale: dai dati preclinici a quelli clinici
  
- Produzione di anticorpi antiPF4 dopo la vaccinazione con ChAdOx1 nCoV-19
  
- Protezione della funzione endoteliale con i polifenoli delle uve di Aglianico

**Impatto ed efficacia della campagna vaccinale con il vaccino anti Covid-19 mRNA BNT162b2 contro le infezioni da SARS-CoV-2 e malattia Covid-19, ospedalizzazioni e decessi: studio osservazionale***A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Il vaccino contro il Covid-19 Pfizer-BioNTech mRNA BNT162b2, è stato autorizzato per uso d'emergenza dall'Organizzazione Mondiale della Sanità a dicembre del 2020. Da questa data, il Ministro della Salute Israeliano ha dato il via alla campagna vaccinale nazionale somministrando, come da schedula vaccinale, due dosi del vaccino BNT162b2 a 6,5 milioni di persone di età  $\geq 16$  anni, pari al 71% dell'intera popolazione. Lo scorso mese di aprile 2021, il 61% della popolazione Israeliana ha ricevuto almeno la prima dose del vaccino anti Covid-19, una proporzione ben più elevata rispetto a qualsiasi altro paese nel mondo. Ad oggi sono stati pubblicati alcuni dati relativi all'efficacia di una singola dose del vaccino e provenienti da alcuni paesi quali la Danimarca, Israele, Regno Unito e America; tuttavia, dati di efficacia della somministrazione delle due dosi del vaccino BNT162b2 sono stati descritti solo per una popolazione ristretta di soggetti Israeliani.

Obiettivo del presente studio è fornire delle evidenze relative all'efficacia del vaccino BNT162b2 somministrato secondo schedula vaccinale su un'ampia popolazione e valutarne l'impatto in termini di salute pubblica.

Il presente studio osservazionale ha analizzato i dati della sorveglianza nazionale a partire da gennaio fino al mese di aprile 2021 al fine di valutare l'efficacia del vaccino su diversi esiti dell'infezione da Sars-Cov-2 sulla popolazione Israeliana di età maggiore di 16 anni. L'inizio dello studio è stato fissato al 14esimo giorno dalla somministrazione della seconda dose. Il sistema sanitario israeliano si basa sulla National Health Insurance che impone a tutti i cittadini residenti nel paese di aderire a una delle quattro organizzazioni ufficiali di assicurazione sanitaria, gestite come organizzazioni senza scopo di lucro: Clalit (a cui aderisce il 54% della popolazione), Maccabi (26%), Meuhedet (12%) e Leumit (8%). Tutti i cittadini israeliani residenti sono identificati da un numero univoco attraverso cui sono registrati nel database sanitario nazionale. A partire dal mese di dicembre la campagna vaccinale ha coinvolto prima le persone di età maggiore di 65 anni, gli operatori sanitari e i soggetti residenti presso strutture assistenziali. Successivamente, la campagna vaccinale si è estesa anche a popolazioni più giovani. A febbraio 2021, a causa di un insufficiente approvvigionamento di dosi di vaccino, è stato disposto che la campagna vaccinale non dovesse includere i soggetti con una pregressa diagnosi di infezione da Sars-Cov-2 laboratoristicamente confermata, salvo che questi non fossero residenti presso strutture di ricovero. Nonostante ciò, un numero non meglio definito di soggetti con precedente infezione hanno ricevuto il vaccino e i dettagli relativi alla immunizzazione sono stati registrati nel database nazionale elettronico. La sorveglianza sulla pandemia da Covid-19 e quella relativa alla progressione della campagna vaccinale fanno parte della risposta pandemica nazionale; i dati sono stati analizzati in maniera aggregata. In Israele il test per la verifica dell'infezione da Sars-Cov-2 è gratuito ed è obbligatorio per i soggetti che rientrano da un viaggio all'estero, per coloro che hanno avuto contatti con persone positive al virus o in caso di sintomatologia compatibile con la malattia Covid-19. Quando si richiede di effettuare il test, i soggetti forniscono il proprio numero identificativo e vengo quindi sottoposti a tampone naso-faringeo. I campioni vengo processati presso uno dei 48 laboratori. La variante VOC 202012/01, lineage B.1.1.7 che presenta una maggiore trasmissibilità fu dapprima identificata nel Regno Unito e, successivamente nel mese di dicembre 2020 anche in Israele; pertanto, la prevalenza di tale variante è stata valutata attraverso il test TaqPath COVID-19 (Thermo Fisher Scientific, Pleasanton, CA, USA), che riesce a identificare il gene-S alle posizioni 21765-21770, corrispondenti ai residui 69-70 della proteina spike nella variante VOC 202012/01. Inoltre, per tutti i soggetti con infezione confermata da Sars-Cov-2 è stata condotta un'analisi epidemiologica specifica sui sintomi del Covid-19 e sulle ospedalizzazioni ad esso associate. A tal proposito le ospedalizzazioni sono state classificate come gravi se il paziente presentava una frequenza respiratoria a riposo  $> 30$  atti respiratori, saturazione dell'ossigeno  $< 94\%$  oppure rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$  o critiche in caso di ventilazione meccanica, shock, insufficienza cardiaca, epatica o renale. La reale efficacia del vaccino è stata valutata in considerazione dei seguenti esiti: infezione da Sars-Cov-2 (sintomatica e

