

FarmaNews n. 6
BOLLETTINO D'INFORMAZIONE
PER MMG E PLS



GENNAIO –GIUGNO 2020

A cura di
Ilenia Senesi & Ilenia De Carlo



Centro Regionale di Farmacovigilanza
Regione Abruzzo

FARMACOVIGILANZA

- **SELEZIONE PER IL MMG DELLE NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

CIPROTERONE_BRIVUDINA

- **COMUNICAZIONI EMA/AIFA**

IDROSSICLOROCHINA_CLOROCHINA

- **NEWS**

Circolare ministeriale del 04/06/2020 “Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021.” Le evidenze a supporto.

Covid 19 ed età pediatrica.

- **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**

Lactoferrin as Protective Natural Barrier of Respiratory and Intestinal Mucosa against Coronavirus Infection and Inflammation

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

12.05.2020 _ ZECOVIR, BRIVIRAC (brivudina): tossicità potenzialmente fatale per interazione con fluoropirimidine

In seguito all'interazione tra brivudina e fluoropirimidine (ad es. fluorouracile, capecitabina, tegafur, flucitosina) possono verificarsi casi fatali.

È necessario aspettare almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento con brivudina prima di iniziare il trattamento con una fluoropirimidina. In molti casi, si sono verificati decessi quando questo periodo di attesa di 4 settimane non è stato rispettato (ad esempio, la brivudina è stata assunta nell'intervallo tra i cicli di fluorouracile).

Pertanto, sono state prese le seguenti misure:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e l'etichettatura della confezione saranno modificati, per rafforzare l'importanza del rispetto dell'intervallo di 4 settimane tra il trattamento con brivudina e fluoropirimidina;
- Nella confezione sarà inclusa una scheda di allerta per il paziente, che evidenzierà le informazioni essenziali per i pazienti e gli operatori sanitari;
- Inoltre, verrà fornita una checklist al medico prescrittore per supportarlo nel verificare l'idoneità del paziente a ricevere il trattamento con brivudina

Gli operatori sanitari devono segnalare le sospette reazioni avverse associate a questo prodotto in conformità al sistema di segnalazione spontanea nazionale tramite il sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>. In alternativa è possibile scaricare la scheda di segnalazione, che può essere compilata a mano o direttamente al PC (formato elettronico), e inviarla all'indirizzo: farmacovigilanza@aslteramo.it

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link [sottostante](#).

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/nota-informativa-importante-su-zecovir-brivirac-brivudina->

16.04.2020 _ CIPROTERONE: Restrizioni all'uso di ciproterone acetato per il rischio di meningioma

A luglio 2019 è stata avviata dal PRAC una revisione dei medicinali contenenti ciproterone, su richiesta della Francia, per il rischio di insorgenza di meningioma. Il rischio aumenta con l'aumentare delle dosi cumulative di ciproterone acetato. La maggior parte dei casi è stata riportata dopo un'esposizione prolungata (diversi anni) ad alte dosi di ciproterone (25 mg al giorno e oltre).

Le indicazioni terapeutiche di ciproterone acetato (CPA) in monoterapia negli uomini (50mg, 100 mg e 300mg/3 ml) comprendono il trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile e la riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini (50 mg).

Per indicazione di riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale, negli uomini, il ciproterone acetato (50 mg/100 mg/300 mg/3 ml) può essere usato quando altri interventi sono considerati inadeguati.

Per il trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile l'uso di ciproterone rimane immutato.

In Italia l'uso di Androcur non è indicato nelle donne.

