



Newsletter numero 321 del 01.06.2022

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

- Remdesivir e altri tre farmaci per pazienti ospedalizzati con Covid-19: risultati definitivi del trial randomizzato Solidarity dell'OMS e meta-analisi aggiornate
- Sicurezza ed efficacia del ganaxolone nei pazienti con disturbo da carenza di CDKL5: risultati della fase in doppio cieco di uno studio randomizzato, controllato con placebo, di fase 3
- Valutazione del vaccino Covid-19 mRNA-1273 nei bambini dai 6 agli 11 anni di età: risultati dello studio clinico di fase 2-3 (KidCOVE)

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- La rete biologica rispetto a quella sintetica per la riparazione dell'ernia ventrale contaminata in un'unica soluzione. Uno studio clinico randomizzato

Remdesivir e altri tre farmaci per pazienti ospedalizzati con Covid-19: risultati definitivi del trial randomizzato Solidarity dell'OMS e meta-analisi aggiornate*A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Nel marzo del 2020, l'OMS ha avviato Solidarity, un ampio studio clinico randomizzato, in aperto, in collaborazione con coordinatori nazionali e sperimentatori di 35 Paesi. È stata valutata la mortalità come esito primario e l'obiettivo principale dello studio era ottenere dati relativi all'effetto dei farmaci utilizzati in pazienti ospedalizzati con Covid-19 stratificata per gravità. Gli esiti secondari sono stati la progressione alla ventilazione assistita in pazienti non ventilati e il tempo alla dimissione. Nel 2020, in realtà, non erano ancora disponibili farmaci specificatamente indicati per il trattamento della Covid-19, pertanto, lo studio è partito valutando l'effetto di farmaci riposizionati, quali idrossiclorochina, lopinavir (sempre in associazione con ritonavir) e interferone (IFN)- β 1a e remdesivir.

Per ogni farmaco in studio, i pazienti sono stati assegnati in maniera random ai rispettivi quattro gruppi di trattamento. Avendo un disegno adattativo, lo studio prevedeva eventuali modifiche ai bracci di trattamento sulla base delle evidenze di efficacia e tollerabilità che via via emergevano; infatti, nel tempo la sperimentazione su idrossiclorochina, lopinavir e IFN- β 1a sono state bloccate, mentre la randomizzazione tra remdesivir e gruppo di controllo è continuata.

Il presente studio descrive i risultati definitivi dello studio Solidarity, fornendo ulteriori evidenze relative principalmente all'utilizzo di remdesivir in pazienti ospedalizzati con Covid-19. Inoltre, è stata effettuata una metanalisi per valutare la mortalità in questo e in tutti gli studi randomizzati con remdesivir.

Nello studio Solidarity sono stati arruolati pazienti adulti (≥ 18 anni) ospedalizzati per Covid-19 e che non mostravano controindicazioni per i farmaci in studio. Il protocollo indicava come possibili controindicazioni all'arruolamento nello studio la gravidanza e gravi patologie croniche epatiche o cardiache. È stata utilizzata una randomizzazione in aperto per assegnare i pazienti a uno dei trattamenti in studio o al gruppo di controllo, trattato con lo standard di cura (non è stato utilizzato placebo). In particolare, i pazienti assegnati al remdesivir sono stati trattati con 200 mg per via endovenosa il giorno 0 con 100 mg dal giorno 1 al giorno 9.

L'analisi della mortalità è stata effettuata stratificando per gravità. La mortalità per cause specifiche non è stata analizzata come outcome primario o secondario, ma sono stati descritti i casi di decessi per cause cardiache. Il tasso di mortalità (mortality Rate Ratio, RR) o l'Hazard Ratio (HR) sono stati calcolati mediante il modello di regressione di Cox e stratificato per fascia d'età (< 50 anni, 50–69 anni e ≥ 70 anni) e per supporto alla respirazione (nessuno, solo ossigeno, ventilazione meccanica).

La metanalisi è stata effettuata includendo tutti gli studi clinici randomizzati attualmente disponibili sui quattro farmaci in studio, e gli studi la cui mortalità è stata monitorata solo fino al 28° giorno dall'arruolamento.

Tra il 22 marzo 2020 e il 29 gennaio 2021, sono stati arruolati 14,304 pazienti potenzialmente eleggibili e selezionati da 435 ospedali di 35 differenti Paesi. Dopo l'esclusione di 83 pazienti, Solidarity ha arruolato 14,221 pazienti, di cui 8,275 randomizzati in rapporto 1:1 all'uso di remdesivir o al gruppo di controllo (non assegnato a nessun farmaco in studio). Complessivamente, sono stati registrati 602 decessi nei 4,146 pazienti (14.5%) a cui è stato somministrato remdesivir, rispetto ai 643/4,129 (15.6%) nel gruppo di controllo (RR=0.91, IC95%: 0.82–1.02, $p=0.12$). Tra i pazienti già sottoposti a ventilazione meccanica, 151/359 (42.1%) sono morti rispetto ai 134/347 (38.6%) del gruppo di controllo (RR=1.13, IC95%: 0.89–1.42, $p=0.32$). Tra i pazienti che richiedevano il supporto dell'ossigeno, ma non sottoposti a ventilazione meccanica, il 14.6% dei pazienti trattati con remdesivir sono morti rispetto al 16.3% dei pazienti nel gruppo di controllo (RR=0.87, IC95%: 0.76–0.99, $p=0.03$). Dei 1,730 pazienti che non richiedevano un supporto alla respirazione, è stato registrato il 2.9% dei decessi in quelli trattati con remdesivir e il 3.8% nel gruppo di controllo (RR=0.76, IC95%: 0.46–1.28, $p=0.30$). Combinando i dati relativi a tutti i pazienti non sottoposti a ventilazione meccanica, è stato registrato il decesso nell'11.9% dei pazienti trattati con remdesivir rispetto al 13.5% nel gruppo di controllo (RR=0.86, IC95%: 0.76–0.98, $p=0.02$); inoltre, il 14.1% dei pazienti trattati con remdesivir ha subito una progressione della malattia

fino a richiedere il supporto della ventilazione meccanica, contro il 15.7% nei pazienti del gruppo di controllo (RR 0.88, IC95%: 0.77-1.00, p=0.04).