asintomatica), casi Covid-19 sintomatici, casi Covid-19 correlati a ospedalizzazione, grave o critica (incluso il decesso). L'infezione asintomatica è stata definita come un soggetto con positività confermata al virus Sars-Cov-2, ma senza sintomi quali febbre o segni/sintomi respiratori né successivamente ospedalizzato o deceduto per Covid-19. I soggetti in studio sono stati definiti non-vaccinati nel caso in cui non avessero al momento ricevuto le due dosi del vaccino BNT162b2; vaccinati, invece, sono state considerate le persone che avevano ricevuto la II dose del vaccino da almeno 7 giorni. Il tasso di incidenza è stato calcolato per le due categorie appena definite escludendo solo i soggetti con pregressa infezione da Sars-Cov-2 confermata. I dati sono stati stratificati per gruppo di età (16-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-84, e ≥85), sesso, numero della settimana da calendario. Nell'analisi primaria, i casi sono stati categorizzati come vaccinati se l'infezione da Sars-Cov-2 fosse insorta dopo 7 giorni dalla II dose di vaccino, escludendo quindi sia i soggetti vaccinati con una sola dose sia quelli che avessero contratto l'infezione prima del VII giorno dal completamento della schedula vaccinale. I giorni/persona per il gruppo dei vaccinati sono stati determinati ogni giorno moltiplicando la proporzione di persone che erano state completamente vaccinate con due dosi di BNT162b2 dalla popolazione censita per ogni fascia di età. I giorni/persona per il gruppo dei non vaccinati sono stati determinati ogni giorno sottraendo il numero di giorni-persona del gruppo vaccinati dal totale della popolazione censita per ogni fascia di età. Da tale analisi sono stati esclusi i soggetti con precedente infezione da Sars-Cov-2. Per l'analisi dei rapporti del tasso di incidenza (IRR) al 95% di intervallo di confidenza per ogni esito corretto per gruppo di età, sesso e settimana è stato utilizzato un modello di regressione binomiale negativa. L'efficacia del vaccino è stata calcolata applicando la seguente formula  $(1 - IRR) \times 100$ . Nelle analisi di sensibilità, le stime di efficacia del vaccino sono state calcolate con la stessa metodica sia per i soggetti che avevano ricevuto entrambi le dosi del vaccino e per i quali fossero già trascorsi 14 giorni dalla II sia per coloro che erano stati immunizzati con una sola dose (dopo 14-21 giorni). La campagna vaccinale è iniziata ufficialmente il 20 dicembre 2020. Durante il periodo in studio, ovvero dal 24 gennaio al 3 aprile 2021, sono stati registrati 232.268 casi positivi per Sars-Cov-2 di cui il 92,2% è stato intervistato e 186.109 (87,1%) hanno risposto alle domande relative alla presenza o assenza di sintomi. Dei casi positivi, il 66,6% era rappresentato da soggetti di età superiore ai 16 anni. Nel periodo in studio sono state registrate 7694 ospedalizzazioni per Covid-19 di cui 4481 gravi o critiche e 1113 decessi. Dall'analisi dei tamponi con il test TaqPath COVID-19 è emerso che la prevalenza della variante B.1.1.7 era del 94,5%. Ad aprile del 2021 sono state somministrate più di 10 milioni di dosi del vaccino BNT162b2 (al tempo unico disponibile in Israele) a più di 5.2 milioni di persone. In generale hanno ricevuto entrambi le dosi del vaccino 4.714.932 (72,1%) su 6.538.911 soggetti di età pari o maggiore di 16 anni e 1.015.620 (90,0%) of 1.127.965 soggetti di età uguale o maggiore di 65 anni. Il tempo di follow-up mediano per i soggetti completamente vaccinati (ovvero che hanno ricevuto entrambe le dosi) è risultato di 48 giorni (range interquartile 30-60). Dei 154.648 casi di infezione da SARS-CoV-2 di età maggiore o uguale a 16 anni, il 71,0% non aveva ricevuto la vaccinazione, mentre 6266 (4,1%) erano stati immunizzati con entrambe le dosi del vaccino. Su 54.677 soggetti di età ≥ 16 anni con Covid-19 sintomatica, 39.065 (71,4%) non erano vaccinati e 1692 (3,1%) avevano invece ricevuto le due dosi del vaccino anti covid-19 BNT162b2. Inoltre, dei 7.694 casi di Covid-19 ospedalizzati, il 71,8% non era vaccinato contro il 7,7% che invece aveva ricevuto la doppia dose del vaccino. Relativamente alle ospedalizzazioni gravi e critiche ben il 71,4% (N = 3201) non era vaccinato contro l'8,1% che invece aveva ricevuto entrambe le dosi. Focalizzando invece sui decessi per Covid-19 (totale 1113 soggetti), anche in questo caso la maggior parte, ovvero il 64,2% non era stato immunizzato; 138 sono risultati invece i decessi per Covid-19 in soggetti completamente vaccinati. Il tasso di incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 nei soggetti di età ≥ 16 anni è risultato pari a 91,5 per 100.000 giorni/persona nel gruppo dei non-vaccinati e del 3,1 per 100.000 giorni/persona nei soggetti vaccinati, con una stima della reale efficacia del vaccino contro il Sars-Cov-2 del 95,3% (IC 95% 94,9-95,7%). L'efficacia del vaccino contro l'infezione asintomatica da Sars-Cov-2 è risultata pari a 91,5% (90,7-92,2%), contro il Covid-19 sintomatico 97,0% (96,7-97,2%), 97,2% (96,8-97,5%) contro l'ospedalizzazione per COVID-19, 97,5% (97,1-97,8%) contro le ospedalizzazioni gravi e critiche e 96,7% (96,0-97,3%) contro il decesso per Covid-19. Considerando gli esiti presi in considerazione, l'efficacia de vaccino è risultata più elevata del 96% nei soggetti di età ≥ 75 e ≥ 85 anni. Inoltre, l'efficacia del vaccino è risultata più elevata dopo 14 dalla seconda dose, rispetto a 14-21