Al fine di permettere un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio dei medicinali, è importante la segnalazione delle reazioni avverse sospette. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta, inclusi errori terapeutici. Gli operatori sanitari devono segnalare le sospette reazioni avverse associate a questo prodotto in conformità al sistema di segnalazione spontanea nazionale. Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

In alternativa è possibile scaricare la scheda di segnalazione, che può essere compilata a mano o direttamente al PC (formato elettronico), e inviarla all'indirizzo: farmacovigilanza@aslteramo.it

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/NII_ciproterone.pdf/ec467b34-8a34-00c7-7407-6a1deaa8d629

COMUNICAZIONI EMA/AIFA

29.05.2020 _ IDROSSICLOROCHINA E CLOROCHINA: AMMESSO L'USO SOLO NEGLI STUDI CLINICI

A seguito della pubblicazione sulla rivista *The Lancet* di uno studio di Mehra e coll. che ha analizzato i dati relativi ad una coorte di 96 032 pazienti, forniti dai registri provenienti da 671 ospedali di diversi continenti (principalmente pazienti nordamericani 65,9%) senza trovare, nella popolazione di pazienti ospedalizzati, alcun beneficio della terapia con idrossiclorochina e cloroquina, ma piuttosto un eccesso di mortalità (circa il 30% in più) nel gruppo dei trattati rispetto al gruppo di controllo, nonché un aumento del rischio di aritmie ventricolari di nuova insorgenza, in particolare quando si associava anche un macrolide; l'OMS decideva di sospendere i trial su idrossiclorochina e cloroquina previsti dal programma di sperimentazione Solidarity.

Il 26 maggio l'Agenzia Italiana del Farmaco decideva di sospendere l'uso di entrambe le 4-aminochinoline al di fuori dei cinque studi clinici randomizzati autorizzati sia in ambito ospedaliero sia in ambito territoriale.

A tal proposito si evidenzia che il CRFV con propria nota n. 4 del 17.04.2020 sottolineava la necessità di partecipazione a studi sperimentali così come evidenziato dai comunicati EMA ed AIFA, dalle Linee Guida del National Institute of Health statunitense, nonché dalle diverse pubblicazioni da cui emergevano molte criticità in relazione agli outcome di efficacia e sicurezza.

Con nota Prot. N. 5 del 23/04/2020 il CRFV chiedeva espressamente alla ASL di Teramo, in considerazione della Deliberazione 0633, di aderire allo studio Hydro-Stop per valutare efficacia e sicurezza di idrossiclorochina somministrata a domicilio nelle fasi iniziali dell'infezione da SARS-COV

2. Tale adesione è stata formalizzata con la Deliberazione 0683 del 05.05.2020. Tuttavia, ad oggi, nessun paziente è stato arruolato sul territorio teramano.

Il 2 giugno, come noto, *The Lancet* pubblica sul proprio sito una nota di scuse e ritira la pubblicazione dello studio di Mehra dopo che un nutrito gruppo di ricercatori clinici, statistici, esperti di etica e medici di tutto il mondo (circa 150) aveva inviato alla rivista una lettera aperta con cui si sollevavano gravi dubbi sia di natura metodologica sia sull'integrità dei dati. (testo integrale disponibile qui <https://zenodo.org/record/3864691#.Xt-3tsBS-70>)

Nel commento della rivista si legge che gli stessi autori dello studio ritiravano la pubblicazione poiché a seguito della richiesta da parte di un revisore terzo di prendere visione dei dati utilizzati nello studio, la **Surgisphere Corporation** (società statunitense di analisi dei dati sanitari) non concedeva l'accesso ai dati grezzi. La stessa Surgisphere ha fornito i dati per la pubblicazione di un altro studio a firma di Mehra, pubblicato sul BMJ, che aveva indagato la possibile associazione tra ACE-inibitori e sartani e i decessi per COvid19 tra i pazienti ospedalizzati, concludendo che "Our results did not confirm previous concerns regarding a potential harmful association of ACE inhibitors or ARBs with in-hospital death in this clinical context."

Anche in questo caso lo studio è stato ritrattato.

Successivamente alla ritrattazione, l'OMS annunciava la ripresa del programma Solidarity.

A conclusione di questa vicenda, sembra utile sottolineare la necessità di tornare agli studi clinici randomizzati che possono fornire dati validi sull'efficacia delle terapie, nonché l'importanza, come ricordato dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) del monitoraggio attento dei pazienti affetti da COVID-19 che ricevono cloroquina o idrossicloroquina, a causa degli effetti indesiderati gravi che possono derivare da questi trattamenti.