La somministrazione di infusioni giornaliere di remdesivir ha ritardato la dimissione di circa 1 giorno durante il periodo di trattamento di 10 giorni.

Dai risultati definitivi dello studio Solidarity, emerge che l'infusione giornaliera di remdesivir in pazienti ospedalizzati per Covid-19 non sottoposti a ventilazione meccanica al momento dell'arruolamento può ridurre in qualche modo il rischio di morte, ma vi è un'ampia incertezza. Questa incertezza è dovuta in parte all'errore casuale e in parte all'incertezza se concentrarsi sui risultati in tutti i pazienti o su quelli relativi al sottogruppo di quelli non già ventilati. Relativamente agli altri pazienti ospedalizzati, è stata osservata un'efficacia ridotta nel prevenire il decesso o la progressione della malattia fino alla ventilazione meccanica.

Riferimento bibliografico: WHO Solidarity Trial Consortium (2022). Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet* (London, England), 399(10339), 1941-1953. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00519-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00519-0)

Parole chiave: remdesivir, Covid-19, efficacia, randomized clinical trial, antivirali

Conflitto di interesse: Nessun conflitto dichiarato

Sicurezza ed efficacia del ganaxolone nei pazienti con disturbo da carenza di CDKL5: risultati della fase in doppio cieco di uno studio randomizzato, controllato con placebo, di fase 3

A cura della Dott. Marco Bonaso e del Dott. Marco Tuccori

Il disturbo da carenza di CDKL5 (CDKL5 deficiency disorder, CDD) è una rara malattia neurologica di origine genetica, una forma di encefalopatia epilettica causata da una mutazione del gene CDKL5, caratterizzata da grave compromissione dello sviluppo e convulsioni ad esordio precoce spesso refrattarie al trattamento con antiepilettici. In particolare, le varianti patogene di CDKL5 possono compromettere l'equilibrio neuronale eccitatorio-inibitore a causa di alterazioni dei meccanismi glutamatergici e GABAergici, inclusa la ridotta segnalazione GABAergica. Ganaxolone, uno steroide neuroattivo sperimentale, ha ridotto la frequenza delle crisi epilettiche in uno studio di fase 2 in aperto che includeva pazienti con CDD, agendo come modulatore allosterico positivo dei recettori GABA A sinaptici ed extrasinaptici, e migliorando il tono inibitorio GABAergico.

Considerando il meccanismo d'azione unico del ganaxolone, la sua attività antiepilettica ad ampio spettro nei modelli sperimentali pre-clinici e i risultati preliminari favorevoli di uno studio di fase 2, lo scopo di questo studio è stato valutare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza del ganaxolone rispetto al placebo nei pazienti con epilessia refrattaria associata a CDD in un trial di fase 3.

Questo studio randomizzato, controllato con placebo, di fase 3 è stato condotto in 39 ambulatori in otto paesi (Australia, Francia, Israele, Italia, Polonia, Russia, Regno Unito e Stati Uniti) e consisteva in due parti: una fase in doppio cieco seguita da una fase in aperto. Tuttavia, poiché la fase in aperto dello studio è ancora in corso, questo articolo si è concentrato esclusivamente sui dati della fase in doppio cieco. In questa prima fase dello studio, i pazienti sono stati giudicati idonei all'arruolamento se avevano un'età compresa tra 2 e 21 anni con una variante CDKL5 patogena o probabilmente patogena e almeno 16 crisi motorie maggiori (definite come tonico-clonico bilaterale, tonico-clonico generalizzato, clonico bilaterale, atonico o da focale a tonico-clonico bilaterale) in un periodo di 28 giorni definito all'interno di un periodo di 8 settimane precedenti lo screening. I pazienti potevano essere inoltre sottoposti a un trattamento con massimo quattro farmaci antiepilettici concomitanti durante lo studio, a condizione che i regimi posologici di questi farmaci antiepilettici fossero

stabili per almeno 1 mese prima dello screening, senza variazioni prevedibili delle dosi durante la fase in doppio cieco. Dopo un periodo di riferimento prospettico di 6 settimane, i pazienti sono stati assegnati in modo random (1:1) a ricevere ganaxolone o placebo per via enterale (dose massima 63 mg/kg al giorno per pazienti di peso ≤ 28 kg o 1800 mg/die per pazienti di peso > 28 kg), come terapia aggiuntiva ai farmaci antiepilettici esistenti, per 17 settimane. L'endpoint primario di efficacia consisteva nella valutazione nella popolazione intention-to-treat della variazione percentuale della frequenza mediana delle crisi motorie maggiori a partire dai 28 giorni precedenti l'arruolamento alla fine della fase in doppio cieco (17 settimane). La sicurezza è stata valutata nella stessa popolazione.

Tra il 25 giugno 2018 e il 2 luglio 2020, 114 pazienti sono stati sottoposti a screening per l'idoneità, di cui 101 sono stati assegnati in modo casuale a ricevere ganaxolone (n=50) o placebo (n =51). Di questi, 80 (79%) erano donne e l'età mediana era di 6 anni (IQR da 3 a 10). Tutti i pazienti hanno ricevuto almeno una dose di un farmaco in studio, ma la frequenza delle crisi per un paziente nel gruppo ganaxolone non è stata registrata al basale e quindi l'endpoint primario è stato analizzato in una popolazione di 100 pazienti. È stata osservata una variazione percentuale mediana nella frequenza delle crisi motorie maggiori a 28 giorni di -30,7% (IQR da -49,5 a -1,9) nel gruppo ganaxolone e di -6,9% (da -24,1 a 39,7) nel gruppo placebo (p=0,0036). La stima di Hodges-Lehmann della differenza mediana nelle risposte al ganaxolone rispetto al placebo era di -27,1% (IC 95% da -47,9 a -9,6). Sonnolenza, piressia e infezioni del tratto respiratorio superiore si sono verificate in almeno il 10% dei pazienti nel gruppo ganaxolone e più frequentemente rispetto al gruppo placebo. Eventi avversi gravi si sono verificati in sei (12%) pazienti nel gruppo ganaxolone e in cinque (10%) pazienti nel gruppo placebo. Due (4%) pazienti nel gruppo ganaxolone e quattro (8%) pazienti nel gruppo placebo hanno interrotto lo studio. Non ci sono stati decessi nella fase in doppio cieco.