giorni dalla somministrazione di un'unica dose. L'efficacia del vaccino rispetto all'evento morte è risultata del 98,1% dopo 14 giorni dalla II dose e del 77% dopo 14-21 giorni dalla I. In generale con l'avanzare della campagna vaccinale, i casi incidenti di infezione da Sars-Cov-2 si sono ridotti visibilmente in tutti i gruppi di età. Da notare che la riduzione dell'incidenza dell'infezione è risultata più marcata nelle fasce di età più avanzate che peraltro si caratterizzavano di una maggiore copertura vaccinale. Anche in termini di ospedalizzazioni e decessi per Covid-19 si è poi osservata una riduzione marcata all'avanzare della campagna vaccinale.

I risultati del presente studio condotto sulla popolazione israeliana in cui la variante variante VOC 202012/01, lineage B.1.1.7 è risultata dominante suggeriscono che due dosi del vaccino BNT162b2 sono efficaci, anche nella popolazione adulta, contro l'infezione da Sars-Cov-2 e contro le ospedalizzazioni e decessi da Covid-19. Inoltre, il marcato calo a livello nazionale dell'incidenza delle infezioni da SARS-CoV-2 e degli esiti del COVID-19 è stato proporzionale all'aumento della copertura vaccinale; peraltro, la riduzione delle infezioni si è mantenuta anche dopo la fase di lockdown nazionale. Questi risultati suggeriscono che una più elevata copertura vaccinale sarebbe in grado di arginare in modo significativo la pandemia da SARS-CoV-2.

**Riferimento bibliografico:** Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, Brooks N, Smaja M, Mircus G, Pan K, Southern J, Swerdlow DL, Jodar L, Levy Y, Alroy-Preis S. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021 May 5:S0140-6736(21)00947-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8. Epub ahead of print. PMID: 33964222; PMCID: PMC8099315.

**Conflitto di interesse:** nessun conflitto di interesse

**Parole chiave:** Sars-Cov-2, Campagna vaccinale, BNT162b2, reale efficacia.

### **Ruolo degli Inibitori dei Checkpoint Immunitari nel cancro cervicale: dai dati preclinici a quelli clinici**

*A cura della Dott.ssa Federica Fraenza*

Il cancro delle cervice uterina (CC) è il quarto tumore più frequente nelle donne, responsabile di circa 342.000 morti all'anno e causato molto spesso dall'infezione da papillomavirus umano (HPV). Sebbene nella pratica clinica sia stato introdotto un vaccino specifico, insieme all'esecuzione di programmi di screening specifici, la prognosi di questo tumore rimane infausta, in particolare per la malattia in stadio avanzato e recidivante.

Il cancro cervicale in fase IA1 può essere gestito mediante conizzazione o isterectomia, mentre negli stadi IA2, IB e IIA, il trattamento standard è rappresentato dall'isterectomia radicale con linfadenectomia, mentre per le pazienti con CC localmente avanzato, la chemioradioterapia a base di cisplatino (CRT) ha rappresentato lo standard di cura per quasi 2 decenni, mostrando un tasso di risposta dal 13% al 36%. Tuttavia, in caso di progressione della malattia, le opzioni di trattamento disponibili sono limitate e non è stato definito alcun regime chemioterapico standard di seconda linea.

Considerando che il rischio di recidiva è del 10-20% per gli stadi iniziali e del 50-70% per le pazienti con malattia localmente avanzata, si rendono necessarie nuove modalità di trattamento per migliorare la prognosi nelle donne con diagnosi di CC. In questo scenario, gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) possono svolgere un ruolo chiave nel trattamento di tali neoplasie.

L'immunoterapia mira a stimolare il sistema immunitario con due diversi meccanismi. Il primo (immunoterapia attiva) prevede la somministrazione di vaccini antitumorali che stimolano il sistema immunitario dell'ospite contro le cellule maligne, mentre il secondo (immunoterapia

passiva) prevede l'utilizzo di composti immunitari esogeni, come gli ICI o la terapia cellulare adottiva T (ACT), che potenziano la risposta immunitaria contro le cellule tumorali. Le molecole CTLA4 e PD-1, che agiscono regolando negativamente l'attività dei linfociti T, sono i bersagli più comuni degli ICI. Pertanto, la loro inibizione favorisce una riattivazione dei linfociti T con conseguente effetto antitumorale.