NEWS

Circolare del Ministero della Salute del 04/06/2020 "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021".

Le indicazioni e le evidenze a supporto della vaccinazione per l'età pediatrica

Il Ministero della Salute ha pubblicato sul proprio sito internet il documento relativo alle strategie vaccinali per la stagione 2020-2021 con cui viene chiesto alle Regioni di anticipare la campagna vaccinale da inizio ottobre e di ampliare l'offerta gratuita nella fascia d'età 60-64 anni. È questa una delle principali novità, ma certo non l'unica. Si raccomanda, infatti, la vaccinazione anche per gli esercenti le professioni sanitarie e socio-sanitarie che operano a contatto con i pazienti e gli anziani istituzionalizzati in strutture residenziali o di lungo degenza, nella prospettiva di una iniziativa legislativa che la renda obbligatoria", nonché per la popolazione pediatrica nella fascia di età 6 mesi-6 anni, per la quale la Circolare precisa che "allo stato attuale esistono sul territorio nazionale più Regioni che offrono gratuitamente, su richiesta, la vaccinazione ai bambini e adolescenti sani a partire dai 6 mesi di età, in collaborazione con i medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta (PLS). Dal momento che, stante l'attuale situazione pandemica causata dal SARS-CoV-2, non esistono le condizioni per condurre uno studio pilota teso a valutare fattibilità ed efficacia in pratica della vaccinazione influenzale fra i 6 mesi e i 6 anni, si fornisce la bibliografia a oggi

disponibile su protezione di comunità ed efficacia della vaccinazione influenzale in età pediatrica, che mostra l'opportunità di raccomandare la vaccinazione in questa fascia di età, anche al fine di ridurre la circolazione del virus influenzale fra gli adulti e gli anziani nell'attuale fase pandemica".

Su questo aspetto il Dg della Prevenzione sanitaria, Gianni Rezza, ha precisato che "al momento non è prevista la gratuità per la vaccinazione dei bimbi da 6 mesi a 6 anni ma si è al lavoro per trovare le coperture finanziarie per renderlo gratuito".

Considerato che sull'opportunità di estendere la vaccinazione antiinfluenzale ai bambini da 6 mesi a 6 anni, il Ministero invita a leggere la biografia a supporto e che il documento appena pubblicato da un gruppo di esperti* dedica un intero capitolo alla suddetta questione, se ne propone qui un estratto, rimandando per gli altri aspetti alla lettura integrale del documento disponibile al link sottostante.

Estratto da **"Vaccinazione antinfluenzale: che cosa dicono le prove scientifiche"**

* <https://fioritieditore.com/salute-e-istituzioni/>

Cap. 10 pag 37 Ci sono prove da RCT che la vaccinazione antinfluenzale dei bambini abbia più vantaggi che svantaggi?

Sui Quaderni dell'Associazione Culturale Pediatri/ACP si è tenuto un dibattito in merito alle 7 condizioni necessarie per introdurre una vaccinazione di massa come l'antinfluenzale per i bambini (Buzzetti e Cavallo 2018, Donzelli 2018c, Buzzetti 2018, Donzelli 2019). Lì si ripropone anche per la valenza generale, applicabile a decisioni sull'introduzione di molte vaccinazioni di massa, anche destinate ad altre fasce di popolazione.

- 1) La malattia per cui si propone il vaccino deve essere sufficientemente grave.

Gli autori riportano che nella stagione 2016-17 il numero totale di casi gravi e confermati per influenza ricoverati in terapia intensiva sono stati 230 nell'intera popolazione italiana (95% con almeno un fattore di rischio), dei quali 68 deceduti (il 100% con fattori di rischio preesistenti) (Epicentro 2018); il 25% di queste persone era vaccinato. Nella stagione 2017-18 i casi gravi ricoverati in terapia intensiva sono stati 729, di cui 153 deceduti; 15 i casi gravi segnalati in donne gravide, con 2 decessi; 11 i bambini deceduti con meno di 14 anni. Nello stesso periodo di osservazione in Italia sono morte per tutte le cause più di 200.000 persone e tra queste alcune migliaia di bambini.