I risultati della parte randomizzata di questo studio di fase 3 forniscono prove cliniche che il ganaxolone è generalmente ben tollerato ed efficace nel ridurre la frequenza delle crisi motorie maggiori, supportando il potenziale del ganaxolone come opzione di trattamento per i pazienti con epilessia refrattaria associata a CDD. Il trattamento a lungo termine è in fase di valutazione nella fase di estensione in aperto e fornirà ulteriori prove riguardanti la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di ganaxolone.

Conflitto di interesse: EMPK ha svolto attività di consulenza per Marinus Pharmaceuticals, non ha avuto alcun rapporto di consulenza con Marinus Pharmaceuticals fino al completamento della fase in doppio cieco dell'attuale studio e ha partecipato a comitati consultivi per BioMarin e Zogenix. SA ha ricevuto finanziamenti da GW Pharmaceuticals, Novartis, PTC Therapeutics, Boston Scientific, Nutricia, UCB, BioMarin, LivaNova, Medtronic, Desitin, Ipsen, CDKL5 UK, TSA e National Institute for Health Research. NB-B si è consultato per Roche, LivaNova e PTC Therapeutics e ha ricevuto finanziamenti da GW Pharmaceuticals. TAB ha svolto consulenza per Taysha, Alcyone, Novartis/AveXis, Ovid, GW Pharmaceuticals, International Rett Syndrome Foundation, Takeda, Ultragenyx e Marinus Pharmaceuticals; ha partecipato a studi clinici con Acadia, Ovid, GW Pharmaceuticals, Marinus Pharmaceuticals, e il Rett Syndrome Research Trust; e ha ricevuto finanziamenti per la ricerca dal National Institutes of Health, dalla International Foundation for CDKL5 Research, dalla Rocky Mountain Rett Association, dalla GRIN2B Foundation e da Mallinckrodt (tutta la remunerazione è stata versata al suo dipartimento). JHC ha agito come ricercatore per studi con GW Pharmaceuticals, Stoke Therapeutics, Ovid, Zogenix e Vitaflo e per l'attuale studio con Marinus Pharmaceuticals; è stata relatrice e ha partecipato a comitati consultivi per Zogenix, Biocodex, UCB e Nutricia (tutti i compensi sono stati pagati al suo dipartimento); detiene una cattedra di dotazione presso l'University College London Great Ormond Street Institute of Child Health (Londra, Regno Unito); e dichiara sovvenzioni dall'Istituto nazionale per la ricerca sanitaria, dal Consiglio per la ricerca in ingegneria e scienze fisiche, Great Ormond Street Hospital Children's Charity, Epilepsy Research United Kingdom, Waterloo Foundation e National Institute of Health Research Biomedical Research Center presso il Great Ormond Street Hospital. STD ha consultato per Taysha, Neurogene, Ovid e Marinus Pharmaceuticals; ha ricevuto onorari per relatori da BioMarin e Marinus Pharmaceuticals; ha ricevuto finanziamenti dal National Institutes of Health, dalla International Foundation for CDKL5 Research e dalla Mila's Miracle Foundation; e fa parte di comitati consultivi per le fondazioni senza scopo di lucro SLC6A1 Connect, FamilieSCN2A e Ring 14 USA. HEO ha consultato Takeda, Ovid, Zogenix, la FOXG1 Research Foundation e Marinus Pharmaceuticals; è stato ricercatore principale del sito per uno studio con Ovidio e per l'attuale studio con Marinus Pharmaceuticals; e ha finanziamenti dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke, dalla Loulou Foundation, dal Manton Center for Rare Disease Research e dalla International Foundation for CDKL5 Research per la

ricerca sulla CDD. NS ha fatto parte di comitati consultivi scientifici per GW Pharmaceuticals, BioMarin, Arvelle, Takeda e Marinus Pharmaceuticals; ha ricevuto onorari per relatori da Eisai, BioMarin, LivaNova e Sanofi; ha lavorato come investigatore per Zogenix, BioMarin, UCB, Roche e Marinus Pharmaceuticals; e ha ricevuto supporto per la partecipazione agli incontri da LivaNova. La TRF ha ricevuto commissioni di consulenza da Marinus Pharmaceuticals per il servizio nel comitato scientifico direttivo che supervisiona la progettazione, la conduzione e l'analisi delle prove del ganaxolone nell'encefalopatia epilettica carente di CDKL5 e nell'epilessia correlata alla protocaderina-19. AAA è un dipendente stipendiato di Marinus Pharmaceuticals e possiede azioni della società. MG è un dipendente stipendiato di Marinus Pharmaceuticals e possiede azioni della società. OD riceve il sostegno della sovvenzione dall'Istituto nazionale per i disturbi neurologici e l'ictus, l'Istituto nazionale di salute mentale, l'iniziativa di ricerca universitaria multidisciplinare, i centri per il controllo e la prevenzione delle malattie e la National Science Foundation; ha equità, compenso o entrambi da Tilray, Receptor Life Sciences, Q-State Biosciences, Tevard, Empatica, Papa & Barkley, Rettco, Silver Spike e California Cannabis Enterprises; ha ricevuto commissioni di consulenza da GW Pharmaceuticals, BridgeBio, Ultragenyx, Xenon e Marinus Pharmaceuticals; ha ricevuto onorari da Medscape; ha più brevetti per l'uso della cannabis ma tutti i benefici finanziari sono stati revocati; ha ricevuto i diritti d'autore per il libroepilessia nei bambini ; e fa parte dei consigli di amministrazione di FACES e Next for Autism.

