



**Newsletter numero 305 del 15.09.2021**

---

**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

- Efficacia dei vaccini Covid-19 contro la variante Delta (B.1.617.2)
  
- Effetti delle terapie antipertensive stratificati per età e pressione sanguigna sulla prevenzione della malattia cardiovascolare e dell'evento morte: metanalisi su dati di singoli pazienti
  
- Vaccinazione stagionale per la malaria con o senza chemioprevenzione stagionale

**Efficacia dei vaccini Covid-19 contro la variante Delta (B.1.617.2)***A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo*

La pandemia da SARS-CoV-2 sta colpendo il mondo intero ormai da fine 2019, inizio 2020. Fino ad ora, sono state isolate diverse varianti virali, alcune più contagiose ed altre meno. Una delle più contagiose è la cosiddetta "variante Delta" originatasi in India alla fine di Marzo 2021, ed ha colpito 400.000 persone e provocato 4000 decessi al giorno agli inizi del mese di Maggio 2021. L'aumento improvviso di casi in pochissimi giorni ha portato al collasso le strutture ospedaliere, arrivate addirittura ad avere scarse forniture di ossigeno.

Sebbene solo una piccola percentuale di campioni sia stata sequenziata, la cosiddetta "variante Delta" è stata rilevata per la prima volta in India nel dicembre 2020 ed è diventata la variante più comunemente segnalata nel paese a partire da metà Aprile 2021 e, pochissimo tempo dopo, rilevata in 43 Paesi di tutto il mondo.

Dato l'emergere di una mutazione di SARS-CoV-2 altamente contagiosa e data la poca chiarezza sull'efficacia di due vaccini molto utilizzati (BNT162b2, Comirnaty o "Pfizer" e ChAdOx1, Vaxzevria o "Astrazeneca") nei confronti di questa variante, è necessario effettuare studi sull'efficacia di questi vaccini nei confronti delle nuove varianti.

Questo studio "caso-controllo test-negativo" ha l'obiettivo di stimare l'efficacia dei vaccini Comirnaty e Vaxzevria contro la malattia sintomatica causata sia dalla variante delta che dal ceppo predominante (B.1.1.7, o variante alfa), nel periodo in cui la variante delta stessa ha cominciato a circolare.

In questo studio effettuato sulla popolazione inglese, sono state utilizzate due strategie per stimare l'effetto della vaccinazione sulla variante delta: il disegno caso-controllo è stato impiegato per stimare l'efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica causata dalla variante delta rispetto alla variante alfa, nel periodo in cui la variante delta è stata in circolazione; Inoltre, gli autori hanno confrontato lo stato di vaccinazione nelle persone con Covid-19 sintomatico con lo stato di vaccinazione in persone che hanno riportato sintomi, ma hanno avuto un test negativo. Questa strategia permette di controllare i bias relativi al rispetto delle regole di contenimento del contagio, all'accesso ai test ed all'accertamento dei casi.

La raccolta dei dati è stata effettuata sul registro nazionale delle vaccinazioni (il National Immunization Management System), estraendo tutti i test PCR positivi tra il 26 ottobre 2020 e il 16 maggio 2021 ed accedendo ai dati su tutti i test di comunità negativi registrati tra le persone che hanno riportato sintomi, utili per l'analisi caso-controllo. I bambini di età inferiore ai 16 anni al 21 marzo 2021 sono stati esclusi ed i dati estratti sono stati limitati alle persone che avevano riportato sintomi. Pertanto, sono state incluse solo le persone che erano state sottoposte a test entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi, al fine di tenere conto della ridotta sensibilità del test PCR oltre questo periodo.

Per l'identificazione della variante è stato effettuato il sequenziamento dell'intero genoma virale e la proporzione di tutti i campioni positivi che sono stati sequenziati è aumentata da circa il 10% nel febbraio 2021 a circa il 60% nel maggio 2021. Tra i campioni sequenziati risultati positivi, la variante delta era presente nel 72,2% dei campioni ad aprile 2021 e nel 93,0% al 12 maggio 2021.