Questo conforterebbe l'idea di vaccinare solo i soggetti a rischio e non tutti indiscriminatamente...

2) Il vaccino dev'essere efficace.

Secondo la revisione Cochrane (Jefferson et al. 2018) 12 bambini dovrebbero in media essere vaccinati per evitare un caso di sindrome simil-influenzale (N.d.R.: che comprende i casi di influenza, clinicamente non distinguibili). Gli altri 11 riceverebbero tutti gli anni un'iniezione di vaccino senza ricavarne benefici. [NB: il numero di individui da vaccinare per evitare una sindrome influenzale dà un messaggio più comprensibile rispetto a quello di una percentuale di efficacia di un vaccino, che per essere intesa correttamente deve essere ricondotta anche alle probabilità di sviluppare quella malattia in una data popolazione].

3) Il vaccino deve avere effetti avversi limitati per frequenza e gravità.

I dati sugli eventi avversi [per i vaccini in commercio] non sono stati ben descritti negli studi disponibili. Sono necessari approcci standardizzati alla definizione, all'accertamento e alla segnalazione di eventi avversi (Jefferson et al. 2018). L'incidenza di otite media è probabilmente simile tra vaccinati e non vaccinati (31% verso 27%), sebbene gli intervalli di confidenza non escludano un importante aumento di otite media dopo la vaccinazione (RR 1.15, 95% IC 0,95-1,40; 884 partecipanti; prove di moderata certezza).

[In seguito per altro si sono rilevati in Europa migliaia di casi di narcolessia (una patologia grave e incurabile) associati a uno dei vaccini antinfluenzali, il Pandemrix.] (Doshi 2018)

4) L'organizzazione dev'essere in grado di reggere.

Il vaccino va somministrato tutti gli anni, e quindi bisogna prevedere un gran numero di somministrazioni vaccinali in più per ogni bambino che andrebbero ad aggiungersi al carico di lavoro di ASL o Pediatri di famiglia (che per queste vaccinazioni ricevono pagamenti extra).

5) Ci devono essere le risorse sufficienti.

Si veda il punto 4. Gli autori concludono: le frequenti richieste di estensione dell'offerta attiva e gratuita, che hanno più volte incontrato la posizione contraria del Ministero, sostenuta dai dati oggettivi della letteratura scientifica e della sorveglianza epidemiologica, possono contribuire a rafforzare dubbi e sospetti

nella popolazione, portando disorientamento e ricadute negative sulla credibilità di tutto il Sistema: il rischio è di rafforzare il fenomeno dell'esitazione vaccinale. E auspicano una maggior discussione, oggettiva e serena, su efficacia, incertezza, e una sana comunicazione verso le persone.

Il dibattito che ne è seguito, ha aggiunto altre due condizioni alle prime 5 (Donzelli 2018c e 2019):

6) Valutare gli effetti collaterali (avversi o benefici, anche aspecifici) con follow up ben maggiore

di quello degli studi registrativi, con ricerche di disegno adeguato. Andrebbero anche stimati possibili impatti ambientali, per modificazioni microbiche sotto la pressione selettiva di vaccinazioni universali (rimpiazzo ecologico di ceppi differenti, com'è stato per es. per pneumococco o H. influenzae b).

7) (per stabilire le priorità) Effettuare una seria valutazione costo-opportunità.

Una valutazione costo-opportunità rende ancor più discutibile l'offerta generale gratuita di questa vaccinazione dai punti di vista della Società o di un SSN che voglia ottimizzare la resa in salute delle risorse assegnate dal Paese.

Infatti, se la torta di risorse del Fondo Sanitario Nazionale ha perimetro fisso e una porzione per alcuni assistiti si allarga, si riducono le porzioni per altri.