Riferimento bibliografico: Knight, E. M. P., Amin, S., Bahi-Buisson, N., Benke, T. A., Cross, J. H., Demarest, S. T., Olson, H. E., Specchio, N., Fleming, T. R., Aimetti, A. A., Gasior, M., Devinsky, O., Belousova, E., Belyaev, O., Ben-Zeev, B., Brunklaus, A., Ciliberto, M. A., Darra, F., Davis, R., [...] Zolnowska, M. (2022). Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 21(5), 417–427. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00077-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00077-1)

Valutazione del vaccino Covid-19 mRNA-1273 nei bambini dai 6 agli 11 anni di età: risultati dello studio clinico di fase 2-3 (KidCOVE)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Gli studi Coronavirus Efficacy and Teen (COVE) hanno mostrato che il vaccino Covid-19 mRNA-1273 (Moderna) ha principalmente eventi avversi transitori e di lieve entità e un'elevata efficacia nella prevenzione della malattia sintomatica da Covid-19 in soggetti di età pari o superiore a 12 anni. Negli Stati Uniti, tale vaccino è stato approvato per la vaccinazione negli adulti. Sebbene il rischio più elevato di malattia e morte per Covid-19 si verifichi tra gli anziani e le popolazioni con condizioni sottostanti coesistenti, anche i bambini sono a rischio di infezione da virus della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) che può portare a gravi esiti correlati al Covid-19, tra cui il ricovero ospedaliero e la morte. Le conseguenze del Covid-19 nei bambini si estendono anche a problematiche di tipo sociale, come la frequenza scolastica interrotta e altri disagi di vita, che possono avere conseguenze a lungo termine per lo sviluppo scolastico e il benessere in generale del bambino. Le complicanze da SARS-CoV-2 nei bambini e negli adolescenti possono includere lo sviluppo della sindrome infiammatoria multi-sistemica nei bambini (MIS-C) e sequele come il long-Covid-19; questi risultati indicano la necessità impellente di proteggere i bambini con la vaccinazione.

Precedenti studi hanno dimostrato che la vaccinazione di adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni riduce il rischio di MIS-C e ospedalizzazione. Il vaccino Covid-19 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ha ricevuto l'autorizzazione all'uso in emergenza dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'immunizzazione di adolescenti e bambini di età compresa tra 5 e 11 anni. Recentemente, il vaccino mRNA-1273 ha ricevuto l'approvazione provvisoria in alcuni paesi al di fuori degli Stati Uniti per l'uso in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni di età.

Lo studio di seguito presentato, pubblicato sul *The New England Journal of Medicine*, riporta i risultati intermedi dello studio di fase 2-3 (KidCOVE), attualmente in corso, che ha valutato la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia di due dosi da 50 µg del vaccino mRNA-1273, rispetto al placebo, somministrato a distanza di 28 giorni in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni.

In realtà, i partecipanti allo studio sono stati suddivisi in tre coorti di età (da 6 a 11 anni, da 2 a 5 anni e da 6 mesi a 23 mesi) e sono stati arruolati in 79 sedi negli Stati Uniti e 8 in Canada. Lo studio è stato condotto in due step, con una fase di selezione della dose in aperto nello step

1 e una fase di estensione in cieco, randomizzata e controllata con placebo nello step 2, che ha valutato la sicurezza, l'immunobridging (un approccio in cui la risposta immunitaria nella popolazione testata viene confrontata con quella di una popolazione in cui è stata dimostrata l'efficacia) e l'efficacia del vaccino mRNA-1273. Nello specifico, sono stati riportati i risultati dell'analisi ad interim dello step 1 e dello step 2 dello studio nella coorte di bambini di età compresa tra 6 e 11 anni.

Dopo l'aggiornamento dell'autorizzazione all'uso in emergenza avvenuta il 29 ottobre 2021 per il vaccino BNT162b2, che includeva i bambini di età compresa tra 5 e 11 anni negli Stati Uniti, si è verificata la condizione per cui le informazioni (in particolare sul trattamento) dei partecipanti potevano essere smascherate e il gruppo ricevente placebo è diventato idoneo alla somministrazione del vaccino mRNA-1273. La data limite (cutoff) per i dati in cieco era il 10 novembre 2021.

I bambini eleggibili erano generalmente in buono stato di salute, ma sono stati inclusi anche i bambini con condizioni croniche stabili. Sono stati esclusi bambini con una storia recente di infezione da SARS-CoV-2, che avevano ricevuto un vaccino per SARS-CoV-2 sperimentale o approvato e con nota ipersensibilità ai componenti o agli eccipienti del vaccino.

In entrambi gli step dello studio, il ciclo di vaccinazione prevedeva due dosi del vaccino mRNA-1273 o un placebo salino somministrato mediante iniezione intramuscolare (deltoidea) a distanza di 28 giorni l'una dall'altra. Lo step 1 dello studio è stato progettato per selezionare la dose di vaccino mRNA-1273 da valutare nello step 2. La sicurezza e l'immunogenicità del vaccino mRNA-1273 con una dose di 50 µg sono state valutate nel gruppo di età da 6 a 11 anni per poi aumentare il dosaggio a 100 µg. Quando un sottogruppo pre-specificato di partecipanti ha completato il monitoraggio al giorno 57, è stata eseguita un'analisi ed è stata selezionata e approvata la dose di 50 µg. Nello step 2 dello studio, i bambini sono stati randomizzati a ricevere

in un rapporto 3:1, due iniezioni della dose di vaccino mRNA-1273 selezionata o del placebo.

Gli obiettivi primari riguardavano la valutazione della sicurezza e reattogenicità di due iniezioni della dose selezionata di vaccino mRNA-1273, somministrate a distanza di 28 giorni, e di dedurre l'efficacia sulla base della non inferiorità dei livelli sierici di anticorpi e della risposta sierologica rispetto a quelli dei giovani adulti (da 18 a 25 anni di età), inclusi in un sottogruppo di immunogenicità selezionato in modo casuale dallo studio COVE di fase 3. Gli obiettivi secondari riguardavano la valutazione dell'incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 e Covid-19 confermata (indipendentemente dai sintomi) dopo la somministrazione del vaccino mRNA-1273 o del placebo. Le valutazioni della reattogenicità includevano la valutazione delle reazioni avverse locali e sistemiche sollecitate che si sono verificate entro 7 giorni dopo ogni iniezione. Il monitoraggio sulla sicurezza includeva eventi avversi non richiesti che si erano verificati entro 28 giorni dopo ciascuna iniezione ed eventi avversi che avevano portato alla mancata somministrazione della seconda iniezione, all'interruzione dello studio o a entrambe; eventi avversi che avevano richiesto un intervento medico, eventi avversi gravi ed eventi avversi di particolare interesse, inclusi MIS-C, miocardite e pericardite; e l'infezione da SARS-CoV-2 valutata dal giorno 1 fino al completamento dello studio. Una sorveglianza più stretta è stata prevista nel caso di miocardite. In entrambi gli step 1 e 2 dello studio, l'incidenza del Covid-19 sintomatico e confermato è stata definita secondo le linee guida del Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Questa definizione includeva un sintomo sistemico o respiratorio e un test positivo (RT-PCR) per SARS-CoV-2.