Le covariate prese in considerazione nello studio sono state età, sesso, etnia, stato di residenza, storia di viaggi all'estero (es. al di fuori del Regno Unito o dell'Irlanda), regione geografica, periodo, stato sociale e stato di appartenenza a un gruppo clinicamente estremamente vulnerabile. Inoltre, per l'analisi caso-controllo negativo al test, è stata inclusa la storia dell'infezione da SARS-CoV-2 prima dell'inizio del programma di vaccinazione.

L'efficacia del vaccino per la prima dose è stata stimata tra le persone con una data di insorgenza dei sintomi che era 21 giorni o più dopo la somministrazione, mentre per la seconda dose sono stati stimati tra le persone con una data di insorgenza dei sintomi che era 14 giorni successivi. Il confronto è stato fatto con persone non vaccinate e persone che hanno manifestato i sintomi nel periodo compreso tra 4 e 13 giorni dopo la vaccinazione per aiutare a spiegare le differenze nel rischio di infezione sottostante.

Tra tutti i campioni sequenziati, il 92,9% è stato collegato ai dati sullo stato di vaccinazione. Nel corso del periodo di studio, erano disponibili 38.592 test sequenziati collegati alla

vaccinazione. In un'analisi che si limitava a includere solo le persone di almeno 16 anni di età che mostravano un'infezione da SARS-CoV-2 sintomatica causata dalla variante alfa o delta e che erano state vaccinate con Comirnaty o Vaxzevria secondo un programma appropriato, sono stati inclusi 19.109 casi sequenziati, in cui le varianti alfa e delta sono state rilevate in 14837 (77,6% dei casi) e 4272 campioni (pari al 22,4% dei casi), rispettivamente.

Il target delle persone contagiate con la variante delta includeva una percentuale più elevata di persone con una storia di viaggi all'estero e soprattutto appartenenti ad etnia asiatica ed è stata osservata una piccola differenza nella distribuzione dell'età.

I risultati dell'analisi caso-controllo negativo ha mostrato che nel gruppo dove sono stati considerati i dati delle persone che hanno ricevuto uno dei due vaccini, l'efficacia è stata notevolmente inferiore dopo la prima dose tra le persone con la variante delta (30,7%; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 25,2 a 35,7) rispetto a quelli con la variante alfa (48,7%; IC al 95%, da 45,5 a 51,7). I risultati per la prima dose erano simili per entrambi i vaccini, con una differenza assoluta nell'efficacia del vaccino contro la variante delta rispetto alla variante alfa di 11,9% con il vaccino Comirnaty e 18,7% con il vaccino Vaxzevria.

Sempre nello stesso gruppo di pazienti vaccinati con uno dei due vaccini analizzati, la differenza nell'efficacia del vaccino era molto minore tra le persone che avevano ricevuto la seconda dose di vaccino.

L'efficacia del vaccino è stata dell'87,5% (95% CI, 85,1-89,5) con la variante alfa e del 79,6% (95% CI, 76,7-82,1) con la variante delta. Con il vaccino Comirnaty, è stata osservata una piccola differenza di efficacia tra le varianti dopo la seconda dose: 93,7% (95% CI, da 91,6 a 95,3) con la variante alfa e 88,0% (95% CI, da 85,3 a 90,1) con la variante delta.

L'efficacia con due dosi del vaccino Vaxzevria era inferiore rispetto al vaccino Comirnaty. Tuttavia, con il vaccino Vaxzevria, la differenza di efficacia tra le varianti alfa e delta era piccola (74,5% [IC 95%, da 68,4 a 79,4] e 67,0% [IC 95%, da 61,3 a 71,8], rispettivamente). L'analisi dei dati di efficacia considerando il periodo successivo (ovvero da 21 a 55 giorni e da 56 o più giorni) mostra una possibile riduzione di efficacia contro la variante alfa con il vaccino Comirnaty e contro la variante delta con il vaccino Vaxzevria.

Il principale limite dello studio è rappresentato dal disegno osservazionale che quindi porta ad una cauta interpretazione dei risultati. Ad esempio, la bassa sensibilità o specificità dei test PCR potrebbe comportare una classificazione errata di casi e controlli, la quale attenuerebbe le stime dell'efficacia del vaccino.