Ipilimumab, un anticorpo monoclonale umano anti-CTLA4, è stato il primo ICI approvato nel 2011 dalla Food and Drug Administration (FDA) per la terapia di prima e seconda linea del melanoma. Da allora, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha approvato diversi inibitori di PD-1/PD-L1 e CTLA4 per il trattamento di diversi tumori solidi. Studi recenti mostrano che gli inibitori di ipilimumab o di PD-1/PD-L1 sono associati a tassi di sopravvivenza a lungo termine compresi tra 10-30% (se in monoterapia) e il 50-60% (se in associazione).

La tossicità correlata alla somministrazione degli ICI è di tipo autoimmune, causata da un'eccessiva risposta immunitaria effettrice contro i tessuti dell'ospite e si manifesta con un'incidenza compresa tra il 15 e il 90%. La tossicità cutanea è quella più frequentemente descritta nei pazienti trattati sia con gli anti-CTLA-4 che con gli anti-PD-1/PD-L1. Inoltre, gli inibitori del CTLA4 sono tipicamente associati a tossicità gastrointestinale e neurologica, mentre gli inibitori del PD-1 a ipotiroidismo, epatotossicità e polmonite. La maggior parte di tali eventi avversi è facilmente gestibile, ma fino al 55% dei casi vengono segnalati eventi avversi gravi di grado 3-4, in particolare quando vengono utilizzate combinazioni di ICI.

Quasi tutti i casi di CC sono causati dall'infezione da HPV, con l'integrazione del suo genoma, che codifica per sette proteine iniziali (E1, E2, E4, E5, E6, E7 ed E8) e due strutturali (L1 e L2), nel genoma delle cellule dell'ospite. La perdita del gene virale E2, infatti, porta ad una up-regolazione delle oncoproteine E6 ed E7, le quali si complessano con p53 e con la proteina del retinoblastoma (pRb), provocando un'alterazione del ciclo cellulare, instabilità genomica e neoplasia. Nella prima fase, le cellule HPV-positive inibiscono l'infiammazione acuta e il riconoscimento immunitario. Successivamente, le cellule neoplastiche promuovono l'infiammazione cronica e interagiscono con il microambiente tumorale favorendo la cancerogenesi. La relazione tra infezione da HPV e infiammazione è ben nota e un recente studio dimostra che potrebbe essere responsabile dell'induzione dell'espressione di PD-L1, il quale è considerato un biomarcatore predittivo della risposta all'immunoterapia. Inoltre, come conseguenza dell'origine virale, il CC è associato a uno specifico profilo immunologico e in circa il 20% dei casi ad un elevato carico mutazionale del tumore (TMB), mentre nell'8% dei casi ad una instabilità dei microsatelliti (MSI). Tutte queste caratteristiche (stato infiammatorio del tumore, espressione di PD-L1, TMB alto e MSI) supportano il rationale per l'utilizzo dell'immunoterapia nel trattamento di questo tumore. Tuttavia, sono disponibili dati limitati sull'uso degli ICI nei pazienti con CC e molti studi sulla valutazione di questi agenti, sia in monoterapia che in associazione, sono attualmente in corso.

Ad oggi, sono stati pubblicati quattro trials clinici di fase iniziale che valutano gli anti-PD-1 pembrolizumab e nivolumab.

Pembrolizumab è stato testato nello studio di fase Ib Keynote-028 e nello studio di fase II Keynote-158. Il primo ha arruolato solo pazienti PD-L1 positivi (in totale 24 pazienti CC), mentre nel secondo studio l'83,7% dei pazienti CC erano PD-L1 positivi. Nello studio Keynote-028, i pazienti hanno ricevuto pembrolizumab alla dose di 10 mg/kg ogni 2 settimane per un massimo di 24 mesi, mentre nello studio Keynote-158, i pazienti arruolati hanno ricevuto una dose fissa di pembrolizumab di 200 mg ogni 3 settimane, per un massimo di 2 anni. In entrambi i casi, l'endpoint primario era il tasso di risposta globale (ORR) e raggiungeva rispettivamente il 17% e il 12,2%. Nello studio di fase II, sono state riportate tre risposte complete e nove risposte parziali, tutte in tumori PD-L1-positivi. Eventi avversi sono stati osservati nel 75% e nel 65,3% dei pazienti negli studi di fase I e II, rispettivamente, ma eventi avversi di grado  $\geq 3$  correlati al trattamento (neutropenia, eruzione cutanea, colite, sindrome di Guillain-Barré e proteinuria) sono stati riportati nel 21% dei pazienti dello del Keynote-028 e nel 12,2% dei pazienti Keynote-158. In entrambi gli studi non sono stati segnalati decessi. Sulla base dello studio di fase II, il 12 giugno 2018, la FDA ha approvato pembrolizumab per il trattamento del CC recidivante o metastatico PD-L1-positivo con progressione della malattia durante o dopo la chemioterapia.