Dal punto di vista statistico, era necessario arruolare fino a 1.275 partecipanti nello step 1 dello studio e fino a 12.000 partecipanti (circa 4000 per fascia di età) nello step 2. Per l'obiettivo primario dell'inferenza dell'efficacia del vaccino mRNA-1273, sono stati valutati i sottogruppi di immunogenicità dei bambini (da 6 a 11 anni di età) in questo studio e dei giovani adulti (da 18 a 25 anni di età) nello studio di fase 3 correlato (la non inferiorità del titolo anticorpale al giorno 57 nei bambini rispetto ai giovani adulti era raggiunta se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% era almeno 0,67 e se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% nella risposta sierologica era di -10 punti percentuali o più).

Tra marzo e agosto 2021, un totale di 751 partecipanti di età compresa tra 6 e 11 anni sono stati arruolati nello step 1 e 4016 nello step 2. Nello step 1, tutti i 380 partecipanti che sono stati arruolati nel gruppo mRNA-1273 alla dose di 50 µg e i 371 partecipanti nel gruppo mRNA-1273 alla dose di 100 µg hanno ricevuto un'iniezione, mentre 379 partecipanti del gruppo 50

µg e i 371 partecipanti del gruppo 100 µg hanno ricevuto due iniezioni. Nella parte 2 dello studio, 4016 partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere due iniezioni da 50 µg del vaccino mRNA-1273 o due iniezioni di placebo; 3005 partecipanti del gruppo mRNA-1273 e 997 del gruppo placebo hanno ricevuto la prima iniezione, mentre 2988 partecipanti (99,2%) del gruppo mRNA-1273 e 973 partecipanti (96,9%) del gruppo placebo hanno ricevuto entrambe le iniezioni. Un totale di 13 partecipanti (0,4%) nel gruppo mRNA-1273 e 14 partecipanti (1,4%) nel gruppo placebo non hanno ricevuto la seconda iniezione, a causa soprattutto del ritiro del consenso in entrambi i gruppi; 2 partecipanti (0,2%) nel gruppo placebo hanno ricevuto un vaccino disponibile nell'ambito dell'autorizzazione all'uso in emergenza, al di fuori del protocollo. Nel gruppo mRNA-1273, 36 partecipanti (1,2% di coloro che hanno ricevuto la prima iniezione) hanno interrotto lo studio e queste interruzioni sono state attribuite principalmente al ritiro del consenso. Nel gruppo placebo, 133 partecipanti (13,3% di coloro che hanno ricevuto la prima iniezione) hanno interrotto lo studio; queste interruzioni sono state attribuite principalmente alla somministrazione di un vaccino al di fuori del protocollo.

Le caratteristiche demografiche dei partecipanti al basale erano generalmente bilanciate tra i gruppi di studio, simili negli step 1 e 2 dello studio e rappresentative di una popolazione diversificata. Nello step 2, l'età media dei partecipanti nella popolazione di sicurezza era di 8,5 anni (circa il 50% dei partecipanti aveva un'età compresa tra 6 e 8 anni), il 49,2% era di sesso femminile e il 51,9% era di razza bianca non ispanica. Le caratteristiche del sottogruppo di immunogenicità nello step 2 dello studio erano generalmente simili a quelle della popolazione di sicurezza nello step 2 e a quelle del sottogruppo di immunogenicità nello studio COVE che ha coinvolto giovani adulti (dai 18 ai 25 anni). Sulla base dei risultati combinati di sicurezza, reattogenicità e immunogenicità nello step 1 dello studio, è stata selezionata la dose di 50 µg per la valutazione nella fascia di età compresa tra 6 e 11 anni nello step 2.

Nello step 2 dello studio, la durata mediana del follow-up è stata di 82 giorni (intervallo interquartile, da 14 a 94) dopo la prima iniezione e di 51 giorni (intervallo interquartile, da 45 a 57) dopo la seconda iniezione. Gli eventi avversi locali sollecitati erano più comuni nel gruppo mRNA-1273 rispetto al gruppo placebo dopo la prima iniezione (94% contro 48%) e dopo la seconda iniezione (95% contro 51%); l'evento avverso più comune è stato il dolore al sito di iniezione. Gli eventi avversi locali più richiesti dopo qualsiasi iniezione erano di grado 1 o 2. Nel gruppo mRNA-1273, l'incidenza di eventi avversi locali di grado 3 era maggiore dopo la seconda iniezione (4%) rispetto alla prima iniezione (2%). L'incidenza di eventi avversi sistemici dopo la prima iniezione era simile nel gruppo mRNA-1273 (58%) e nel gruppo placebo (52%) e superiore dopo la seconda iniezione nel gruppo mRNA-1273 rispetto al placebo (78% vs 50%). In entrambi i gruppi, gli eventi avversi sistemici sollecitati più comuni sono stati mal di testa e affaticamento. Nel gruppo mRNA-1273, l'incidenza di brividi e febbre era maggiore dopo la seconda iniezione rispetto alla prima iniezione; questi aumenti di incidenza erano maggiori degli aumenti osservati con altri eventi avversi. La maggior parte degli eventi avversi sistemici era di grado 1 o 2. Dopo la seconda iniezione, l'incidenza di eventi avversi sistemici di grado 3 — più comunemente affaticamento, cefalea e febbre — era maggiore nel gruppo mRNA-1273 (12%) rispetto al gruppo placebo (1%). La maggior parte degli eventi avversi sollecitati nel gruppo del vaccino si è verificata entro 1 o 2 giorni dopo la prima o la seconda iniezione e si è protratta per una mediana di 2 o 3 giorni. La durata mediana della febbre è stata di 1 giorno. L'incidenza degli eventi avversi locali è stata simile nei bambini che hanno ricevuto il vaccino mRNA-1273 alla dose di 50 µg e nei giovani adulti (da 18 a 25 anni di età) che hanno ricevuto il vaccino mRNA-1273 alla dose di 100 µg nello studio COVE; l'incidenza di eventi avversi sistemici è risultata inferiore nei bambini rispetto ai giovani adulti. Anche l'incidenza di eventi avversi di grado 3 è stata inferiore nei bambini rispetto ai giovani adulti, ad eccezione della febbre, che si è verificata più spesso nei bambini rispetto ai giovani adulti dopo entrambe le iniezioni e, in particolare, dopo la seconda iniezione (nel 4% vs 1%).