Lo studio mette in evidenza la differenza assoluta nell'efficacia dei vaccini contro la malattia sintomatica con una dose di vaccino con la variante delta, rispetto alla variante alfa (circa 12-19 punti percentuali). Tuttavia, le differenze nell'efficacia tra i vaccini dopo due dosi si sono rivelate piccole. L'efficacia stimata del vaccino contro la malattia sintomatica con la variante delta era di circa il 36% con una singola dose del vaccino Comirnaty e circa il 30% con una singola dose del vaccino Vaxzevria. L'efficacia è aumentata fino ad una percentuale dell'88% con due dosi del vaccino Comirnaty e del 67% con due dosi del vaccino Vaxzevria.

Nel complesso, questo studio ha messo in evidenza alti livelli di efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica con la variante delta dopo la somministrazione di due dosi. Queste stime sono leggermente inferiori a quelle ottenute dall'analisi dei dati di efficacia del vaccino contro la variante alfa. I risultati di questo studio suggeriscono la necessità della somministrazione della doppia dose di vaccino nel contesto della variante delta.

**Conflitti d'interesse:** I conflitti d'interesse sono riportati nell'articolo pubblicato sul NEJM.

**Riferimenti bibliografici:**

Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. N Engl J Med 2021;385:585-94.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2108891>.

**Effetti delle terapie antiipertensive stratificati per età e pressione sanguigna sulla prevenzione della malattia cardiovascolare e dell'evento morte: metanalisi su dati di singoli pazienti***A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

L'ipertensione, come è noto, rappresenta uno dei principali fattori di rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare; fortunatamente, oggi si dispone di un ampio armamentario terapeutico in grado di ridurre i livelli della pressione sanguigna. Tuttavia, se si considera la popolazione anziana, rimangono a tutt'oggi delle questioni ancora aperte alla luce di evidenze talora contrastanti. Nello specifico, studi epidemiologici hanno confermato che elevati livelli di pressione arteriosa predispongono ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari in diverse fasce di età e, inoltre, che tale rischio si osserva a diversi valori di pressione arteriosa. Tuttavia, gli stessi studi, pur avendo osservato una riduzione del rischio all'aumentare dell'età, suggeriscono che anche la popolazione anziana potrebbe beneficiare di una terapia antiipertensiva soprattutto alla luce del fatto che il rischio cardiovascolare tende ad aumentare in tale sotto-popolazione. Al contrario, però, vi sono altre evidenze che suggeriscono che proprio nella popolazione anziana il rischio di eventi cardiovascolari risulta più elevato in soggetti con valori pressori più bassi rispetto ad altri con pressione sanguigna più elevata. Altri studi, a tal riguardo, hanno addirittura mostrato che nei soggetti anziani, negli anni precedenti il decesso, si osservava un rapido declino della pressione arteriosa. Su tale problematica sono stati condotti ancora pochi studi clinici randomizzati e controllati vista la popolazione in studio, quella anziana, che in genere non viene inclusa. L'unico studio clinico di grandi dimensioni ad oggi è l'HYVET - Hypertension in the Very Elderly Trial che, come si evince dal titolo, ha arruolato esclusivamente soggetti di età pari o superiore ad 80 anni. I risultati di tale studio hanno dimostrato una riduzione del rischio di stroke e di morte da eventi cardiovascolari del 30% e del 23% rispettivamente anche se va sottolineato che la popolazione arruolata era caratterizzata da elevati livelli di pressione arteriosa al basale. Altri studi clinici randomizzati e rispettive metanalisi hanno, inoltre, verificato gli effetti della riduzione della pressione in base all'età, ma la scarsa potenza statistica o gruppi di di età molto vicini tra di loro e, pertanto, difficilmente distinguibili hanno contribuito a risultati non definitivi e talora contrastanti. Il terzo ciclo di analisi effettuato dalla Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) ha preso in considerazione i dati relativi a più di 350.000 pazienti assegnati in maniera randomizzata di cui 22000 di età pari o superiore a 80 anni. La BPLTTC, istituita nel 1995, è un gruppo di collaborazione tra sperimentatori principali di studi clinici relativi a terapie antiipertensive. Tale collaborazione è coordinata dall'Università di Oxford e, sulla base degli ultimi aggiornamenti, oggi include dati relativi a 52 studi clinici controllati. La BPLTTC prende in considerazione studi clinici randomizzati che rispettano i seguenti criteri di inclusione: terapie antiipertensive, quali farmaci in studio e un periodo di follow-up di almeno 1000 anni/persona in ogni braccio di trattamento.