Nivolumab è stato testato in due trials, lo studio di fase I/II CheckMate 358 e lo studio di fase II NCT02257528/NRG-GY002, con risultati contrastanti. Il primo ha arruolato pazienti con tumori cervicali, vaginali e vulvari HPV-positivi e, in totale, 19 pazienti CC hanno ricevuto

nivolumab in monoterapia alla dose di 240 mg ogni 2 settimane per un tempo inferiore a 2 anni. La maggior parte degli eventi avversi correlati al trattamento erano di grado 1-2 e i più comuni erano reazioni gastrointestinali (21,1%) e cutanee (21,1%). Sono stati segnalati tre eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o 4 (uno gastrointestinale, una polmonite e un danno epatocellulare). Nel secondo studio, i pazienti con CC persistente/ricorrente sono stati trattati con nivolumab alla dose di 3 mg/kg/EV ogni 2 settimane. Ventisei pazienti sono stati arruolati nello studio e circa il 77% era positivo per PD-L1. L'84% pazienti arruolati ha riportato un evento avverso correlato al trattamento, la maggior parte di grado 1-2.

Ipilimumab, anticorpo anti-CTLA-4, è stato valutato in monoterapia in due trials clinici. Il primo era uno studio di fase I/II, in cui 42 pazienti con CC metastatico o ricorrente hanno ricevuto ipilimumab alla dose di 3 mg/kg ogni 3 settimane per quattro cicli nella coorte di sicurezza e 10 mg/kg ogni 3 settimane per quattro cicli, seguiti da quattro cicli di terapia di mantenimento ogni 12 settimane (fase II). Gli eventi avversi manifestatisi erano gestibili e quelli di grado 3 correlati al trattamento includevano diarrea e colite. Ipilimumab è stato ulteriormente studiato nello studio di fase I GOG 9929, dove è stato somministrato, come mantenimento dopo chemioradioterapia, in 34 pazienti con CC linfonodo-positivi a tre diversi dosaggi: 3 mg/kg, 10 mg/kg e 10 mg/kg in una coorte di espansione. Non ci sono stati eventi significativi di tossicità a lungo termine e la sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 1 anno è stata del 74%.

Studi recenti hanno dimostrato che le cellule T CD8+ tumore-specifiche esprimono diversi recettori inibitori (inclusi CTLA-4, PD-1, TIM-3, BTLA e LAG3) e una loro doppia inibizione simultanea agisce sinergicamente per rendere le cellule T più funzionali di una singola inibizione.

In un recente studio, pazienti con CC avanzato/ricorrente sono stati randomizzati per ricevere nivolumab (3 mg/kg/due settimane) e ipilimumab (1 mg/kg/6 settimane) o nivolumab (1 mg/kg) e ipilimumab (3 mg/kg) ogni 3 settimane per quattro dosi, seguite da nivolumab alla dose di 240 mg/2 settimane, per un tempo uguale o inferiore a due anni. I risultati sono stati incoraggianti, soprattutto nei pazienti naive. L'incidenza degli eventi avversi di grado 3-4 correlati al trattamento era compresa tra il 28,9% e il 37%.

Un altro inibitore dei checkpoint immunitari, l'anti-PD-L1 durvalumab, è attualmente in valutazione in uno studio di fase I in combinazione con l'anti-CTLA-4 tremelimumab.

Infine, ulteriori due studi di fase II hanno valutato l'anticorpo anti-PD-1 balstilimab da solo o in associazione con l'anticorpo anti-CTLA-4 zalifrelimab in pazienti con CC ricorrente e avanzato. In entrambi gli studi il trattamento è stato ben tollerato, con il 30% e il 35% dei pazienti che hanno manifestato eventi avversi immuno-correlati di tutti i gradi e l'8% e il 10,5% eventi avversi di grado uguale o superiore a 3.

Considerando i buoni risultati ottenuti nelle prime fasi degli studi, sono attualmente in corso diversi studi che valutano gli ICI nel trattamento del cancro della cervice.

Lo studio CALLA di fase III, randomizzato, multicentrico, internazionale, in doppio cieco, controllato con placebo, sta valutando durvalumab in associazione e in seguito a radioterapia con cisplatino o carboplatino (CRT) rispetto alla sola CRT. Pembrolizumab è invece oggetto di studio in ulteriori 3 trials: nei primi due in associazione a CRT, nel terzo come neoadiuvante.