L'Economia sanitaria dovrebbe sempre prefigurare i risultati netti di ogni intervento allocativo: anche dove da un investimento si attendano benefici superiori ai danni diretti, al bilancio vanno sottratti i malefici che la corrispettiva riduzione di risorse genererà in altre parti del sistema. Senza scelte razionali su dove attingere per finanziare nuovi interventi, i tagli possono cadere alla cieca in aree già in sofferenza, compromettendo interventi con possibili rendimenti in salute maggiori o molto maggiori.

Un'altra distorsione nelle valutazioni di Health Technology Assessment/HTA è l'impiego dell'ICER (Incremental cost-effectiveness ratio), costo incrementale per anno di vita guadagnato in condizioni di salute, o QALY, e considerare soglie di accettabilità (es. € 50.000/QALY), sotto cui un intervento si considera costo-efficace, da attivare. In Italia tale soglia è riferita a stime di costi medi/QALY (nella prospettiva del SSN o della Società), ma così la spesa sanitaria può solo

aumentare; se poi la spesa ha perimetro bloccato, si verificherà quanto sopra descritto, con sottrazione di risorse ad altri interventi, che potrebbero avere rendimenti in salute maggiori e più certi.

Inoltre usare per soglia di accettabilità un costo medio/QALY, viola il principio base dell'analisi economica costo-opportunità (Donaldson et al. 2002). Il confronto, infatti, non dovrebbe avvenire con il costo medio, ma con i costi minori/QALY, cioè con le migliori alternative possibili. Molti altri semplici interventi sanitari avrebbero rese maggiori di nuove vaccinazioni indiscriminate: es. colloqui motivazionali o prescrizioni di esercizio per aumentare l'attività fisica degli assistiti, o 5' di intervento breve + materiali di autoaiuto per smettere di fumare (Owen et al. 2011), da destinare ai fumatori in genere, e a genitori fumatori in particolare.

Purtroppo, al di là di questi doverosi confronti, la vaccinazione antinfluenzale potrebbe comportare altri seri problemi riconducibili ai sopra citati punti 3) e 6), come un'interferenza virale.

10.1. È razionale introdurre la vaccinazione antinfluenzale nei bambini dai 6 mesi di vita, con due dosi di vaccino antinfluenzale, per il rischio di concomitante epidemia di COVID-19?

Al punto **2.1.** si sono già riportate le conclusioni della revisione sistematica Cochrane sull'antinfluenzale nei bambini (41 studi, oltre 200.000 partecipanti): **per evitare 1 sindrome influenzale (ILI) 12 bambini** di 2-16 anni **devono ricevere vaccinazioni antinfluenzali** (con virus inattivati). L'efficacia nei bambini inferiori ai 2 anni sembra ancor minore (Jefferson et al. 2018).

Poiché le sindromi influenzali (ILI) includono anche le vere influenze e non sono da queste distinguibili, si ritiene in pratica più corretto riferirsi ai risultati ottenibili sull'insieme delle sindromi influenzali.

In seguito sono stati pubblicati altri due studi: uno su 12 mila bambini, finanziato da GlaxoSmithKlein (Claeys et al. 2018) e con i principali ricercatori in relazioni finanziarie con lo sponsor (v. punto **5.2.**), che paragonava il vaccino antinfluenzale con vaccino antipneumococco, antiepatite A o antivaricella, e che dunque sottostimava le reazioni indesiderate rispetto a un vero placebo o al non iniettare nulla. L'efficacia vaccinale (EV) nei confronti delle ILI è risultata modesta, con una riduzione del 13%. Il secondo studio, finanziato da Sanofi Pasteur (Pepin et al. 2019), aveva dipendenti dello sponsor come ricercatori principali, molti altri ricercatori in relazioni finanziarie con lo sponsor, ed è stato interrotto precocemente rispetto al protocollo "per benefici": tutte condizioni mediamente associate con l'esagerazione di benefici e sicurezza di un

farmaco, rispetto a studi sullo stesso prodotto che non presentino queste caratteristiche (v. punto **5.2.**). Lo studio aveva per obiettivo dimostrare l'efficacia teorica nei confronti dei soli ceppi influenzali contenuti nel vaccino, e non ha riportato nulla rispetto alle ILI.