Pertanto, i dati relativi ai pazienti arruolati in tali studi clinici hanno offerto l'opportunità di effettuare una metanalisi a livello di singolo individuo con l'obiettivo di verificare l'effetto di terapie antiipertensive stratificato per età e per valori di pressione arteriosa al basale in termini di rischio di eventi cardiovascolari maggiori e morte.

La presente metanalisi ha preso in considerazione i seguenti dati: tipologia di evento, tempo all'insorgenza dello stesso, età, valori pressori al basale. Sono stati esclusi dall'analisi soggetti con storia di insufficienza cardiaca. La ricerca degli studi clinici da includere è stata effettuata tramite il database Medline utilizzando i seguenti termini: ipertensione, pressione sanguigna, farmaci antiipertensivi. Il rischio di eventuali bias è stato verificato utilizzando il Cochrane risk-of-bias tool. L'esito composito primario è stato definito come ictus fatale e non, infarto miocardico fatale o non oppure cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca quali causa di morte o ricovero ospedaliero. Gli esiti secondari sono stati la morte da tutte le cause o ogni componente dell'esito primario. Per ogni studio, i gruppi randomizzati sono stati classificati come gruppo "intervento" e gruppo di confronto". Per gli studi controllati con placebo, il gruppo trattato con placebo è stato considerato come confronto lì dove quello assegnato al trattamento farmacologico è stato definito come gruppo di intervento. Per gli studi, invece, che hanno confrontato due trattamenti farmacologici, il gruppo in cui si osservava una maggiore

riduzione dei valori pressori è stato considerato come intervento, mentre l'altro come confronto. Al fine di identificare l'effetto farmacologico età-specifico, si è proceduto alla suddivisione dei partecipanti in cinque gruppi: < 55 anni, 65-74 anni, 75-84 anni, ≥ 85 anni. Inoltre, per verificare la riduzione del rischio specifico per valori pressori, allo stesso modo la popolazione è stata distinta nelle seguenti categorie individuate in base ai valori basali di pressione sistolica: <120 mm Hg, 120-129 mm Hg, 130-139 mm Hg, 140-149 mm Hg, 150-159 mm Hg, 160-169 mm Hg e ≥170 mm Hg. Considerando invece i valori di pressione diastolica al basale sono state definite sei categorie, nello specifico <70 mm Hg, 70-79 mm Hg, 80-89 mm Hg, 90-99 mm Hg, 100-109 mm Hg, and ≥110 mm Hg. È stata dunque effettuata una metanalisi dei dati di singolo paziente, utilizzando modelli di rischio proporzionale di Cox stratificati, con effetti fissi dei trattamenti e i partecipanti considerati come unità delle analisi. Il modello è stato stratificato per fattori di rischio al basale per ogni studio. È stata altresì condotta un'analisi "intention-to-treat" (ovvero analisi dei risultati effettuata considerando i pazienti secondo il gruppo cui erano stati originariamente assegnati e non se hanno assunto o meno una terapia) basata sui gruppi a cui ogni singolo partecipante era stato inizialmente assegnato. L'arruolamento dei pazienti è coinciso con la randomizzazione. I pazienti sono poi stati monitorati o fino all'insorgenza di uno degli eventi in studio, incluso il decesso, o fino alla fine dello studio. La riduzione media della pressione sistolica tra gruppi randomizzati, escludendo i primi 12 mesi, è stata di 6,3 mmHg (Intervallo di confidenza - IC 95% 6,1-6,4), della diastolica 3 mmHg (IC95% 2,9-3,0). Pertanto, gli autori hanno proceduto standardizzando le dimensioni dell'effetto per ogni riduzione di 5 mmHg della pressione sistolica e di 3 mmHg della diastolica. Sono state graficate le curve di incidenza cumulativa per trattamento e per categoria di età. Le misure di rischio, espresso come hazard ratio - HR- e il relativo intervallo di confidenza la 95%, sono state presentate come forest plot con standardizzazioni per 5 e 3 mmHg di riduzione rispettivamente per la pressione sistolica e diastolica. Per verificare gli effetti dei trattamenti per gruppi di età e categorie di valori di sistolica e diastolica è stato utilizzato il test di verosimiglianza (likelihood-ratio tests). Tale test in generale è un indice di accuratezza dei test, che combina il risultato del test nei soggetti con un dato esito con il risultato del test nei soggetti senza esito. Nello specifico il likelihood-ratio test ha confrontato i modelli con e senza interazioni tra effetto del trattamento e età o categoria di valori pressori. È stata inoltre, condotta un'analisi di sensibilità dove è stato valutato l'effetto del trattamento non pesato per riduzione di pressione sanguigna. Gli autori hanno anche provveduto a calcolare la riduzione del rischio assoluto utilizzando un modello di regressione di Poisson per verificare l'eterogeneità degli effetti dei trattamenti su una scala assoluta.