Infine, poiché recenti evidenze suggeriscono che la chemioterapia è un'opzione chiave nel trattamento primario del CC, ma sfortunatamente, il tasso di risposta alla chemioterapia è di circa l'80%, si rendono necessari nuovi farmaci per potenziare l'effetto chemioterapico, riducendo la necessità di radioterapia adiuvante e preservando la qualità della vita dei pazienti. Tre studi di fase III di prima linea stanno valutando l'associazione tra ICI e chemioterapia. Il primo studio è Keynote-826 (NCT03635567), uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che valuta pembrolizumab in associazione con chemioterapia (CT) per CC persistente, ricorrente o metastatico. Il secondo studio (NCT03556839) sta valutando il ruolo dell'immunoterapia con atezolizumab in associazione con cisplatino-paclitaxel e bevacizumab. Infine, uno studio di fase III (NCT03257267) in pazienti con CC recidivante, resistente al platino o metastatico, sta valutando il ruolo di un altro inibitore del PD-1, cemiplimab. Infine, atezolizumab, da solo o in combinazione con tiragolumab, una nuova immunoterapia contro il cancro progettata per legarsi agli immunorecettori delle cellule T con immunoglobulina e dominio ITIM (TIGIT), è in fase di studio come trattamento di seconda linea del CC. I ricercatori inoltre hanno valutato se nuove strategie di combinazione potrebbero migliorare le opportunità nel trattamento di tali pazienti. In particolare, la combinazione di immunoterapia e agenti antiangiogenici hanno dimostrato che l'inibizione della via del fattore

di crescita endoteliale vascolare (VEGF) induce la risposta immunitaria contro il tumore e migliora l'efficacia dell'inibizione del checkpoint immunitario. Infine, poiché il TGF- $\beta$  sembra essere un mediatore chiave della resistenza al trattamento con gli anti-PD-L1, la sua inibizione in associazione agli inibitori del PD-L1 sembra una strategia promettente.

Nonostante l'introduzione nella pratica clinica di uno specifico vaccino e di programmi di screening, il cancro della cervice uterina resta una delle neoplasie più comuni nelle donne in tutto il mondo, con un alto tasso di mortalità. In tale contesto, gli ICI hanno mostrato risultati promettenti nel trattamento di diverse forme tumorali, con una buona tollerabilità. Studi preliminari hanno mostrato risultati incoraggianti circa l'utilizzo degli ICI nel trattamento del CC, sia in monoterapia che in combinazione, con un buon profilo di sicurezza. Attualmente sono in corso diversi studi che valutano gli ICI nel trattamento del CC, in vari stadi di malattia e in diversi regimi di associazione. Questi definiranno il ruolo di tali farmaci nel trattamento del CC ed eventualmente identificheranno dei biomarcatori predittivi di risposta, in grado di identificare i pazienti che potranno trarre maggiori benefici da tali trattamenti farmacologici.

**Riferimento bibliografico:** Duranti S, Pietragalla A, Daniele G, Nero C, Ciccarone F, Scambia G, Lorusso D. Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cervical Cancer: From Preclinical to Clinical Data. *Cancers* (Basel). 2021 Apr 26;13(9):2089.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano conflitti di interesse.

**Parole chiave:** cancro cervicale, inibitori di checkpoint immunitari, papilloma virus umano.

### **Produzione di anticorpi antiPF4 dopo la vaccinazione con ChAdOx1 nCoV-19**

*A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

La vaccinazione contro la malattia da coronavirus (CORonaVirus Disease 2019 - COVID-19) rappresenta un punto cruciale per il contrasto della pandemia attualmente in corso, la cui causa è l'infezione sintomatica da nuovo coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 -SARS-CoV-2). Grazie alle ingenti risorse investite nella ricerca, è stato possibile sviluppare e introdurre sul commercio entro un anno dall'inizio della pandemia diversi vaccini. La vaccinazione della popolazione a livello globale sta progredendo rapidamente con strategie diverse da regione a regione. Visto la rapidità di diffusione e l'elevato utilizzo del vaccino, il monitoraggio post-marketing e l'identificazione di eventuali segnali di sicurezza rappresentano un punto cruciale per documentare il reale profilo rischio/beneficio nella normale pratica clinica.

In seguito alla immissione in commercio del vaccino ChAdOx1 nCoV-19, prodotto da AstraZeneca, è stato evidenziato un possibile segnale di sicurezza, temporalmente correlabile alla somministrazione del vaccino, relativo allo sviluppo di un'anormale coagulazione rilevante dal punto di vista clinico, come la trombosi venosa cerebrale e la trombocitopenia, che in alcuni casi si sono rivelate fatali. Le varie agenzie regolatorie, compresa l'Agenzia Europea dei Medicinali (European Medicines Agency - EMA), hanno pertanto avviato revisioni approfondite sul rischio tromboembolico venoso da vaccini contro COVID-19, concludendo che non vi è un rischio maggiore di rischio maggiore rispetto alla popolazione generale e sottolineando che il rapporto rischio/beneficio è estremamente favorevole. Sebbene non sia stata confermata un'associazione causale tra vaccinazione e reazione avversa, la trombosi, in particolare la trombosi venosa cerebrale e la trombocitopenia, è stata riconosciuta dalle istituzioni come una possibile rara complicazione associata a vaccino.

Recentemente, sul *The New England Journal of Medicine*, è stato pubblicato uno studio condotto su dati ematologici, al fine di identificare il meccanismo biologico con il quale il vaccino antiCOVID-19 in oggetto potrebbe indurre tali insoliti eventi tromboembolici.