Nello studio in corso, l'incidenza di eventi avversi non richiesti che si sono verificati fino a 28 giorni dopo entrambe le iniezioni era simile nel gruppo mRNA-1273 (29,6%) e nel gruppo placebo (25,1%). L'incidenza di eventi avversi non richiesti che sono stati considerati dallo sperimentatore come correlati al vaccino o al placebo è stata maggiore nel gruppo mRNA-1273 (10,6%) rispetto al gruppo placebo (5,0%). Questi eventi erano per lo più eventi di reattogenicità; l'eritema al sito di iniezione era il più comune. Eventi avversi non richiesti gravi

che si sono verificati fino a 28 giorni dopo qualsiasi iniezione sono stati segnalati per tre partecipanti (<0,1%) nel gruppo mRNA-1273 e due partecipanti (0,2%) nel gruppo placebo.

Tutti gli eventi avversi gravi nel gruppo mRNA-1273 (appendicite, cellulite e cellulite orbitale) e nel gruppo placebo (disturbo affettivo e Covid-19) sono stati considerati dai ricercatori non correlati al vaccino o al placebo. L'incidenza di eventi avversi che hanno richiesto assistenza medica è stata simile nei gruppi mRNA-1273 (13,4%) e placebo (14,2%). Nessun evento avverso correlato alla vaccinazione ha comportato la mancata somministrazione della seconda iniezione, l'interruzione dello studio o entrambi. Alla data di cutoff dei dati, i ricercatori non avevano attribuito alcun evento avverso grave al vaccino o al placebo e non sono stati segnalati decessi o casi di anafilassi, MIS-C, miocardite o pericardite.

Al giorno 57, il titolo anticorpale (anticorpi neutralizzanti) era 1610 (IC 95%:1457-1780) in 320 bambini che avevano ricevuto il vaccino mRNA-1273 alla dose di 50 µg rispetto a 1300 (IC 95%:1171-1443) in 295 giovani adulti che avevano ricevuto il vaccino mRNA-1273 alla dose di 100 µg, con una risposta sierologica in almeno il 99% dei partecipanti in entrambi i gruppi. La media del titolo degli anticorpi neutralizzanti nei bambini rispetto ai giovani adulti era 1,2 (IC95%:1,1-1,4) e la differenza tra i gruppi nella risposta sierologica era di 0,1 punti percentuali (IC95%:da -1,9 a 2,1), risultati che soddisfacevano il criterio di non inferiorità per l'obiettivo primario di immunogenicità.

Tra i bambini che non avevano evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al basale, le stime dell'efficacia del vaccino almeno 14 giorni dopo la prima iniezione erano dell'88,0% (IC 95%:70,0-95,8) con 7 casi (0,3%) nel gruppo mRNA-1273 e 18 casi (2,1%) nel gruppo placebo e 91,8% (IC 95%, 74,2-98,0) negli adulti dello studio COVE con 4 casi (0,1%) nel gruppo mRNA-1273 e 15 casi (1,7%) nel gruppo placebo. L'efficacia stimata del vaccino contro l'infezione da SARS-CoV-2 è stata del 74,0% (IC 95%:57,9-84,1), indipendentemente dai sintomi che si sono verificati almeno 14 giorni dopo la prima iniezione, con 34 casi (1,3%) nel gruppo del vaccino e 40 casi (4,6%) nel gruppo placebo. L'efficacia stimata del vaccino contro l'infezione asintomatica da SARS-CoV-2 era del 62,5% (IC 95%:30,9-79,4), con 22 casi (2,5%) nel gruppo mRNA-1273 e 27 casi (1,0%) nel gruppo placebo. L'analisi dell'efficacia del vaccino almeno 14 giorni dopo due iniezioni (nella popolazione per protocollo) è stata limitata dal piccolo numero di casi di Covid-19 e dal periodo ridotto di follow-up in cieco.

Lo studio KidCOVE, in corso, volto a valutare la vaccinazione dei bambini (dai 6 agli 11 anni di età) con due dosi da 50 µg del vaccino mRNA-1273 somministrate a 28 giorni di distanza l'una dall'altra ha mostrato un livello di sicurezza, immunogenicità ed efficacia del vaccino coerenti con quelle osservate in precedenza negli adolescenti e adulti.

Secondo gli autori, in più di 3000 bambini che hanno ricevuto almeno una dose di 50 µg del vaccino mRNA-1273, non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza. Gli eventi avversi di reattogenicità sono stati generalmente di entità da lieve a moderata. Questi eventi sono iniziati entro 1 o 2 giorni dopo la vaccinazione e si sono risolti dopo 1 o 3 giorni. L'incidenza degli eventi avversi locali era simile, e l'incidenza di quelli sistemici era inferiore nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni rispetto ai giovani adulti (di età compresa tra 18 e 25 anni) dello studio COVE. L'incidenza di eventi avversi di grado 3, fatta eccezione per la febbre, era più bassa nei bambini. L'analisi di tutti i dati sulla sicurezza non ha identificato problemi di sicurezza a breve termine. Inoltre, non sono stati segnalati decessi, eventi di anafilassi, MIS-C, miocardite, pericardite o eventi avversi gravi correlati al vaccino fino alla data di cutoff dei dati. I dati di efficacia indicano che i bambini vaccinati di età compresa tra 6 e 11 anni possono essere protetti dal Covid-19 e dalle successive sequele. Questo studio ha mostrato l'efficacia del vaccino mRNA-1273 quando la variante circolante predominante era la delta e ha fornito risultati preliminari indicando che nei bambini il vaccino mRNA-1273 suscita risposte anticorpali neutralizzanti simili a quelle osservate contro la variante delta dopo la vaccinazione di richiamo negli adulti. Tuttavia, lo studio è stato condotto prima dell'aumento della variante omicron e la valutazione del beneficio del vaccino contro questa variante è in corso di studio.