Dei 52 studi clinici randomizzati inclusi nella BPLTTC, uno è stato escluso perché non riportava gli esiti di interesse. Pertanto, l'analisi ha considerato 51 trials per un totale di 358.707 pazienti. In 6 studi non è stata riportata insufficienza cardiaca, in 5 morte da eventi cardiovascolari, in 1 esiti ischemici. 42.960 soggetti (12%) avevano 55 anni o meno, per 128.437 (35,8%) l'età era compresa tra 55-64, 128.506 (35,8%) tra 65-74 anni, 54.016 (15,1%) tra 75-84 anni e 4788 (1,3%) avevano un'età uguale o superiore a 85 anni. Per i soggetti di età pari o inferiore a 55 anni il follow-up medio è stato più prolungato; al contrario, il periodo di follow-up medio più breve si è osservato per i soggetti più anziani (età ≥ 85 anni). Differenziando la popolazione arruolata per genere, i risultati hanno mostrato una maggiore percentuale del sesso femminile nelle categorie di età più avanzata. Inoltre, nella categoria di soggetti anziani, si è osservata la prevalenza di malattia vascolare periferica, fibrillazione atriale e malattia cerebrovascolare al basale. Nei soggetti anziani dai risultati è emersa una pressione sistolica media più elevata, mentre i valori medi della diastolica sono risultati più bassi. L'incidenza cumulativa per l'esito primario stratificato per categoria di età e trattamento ha mostrato l'aumento dell'incidenza in linea con l'aumento dell'età. A prescindere dall'età, i tassi di insorgenza degli eventi in studio sono risultati sempre più bassi nei gruppi di trattamento rispetto a quelli di confronto. Relativamente all'esito primario di eventi cardiovascolari maggiori, i risultati hanno evidenziato un'eterogeneità degli effetti dei trattamenti per età, nello specifico la riduzione del rischio è risultata più consistente nei soggetti più giovani rispetto a quelli di età uguale o superiore a 85 anni. Inoltre, una riduzione media di 5 mmHg della pressione sistolica è risultata associata ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti di età ≤55 anni (HR 0,82 [95% IC 0,76-0,88]), in quelli di età compresa tra 55-64 (0,91 [0,88-0,95]), tra 65-74 anni (0,91 [0,88-0,95]), and

nei soggetti più anziani, ovvero di età compresa tra 75–84 anni (0,91 [0,87–0,96]). L'effetto del trattamento nei soggetti ultra-anziani, ovvero con età  $\geq 85$  non è risultato significativo. Va, tuttavia, sottolineato che considerata l'elevata incidenza degli eventi in studio soprattutto nei soggetti molto anziani, dai risultati è emersa una più elevata riduzione assoluta degli eventi cardiovascolari maggiori. Similmente, lo studio ha evidenziato una riduzione sia del rischio relativo che assoluto degli esiti secondari di stroke, ischemia cardiaca, insufficienza cardiaca, morte cardiovascolare e da tutte le cause. Tuttavia, la stima degli effetti in questo caso è stata meno precisa dato il numero limitato degli eventi. Dall'analisi dell'effetto della terapia antiipertensiva stratificata per valori pre-specificati di pressione non sono emerse evidenze di eterogeneità nell'ambito delle diverse categorie di pressione sistolica al basale e rischio di eventi cardiovascolari maggiori pur considerando le diverse categorie di età. In particolare, non è emersa una chiara relazione tra elevati livelli al basale di pressione sistolica ed effetto antiipertensivante maggiore sul rischio di eventi cardiovascolari maggiori. Risultati simili sono emersi anche quando l'analisi è stata condotta rispetto ai valori di pressione diastolica al basale. Anche l'analisi degli effetti della terapia sul rischio di morte da tutte le cause stratificato per età e valori pressori non ha evidenziato una riduzione dell'effetto nelle categorie di valori pressori più bassi.