Sono stati pertanto esaminati i dati di 23 pazienti, i cui dati ematologici evidenziavano eventi trombotici (principalmente trombosi venosa cerebrale, trombosi arteriosa, tromboembolia polmonare) e/o trombocitopenia, temporalmente associati alla vaccinazione. In particolare, nei pazienti stata valutata la presenza di anticorpi rivolti contro il fattore piastrinico 4 (antiPF4), in quanto le caratteristiche cliniche e la presenza di trombosi progressiva e trombocitopenia erano simili a quelle osservate nei pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia - HIT). La HIT è una condizione trombotica progressiva che può provocare trombosi dopo 5-14 giorni dall'esposizione all'eparina, con maggiore frequenza nel genere femminile. Esistono rari casi in cui sono stati evidenziati livelli di anticorpi anti-PF4 in assenza di eparina. La diagnosi viene confermata dalla presenza di anticorpi anti-PF4. Gli anticorpi sono stati ricercati tramite saggi di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) confermato tramite test HIT. In alcuni casi è stato eseguito un test HIT funzionale. Inoltre, sono stati misurati i livelli sierici di anticorpi rivolti contro diversi antigeni di SARS-CoV-2, sia per valutare la risposta del paziente al vaccino sia per escludere l'infezione da SARS-CoV2, la quale è stata associata a fenomeni tromboembolici.

I pazienti presentavano un'età media di 46 anni (da 21 a 77), con il 70 % (16) di età inferiore a 50 anni. Il 61% era di genere femminile e tutti in buona salute e senza storia clinica rilevante associabile all'insorgenza di trombosi, fatta eccezione di un paziente con storia di trombosi venosa profonda e una paziente in trattamento con la pillola anticoncezionale per via orale. I pazienti sono stati sottoposti a vaccinazione con ChAdOx1 nCoV-19 dai 6 a 24 giorni prima delle analisi, con un tempo mediano di 12 giorni, successivamente alla quale alcuni di loro hanno sviluppato lievi petecchie e lividi. In alcuni pazienti con trombosi venosa cerebrale è stata osservata emorragia cerebrale secondaria. Dei 23 pazienti, 1 paziente era trombocitopenico e 22 presentavano trombosi, di cui 13 con caratteristiche cliniche compatibili con la trombosi venosa cerebrale, 4 embolia polmonare, 1 presentava trombosi venosa profonda e emorragia surrenale bilaterale, 2 avevano un ictus ischemico che interessava il territorio dell'arteria cerebrale media e 2 avevano una trombosi della vena porta. Altri eventi tromboembolici si sono verificati in pazienti trattati successivamente con eparina o trasfusioni di piastrine. In totale, il 30% dei pazienti (n=7) hanno avuto un esito fatale. La valutazione clinica del decesso era disponibile per un paziente ed ha evidenziato trombosi dei piccoli vasi, in particolare a livello intestinale, polmonare, cerebrale e dei seni venosi, attestanti un'estesa emorragia intracerebrale.

Tutti i pazienti erano negativi al tampone molecolare per SARS-CoV-2. Per 10 pazienti, i test sierologici escludevano il recente contatto con SARS-CoV-2 ed evidenziavano la presenza di anticorpo contro la proteina Spike compatibili con la risposta alla prima dose del vaccino. In 13 pazienti sono stati evidenziati bassi livelli di fibrinogeno e livelli di d-dimero più elevati rispetto a pazienti con tromboembolia venosa acuta. Altri test di laboratorio correlati ad eventi tromboembolici sono risultati negativi. Inoltre, in 5 su 10 pazienti con dati disponibili è risultato positivo il test per l'anticoagulante lupico, ma in assenza di positività per gli anticorpi anti-β2-glicoproteina 1b e anticardiolipina tale risultato non è risultato affidabile.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ELISA per la ricerca degli anticorpi anti PFF4, prima del trattamento con eparina. Tale test è risultato positivo in 22 pazienti su 23, di cui 9 con test HIT negativo. Un paziente con trombosi venosa cerebrale, trombocitopenia ed elevato livello di d-dimero 10 giorni dopo la vaccinazione, è risultato positivo al test HIT e negativo all'ELISA. Tuttavia, l'analisi è stata effettuata 5 giorni dopo la somministrazione di piastrine. Inoltre, il test ELISA ha dato un risultato equivoco in un altro paziente che 12 giorni dopo la vaccinazione ha presentato trombosi venosa profonda e emorragia surrenale bilaterale, un elevato livello di d-dimero e un basso livello di fibrinogeno.

Il test HIT funzionale eseguito per confermare la diagnosi di ELISA è risultato positivo in 5 pazienti su 7 testati. Questi risultati confermano la presenza di un'attivazione piastrinica simile quella osservata nei pazienti con HIT.

Pertanto, tutti i pazienti presentavano anticorpi antiPF4 in assenza di trattamento di eparina ed elevati pazienti di d-dimero, in un range di tempo da 6 a 24 giorni successivo alla prima dose di ChAdOx1 nCoV-19.