Secondo gli autori, la diversità dei partecipanti arruolati in questo ampio studio riflette la generalizzabilità dei risultati a diverse popolazioni di bambini. I limiti dello studio includono la mancanza di risultati a lungo termine. I dati del follow-up di 1 anno dopo la seconda iniezione sono in corso di valutazione in termini di sicurezza del vaccino mRNA-1273 e di durata della sua protezione nei bambini.

In conclusione, i risultati dello studio indicano che al dosaggio di 50 µg il vaccino mRNA-1273 ha un profilo di sicurezza accettabile ed è efficace nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni. Inoltre, lo studio è in corso per fornire ulteriori dati di sicurezza ed efficacia in questa fascia di età e nei bambini più piccoli (da 6 mesi a 5 anni di età). La vaccinazione nei bambini può aiutare a proteggerli dal Covid-19 e può ridurre la circolazione nella comunità delle varianti SARS-CoV-2 per un ritorno alla normale routine.

Parole chiave: efficacia, sicurezza, COVID-19, vaccino mRNA-1273, studio clinico di fase 2-3, bambini di 6-11 anni

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato dall' Assistant Secretary for Preparedness and Response, Biomedical Advanced Research and Development Authority (contratto 75A50120C00034), e dall'Istituto Nazionale di Allergie e Malattie Infettive, parte del National Institutes of Health (sovvenzioni UM1AI148576, UM1AI148452, UM1AI148689, UM1AI148450, UM1AI148372 e UM1AI148575).

Riferimento bibliografico:

Creech CB, et al; KidCOVE Study Group. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. N Engl J Med. 2022 May 26;386(21):2011-2023.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

La rete biologica rispetto a quella sintetica per la riparazione dell'ernia ventrale contaminata in un'unica soluzione. Uno studio clinico randomizzato

A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere

La riparazione dell'ernia ventrale è uno degli interventi di chirurgia generale più comunemente eseguiti e raggiunge costi pari a più di 3,2 miliardi di dollari all'anno negli Stati Uniti. È tuttora controverso il trattamento di casi di ernia ventrale infetta (di classe II o III secondo i criteri dell'US Centers for Disease Control and Prevention [CDC]), soprattutto per le tipologie che prevedono procedure gastrointestinali, ginecologiche o urologiche. Le procedure di riparazione chirurgica dell'ernia ventrale si basano sull'impiego di dispositivi medici (DM) costituiti da sistemi a rete di matrice biologica in grado di consentire la ricrescita cellulare, resistendo quanto più possibile alle infezioni. Uno dei motivi della scelta del materiale biologico si basa su un ridotto rischio, rispetto alle reti sintetiche permanenti, di favorire lo sviluppo d'infezioni croniche o portare ad ulteriori complicazioni legate alla rete stessa o ad un nuovo intervento. È importante però considerare che le reti a maglie biologiche portano ad un tasso di recidiva di ernia del 40-80% nei casi di ferite infette con elevati costi che possono raggiungere circa 20.000 dollari per 900 cm². Nonostante lo scetticismo dei chirurghi sulle complicazioni associate all'uso di reti sintetiche permanenti in ernie infette, le reti macroporose in monofilamento di polipropilene hanno dimostrato prestazioni favorevoli in modelli animali con ferite infette, a suggerire che questi materiali possono facilitare la risposta immunitaria dell'ospite così da eliminare l'infezione batterica.

Considerando la possibilità che una rete sintetica possa avere prestazioni migliori rispetto ad una biologica, scopo di questo studio è stato determinare il rischio di recidiva d'ernia in seguito ad impianto di una rete sintetica permanente rispetto a quello di una rete biologica nella riparazione dell'ernia ventrale pulita-contaminata (CDC classe II) o contaminata (CDC classe III) in un'unica soluzione. L'ipotesi di partenza si è basata sul presupposto che i due tipi di reti hanno una sicurezza paragonabile ma quelle sintetiche presentano un costo inferiore.

Questo studio a gruppi paralleli, in singolo cieco, multicentrico, randomizzato e controllato è stato condotto da alcuni ricercatori in 5 centri medico chirurgici degli Stati Uniti dotati di unità per la ricostruzione della parete addominale. Sono stati inclusi nello studio pazienti con una

ferita contaminata (CDC classe II o III), sottoposti a riparazione elettiva dell'ernia ventrale in un solo stadio. Come esito primario è stata scelta la valutazione dell'efficacia della rete biologica rispetto a quella sintetica durante la riparazione in un'unica soluzione di ernia ventrale infetta. L'efficacia di ciascuna rete è stata valutata in base al rischio di recidiva dell'ernia a 2 anni. La recidiva dell'ernia è stata definita a priori come una misura composita basata su esame clinico, revisione in cieco dell'imaging radiografico (TC addominale o ecografia) o esito riportato dal paziente di un rigonfiamento nella sede di ricorrenza dell'ernia. Come outcome secondario è stato scelto di determinare la sicurezza delle membrane sintetiche e biologiche in caso d'infezione, confrontando i tassi d'insorgenza di eventi che hanno richiesto un ulteriore intervento chirurgico (come, ad esempio, apertura e sbrigliamento della ferita, escissione della sutura, drenaggio percutaneo o rimozione parziale o completa della rete) nei due gruppi di trattamento fino a 24 mesi successivi alla riparazione dell'ernia, ed analizzando gli eventi avversi, la qualità della vita (QoL) e i costi sanitari di gestione, diagnosi e trattamento della patologia e relative recidive. La valutazione clinica dei pazienti è stata eseguita ad 1 giorno, 6 mesi, 12 mesi e 24 mesi dopo l'intervento o in più volte in caso di complicazioni o di successivo follow-up. I pazienti sono stati considerati persi al follow-up dopo almeno 6 tentativi di contatto telefonico.