In conclusione, la presente metanalisi granulare, condotta su dati individuali di pazienti, non ha evidenziato particolari rischi associati alla terapia antiipertensiva quando utilizzata in soggetti di età  $\geq 85$  con valori pressori moderatamente elevati. Al contrario, la presente metanalisi suggerisce l'efficacia della terapia antiipertensiva in termini di rischio di eventi cardiovascolari in tutte le categorie di età.

**Riferimento bibliografico:** Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021 Aug 26;S0140-6736(21)01921-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01921-8. Epub ahead of print. PMID: 34461040.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di avere in essere conflitti di interesse

Parole chiave: ipertensione, terapie antiipertensive, età, pressione diastolica, pressione sistolica, metanalisi

### **Vaccinazione stagionale per la malaria con o senza chemioprevenzione stagionale**

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

In molte zone delle regioni del Sahel e del sub-Sahel in Africa la trasmissione della malaria in alcuni mesi dell'anno è molto elevata. Tra le 10 regioni Africane che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha classificato come "ad alto carico ed alto impatto", 6 fanno parte di quell'area. Nonostante la chemioprevenzione stagionale, che prevede la somministrazione mensile ai bambini piccoli di sulfadossina-pirimetamina e amodiachina nei mesi di maggiore trasmissibilità, sia efficace, il carico della malaria è ancora notevole. In un studio multinazionale di fase 3 che coinvolge i bambini piccoli, è stata riscontrata una riduzione dell'incidenza della malaria nei soggetti a cui era stato somministrato il vaccino RTS,S/AS01E, una particella simile al virus che esprimeva la proteina circumsporozita del *Plasmodium Falciparum* e l'antigene di superficie dell'epatite B. L'efficacia protettiva del vaccino è alta nei primi mesi dopo la vaccinazione ma poi cala, sebbene non completamente. A tal proposito, è stato ipotizzato che il vaccino potrebbe essere utilizzato come vaccino stagionale nelle aree in cui la trasmissione della malaria è stagionale, con una dose di richiamo annuale prima del picco di trasmissibilità per i bambini piccoli già vaccinati.

In questo articolo si descrivono i risultati di uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato e controllato che coinvolge i bambini del Burkina Faso e Mali, con lo scopo di valutare se la vaccinazione stagionale con RTS,S/AS01E non sia inferiore alla chemioprevenzione e se la combinazione dei due trattamenti sia superiore ad i singoli trattamenti.

Tutte le famiglie con bambini tra i 5 e i 17 mesi al 1 Aprile 2017 potevano partecipare allo studio. La coorte iniziale dei bambini era di 6861, randomizzati successivamente a 3 bracci di trattamento: 1965 hanno ricevuto la chemioprevenzione e vaccino placebo, 1988 il vaccino e la chemioprevenzione placebo e 1967 il vaccino RTS,S/AS01E e la chemioprevenzione. I bambini nei gruppi di trattamento con il vaccino da solo o in combinazione hanno ricevuto 3 dosi rispettivamente ad Aprile, Maggio e Giugno 2017 seguita da 2 dosi di richiamo, a Giugno 2018 e 2019. I bambini nel gruppo di trattamento con la sola chemioprevenzione o con la combinazione hanno ricevuto 4 somministrazioni di sulfadossina-pirimetamina e amodiachina ad intervalli mensili ogni anno. I bambini dai 12 mesi in su nel braccio di trattamento con solo la chemioprevenzione o la combinazione hanno ricevuto questo schema terapeutico: giorno 1 somministrazione di 500mg di sulfadossina, 25mg di pirimetamina e 150mg di amodiachina con dose addizionale di 150mg di amodiachina nei giorni 2 e 3. Mentre i bambini con un'età <12 mesi hanno ricevuto al giorno 1 250mg di sulfadossina, 12.5mg di pirimetamina e 75mg di amodiachina con dose addizionale di 75mg di amodiachina nei giorni 2 e 3. Il periodo totale di follow up erano 3 anni; i bambini che hanno completato il follow up sono 1716 (87.3%) del braccio chemioprevenzione e vaccino placebo, 1734 (87.2%) del braccio vaccino e chemioprevenzione placebo e 1740 (88.5%) del braccio di combinazione. L'outcome primario per i bambini che si presentavano presso una struttura sanitaria era la malaria clinica non complicata, definita da una temperatura corporea di almeno 37.5°C o una storia di febbre nelle 48 ore precedenti e la parassitemia da *P.falciparum* (densità del parassita  $\geq 5000$  per millimetro cubo). Gli altri outcome secondari erano ospedalizzazione con malaria, morte da malaria, e parassitemia o anemia da malaria alla fine della stagione di trasmissibilità dell'infezione.