Lo studio conferma la presenza di anticorpi anti-PF4 in pazienti sottoposti a vaccinazione, determinando una sindrome clinicamente simile alla HIT dei pazienti esposti ad eparina. Il presente meccanismo d'azione potrebbe essere pertanto alla base della complicazione

evidenziata in fase post-marketing. Se ciò fosse confermato, la progressione e l'esito fatale di tale evento avverso potrebbe contenuto attraverso specifici interventi terapeutici mirati. In ogni caso, il rischio di trombocitopenia e di tromboembolia venosa dopo la vaccinazione contro SARS-CoV-2 non sembrano essere superiori ai rischi di base nella popolazione generale, un dato coerente con la natura rara e sporadica di questa sindrome. COVID-19 è, invece, un serio rischio per la salute pubblica globale e, pertanto, la vaccinazione rimane un'arma fondamentale e necessaria per la battaglia alla pandemia.

**Riferimenti bibliografici:** Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 16.

**Parole chiave:** COVID-19, vaccino vettoriale, trombosi, tromboembolisi, trombocitopenia, antiPF4, HIT, eparina

**Conflitto di interesse:** Scully M, Solomon T, Thomas W e Lester W dichiarano di avere dei conflitti di interesse, riportati in forma completa su NEJM.org

### Protezione della funzione endoteliale con i polifenoli delle uve di Aglianico

A cura della Prof.ssa Lara Testai

La degenerazione della integrità endoteliale è il primo step alla base della perdita della funzione vascolare associata all'invecchiamento, ma anche a disordini metabolici, quali il diabete, l'obesità e le dislipidemie. Tali condizioni hanno a comune una infiammazione sistemica e un inadeguato controllo delle reazioni redox.

Gli autori del presente lavoro, seguendo un approccio prima pre-clinico (in vitro ed in vivo) e successivamente sull'uomo, hanno valutato il valore nutraceutico di una formulazione a base dei polifenoli estratti dalle uve di Aglianico (Taurisolo®) microincapsulati con maltodestrine. In particolare la formulazione è stata studiata in modo da migliorare la biodisponibilità dei composti bioattivi: resveratrolo, catechine e procianidine.

Su cellule di muscolatura liscia vascolare e cellule endoteliali la formulazione nutraceutica ha svolto in modo concentrazione-dipendente un effetto protettivo contro lo stress ossidativo indotto dall'esposizione delle cellule a perossido di idrogeno. Tale effetto protettivo sembra essere correlato con l'attivazione del pathway SIRT1-AMPK, visto che specifici inibitori (sirtinolo e composto C, rispettivamente) sono stati in grado di antagonizzare tali effetti benefici. In considerazione degli alti livelli di resveratrolo presenti nell'estratto, questi risultati sono perfettamente in accordo con quanto riportato in letteratura; infatti resveratrolo è considerato il prototipo degli attivatori dell'enzima SIRT1 ed è anche capace di stimolare direttamente la proteinasi AMP-dipendente (AMPK).

Su aorta isolata da ratti Wistar, Taurisolo® ha mostrato proprietà vasodilatatorie endotelio-dipendenti, in cui il coinvolgimento del pathway SIRT1/AMPK è stato ulteriormente confermato. Su ratti spontaneamente ipertesi il trattamento cronico con Taurisolo® alla dose di 20 mg/Kg/die ha mostrato un profilo sovrapponibile a quello del farmaco ACE inibitore, captopril (20 mg/Kg/die). Nelle 4 settimane di studio è stato osservato un contenimento significativo dell'incremento della pressione sistolica, e al termine del protocollo è stata dimostrata una protezione della struttura endoteliale e dunque della sua funzione, accompagnata ad un contenimento dei processi ipertrofici tipicamente associati ad una condizione di ipertensione cronica. Infine su 30 volontari sani, la somministrazione della formulazione nutraceutica alla dose di 800 mg ha dimostrato di aumentare i livelli di dilatazione flusso-mediata (FMD) sia in acuto (dopo 1 ora dalla somministrazione), che in cronico (dopo 8 settimane di trattamento). Tali risultati sono in accordo con quanto riportato in altri casi di trattamento cronico con i polifenoli dell'uva e sono indicativi di un miglioramento della funzione endoteliale, associati all'incremento dei livelli di NO e alla riduzione dello stress ossidativo.

In conclusione gli autori hanno dimostrato che Taurisolo® può essere un estratto utile per la prevenzione cardiovascolare, in particolare per il trattamento delle alterazioni della integrità endoteliale e della funzione vascolare, e che tale effetto è – almeno in parte – legato al reclutamento del pathway SIRT1-AMPK. Tuttavia, a causa della complessità della composizione dell'estratto utilizzato nello studio, non può essere escluso il coinvolgimento di altri meccanismi d'azione negli effetti benefici riportati per la formulazione nutraceutica.

**Parole chiave:** Taurisolo®, polifenoli, disfunzione endoteliale, protezione vascolare, SIRT1-AMPK.

**Fonte:** Vascular Effects of the Polyphenolic Nutraceutical Supplement Taurisolo®: Focus on the Protection of the Endothelial Function. A. Martelli, L. Flori, E. Gorica, E. Piragine, A. Saviano, G. Annunziata, M. N.D. Di Minno, R. Ciampaglia, I. Calcaterra, F. Maione, G.C. Tenore, E. Novellino, V. Calderone. *Nutrients* 2021, 13(5), 1540. <https://doi.org/10.3390/nu13051540>.

---

## 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](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.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto: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](http://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](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

## RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa Privacy SIF Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---