Nel periodo tra dicembre 2012 ed aprile 2019, sono stati arruolati 253 pazienti (46% di sesso maschile) di età media pari a 64 anni (IQR: 55-70 anni), ed assegnati al gruppo rete biologica o al gruppo rete sintetica in maniera paragonabile per comorbidità e caratteristiche dell'ernia, e seguiti al follow up fino ad aprile 2021. Durante il follow-up a lungo termine, 12 pazienti sono deceduti per cause non correlate (6 nel gruppo con rete biologica; 6 nel gruppo con rete sintetica). Il rischio di recidiva di ernia a 2 anni è stato pari al 13% (33 soggetti sul totale dei 253 pazienti) complessivamente, al 20,5% (26 su 127 pazienti) nel gruppo con rete biologica e del 5,6% (7 su 126 soggetti) nel gruppo con rete sintetica con una riduzione del rischio assoluto pari al 14,9% con l'impiego di rete sintetica (IC95%: da -23,5% a -6%; P=0,001). Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i due gruppi nel rischio complessivo a 2 anni di recidiva d'ernia nel sito chirurgico con necessità di reintervento chirurgico (odds ratio = 1,22; IC95%: 0,60-2,44; P=0,58). I costi diretti ospedalieri mediani (IQR) per 30 giorni sono stati significativamente maggiori nel gruppo con rete biologica rispetto al gruppo con rete sintetica (rispettivamente, \$ 44.936 [\$ 35.877 - \$ 52.656] vs \$ 17.289 [\$ 14.643 - \$ 22.901]; P<0,001). È stata inoltre evidenziata una differenza significativa nel prezzo del dispositivo protesico tra i 2 gruppi (costo medio [IQR] rete biologica, \$ 21.539 [\$ 20.285- \$ 23.332] vs rete sintetica, \$ 105 [\$ 105- \$ 118]; P<0,001). Riguardo agli eventi avversi, 149 pazienti (58,9%) hanno manifestato almeno 1 evento avverso postoperatorio a 30 giorni di follow-up. Gli eventi avversi sono stati significativamente più numerosi nel gruppo con rete biologica rispetto a quello con rete sintetica (84 [66,1%] vs 65 [51,6%], rispettivamente; P = 0,03). I pazienti che hanno ricevuto una rete sintetica hanno avuto una riduzione del rischio assoluto di avere un evento avverso del 14,5% (IC95%: 1,7-27,3) rispetto ai pazienti che hanno ricevuto una rete biologica.

In conclusione, la rete sintetica ha dimostrato un rischio di recidiva di ernia significativamente superiore rispetto alla rete biologica nella riparazione in un'unica soluzione di ernie ventrali contaminate con risultati di sicurezza simili. Inoltre, l'analisi secondaria dei costi sanitari ha evidenziato una spesa marcatamente ridotta con l'uso della rete sintetica, a suggerire la rete sintetica come potenziale dispositivo di prima scelta per la riparazione delle ernie ventrali contaminate.

Il commento su invito associato all'articolo di Rosen et al. (2022) evidenzia che l'uso di reti biologiche per la riparazione di ernia in un'unica soluzione, in sedi chirurgiche più o meno contaminate, è stato guidato principalmente dal timore che le reti sintetiche in caso di infezione possano condurre a esiti dannosi. Pertanto, la pratica di utilizzare una rete biologica, molto più costosa, soprattutto in caso di ferite infette, è ancora ritenuta l'opzione migliore, nonostante l'abbondanza di studi retrospettivi che dimostrano un elevato tasso di recidiva. Al contrario, la rete sintetica ha dimostrato prestazioni favorevoli in coorti retrospettive e, più recentemente, in uno studio clinico randomizzato in ferite infette. Nello studio clinico di Rosen et al. nei 253 pazienti, randomizzati per rete biologica vs. rete in polipropilene per la

riparazione dell'ernia ventrale è stato dimostrato che la rete sintetica ha un profilo di recidiva e di sicurezza significativamente più basso, con un significativo risparmio di costi sanitari, rispetto alla rete biologica. Sebbene questo studio colmi il vuoto di studi clinici randomizzati sull'efficacia delle reti nella riparazione di ernia ventrale con ferite di classe II/III, ci sono alcune debolezze metodologiche da considerare: pur essendo la procedura di posizionamento della rete svolta in cieco dai chirurghi, l'analisi di recidiva dell'ernia, ossia l'outcome primario di questo studio prospettico randomizzato, non è stata standardizzata, in quanto sono stati utilizzati i risultati preliminari registrati nell'inventario delle recidive. Inoltre, tutti gli 8 chirurghi partecipanti allo studio hanno completato la formazione sulla ricostruzione avanzata della parete addominale in centri ad alta specializzazione, limitando quindi l'applicabilità dei risultati proposti in ospedali con ridotta specializzazione. Gli autori dello studio hanno aggiustato il modello di regressione per sito d'intervento e per tipo di chirurgo, sollevando però interrogativi sul perché queste variabili, così importanti, non siano state considerate nella stratificazione dei pazienti durante la randomizzazione. Nonostante questi inconvenienti metodologici, i chirurghi dovrebbero sentirsi più tranquilli nell'utilizzare reti in polipropilene per la riparazione dell'ernia ventrale in presenza di ferite pulite-contaminate o contaminate. Considerando che le infezioni da impianto di rete possono insorgere anche dopo anni dall'intervento chirurgico, risulta fondamentale il follow up dei pazienti per confermare i risultati di questo trial oltre i 2 anni. Con i risultati di questo studio clinico, sembra avvicinarsi sempre di più l'abbandono di materiali biologici nella riparazione dell'ernia ventrale con la conseguente chiusura di una pratica molto costosa.

Parole chiave: ernia ventrale, rete biologica, rete sintetica.

Conflitto d'interesse: Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da enti profit e no profit.

Riferimenti bibliografici:

Rosen, MJ. et al., Biologic vs Synthetic Mesh for Single-stage Repair of Contaminated Ventral Hernias. A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2022;157(4):293-301. doi:10.1001/jamasurg.2021.6902

Stolarski AE, Itani KMF. Nailing the Coffin on Biological Mesh in Contaminated Ventral Hernias. JAMA Surg. 2022;157(4):302.

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.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott. Marco Bonaso (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) 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.

DISCLAMER – 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.