Sono stati registrati 3825 eventi di malaria clinica tra i bambini; l'incidenza della malaria era di 278.2 eventi per 1000 persone all'anno a rischio nel braccio di solo vaccino e 304.8 eventi per 1000 persone all'anno a rischio nel braccio di sola chemioprevenzione. L'incidenza della malaria clinica nel braccio di combinazione era di 113 eventi per 1000 persone all'anno a rischio, con un effetto protettivo del 62.8% e 59.6% rispetto ai bracci con la sola chemioprevenzione o vaccino rispettivamente. Il trattamento combinato ha mostrato un alto effetto protettivo anche sugli esiti secondari rispetto ai bracci di trattamento singolo. I risultati degli esiti secondari del braccio di trattamento combinato rispetto ai bracci di sola chemioprevenzione e solo vaccino sono i seguenti: effetto protettivo contro la malaria clinica 62.8% e 59.6%, contro l'ospedalizzazione con malaria severa 70.5% and 70.6% e contro la morte da malaria 72.9% e 75.3% rispettivamente. L'incidenza della morte sia per qualsiasi causa che correlata alla malaria erano marcatamente inferiori nel gruppo della combinazione che nei bracci con singolo trattamento.

La prevalenza della parassitemia da malaria valutata settimanalmente era del 50% più bassa nel braccio di combinazione rispetto ai singoli trattamenti. Anche la prevalenza della parassitemia e gametocitemia da *P.falciparum* e anemia erano più basse nel braccio di combinazione.

Non sono stati osservati eventi avversi gravi correlati al trattamento se non 5 bambini che hanno sviluppato convulsioni febbrili il giorno dopo la vaccinazione con RTS,S/AS01E (3 bambini nel gruppo solo vaccino e due nel gruppo combinazione). Altri 5 eventi, 3 dopo la prima dose e 2 dopo la dose di richiamo sono insorti ma questi bambini sono guariti senza sequele.

Lo studio dimostra come la vaccinazione stagionale con il vaccino antimalarico RTS,S/AS01E era non inferiore alla chemioprevenzione in un periodo di follow up di 3 anni. Inoltre la combinazione tra RTS,S/AS01E e chemioprevenzione era superiore ai singoli trattamenti, sia sull'esito primario che secondari. Lo studio ha delle limitazioni ma i risultati ottenuti mostrano un approccio promettente della combinazione di trattamento per la prevenzione della malaria nelle zone dell'Africa in cui la patologia è poco controllata.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse.

**Riferimento bibliografico:** Daniel Chandramohan, Issaka Zongo, Issaka Sagara, Matthew Cairns, Rakiswendé-Serge Yerbanga, Modibo Diarra, Frédéric Nikiéma, Amadou Tapily, Frédéric Sompoungdou,

Djibrilla Issiaka, Charles Zoungana, Koualy Sanogo, Alassane Haro, Mahamadou Kaya, Abdoul-Aziz Sienou, Seydou Traore, Almahamoudou Mahamar, Ismaila Thera, Kalifa Diarra, Amagana Dolo, Irene Kuepfer, Paul Snell, Paul Milligan, Christian Ockenhouse, Opokua Ofori-Anyinam, Halidou Tinto, Abdoulaye Djimde, Jean-Bosco Ouédraogo, Alassane Dicko, Brian Greenwood. Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. N Engl J Med, 2021. Doi: 10.1056/NEJMoa2026330.

---

---

## 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:	Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Giulia Valdiserra (Università di Pisa)

---

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)



### Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

---

---