Per questi motivi si ritiene che i due suddetti studi non aggiungano nulla alle conclusioni della revisione Cochrane (Jefferson et al. 2018). Quanto alla sostenibilità della proposta estensione della vaccinazione ai bambini, la *media* di 12 bambini da vaccinare per evitare 1 ILI va da un minimo di 11 a un massimo di 25 vaccinazioni (Jefferson et al. 2018) Trattandosi quasi sempre di bimbi mai prima vaccinati, occorrono due somministrazioni: dunque per evitare 1 ILI si dovrebbero praticare in media 24 iniezioni di vaccino (da 22 a 50). Ciò comporterebbe carichi di lavoro aggiuntivi pesanti per gli operatori, costi aggiuntivi per ore di lavoro di Centri vaccinali e compensi a Pediatri, oltre ai costi di vaccini da ripetere tutti gli anni. Per non parlare di reazioni indesiderate per i bambini (le sole reazioni in sede di iniezione interessano circa un bimbo su tre) (Pepin et al. 2019), e del tempo di vita e di lavoro perso per i genitori che li dovrebbero accompagnare. Il bilancio netto sembra decisamente sfavorevole.

A maggior ragione dopo aver verificato di quanto si riducano anche le diagnosi influenzali applicando le più sostenibili tra le misure non farmacologiche apprese durante la pandemia di COVID-19 (Sakamoto et al. 2019): maggiori attenzioni al distanziamento fisico nei mesi di massima circolazione influenzale, miglior igiene delle mani, ventilazione dei locali e accorgimenti con superfici critiche come i rubinetti a manopola (Donzelli e Giudicatti 2020), che meriterebbero di essere mantenute anche in un'auspicata era post-COVID.

Covid 19 in bambini e adolescenti

Dai dati forniti dai CDC nazionali emerge che i casi confermati di Covid 19 nella fascia d'età tra 0 e 18 anni è stata del 2% negli USA, il 2,2% in Cina, lo 0,8% in Spagna.

La fotografia dei casi pediatrici in Italia è stata scattata nello studio pubblicato sulla rivista *Pediatrics* a cura dell'Istituto Superiore di Sanità, con la partecipazione del Ministero della Salute e dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma: i casi pediatrici rappresentano l'1,8% del totale e sono meno gravi rispetto alle altre classi di età. L'età ≤ 1 anno e la presenza di condizioni patologiche preesistenti rappresentano fattori di rischio di gravità della malattia.

Sempre in Italia, da quando è iniziata l'epidemia, sono morti quattro bambini al di sotto dei nove anni e nessuno nell'età compresa tra i 10 e i 19 anni, su un totale di quasi 33mila morti.

I bambini rappresentano, quindi, una percentuale esigua dei casi segnalati di COVID-19, così come riportato dallo stesso Ministero della Salute sul proprio sito e come evidenziato proprio in una delle zone epicentro della pandemia in Italia, Vo Euganeo,

dove è stato condotto dal team di Andrea Crisanti dell'Università di Padova, uno studio epidemiologico con esecuzione di tamponi nasofaringei nell'85,9% della popolazione, all'inizio del lockdown, e nel 71,5% quando la chiusura è finita.

Nessuno dei 234 bambini di Vo' tra 0 e 10 anni, sottoposti a test nelle due riprese, è risultato positivo al virus, nemmeno se avevano persone infettate in famiglia e solo l'1% dei soggetti tra gli 11 e i 20 anni (gli alunni delle scuole medie inferiori e superiori) è risultato positivo al tampone.

In conclusione, i bambini si ammalano poco e se si ammalano le manifestazioni cliniche sono lievi, con poche eccezioni per lo più limitate a manifestazioni infiammatorie come la malattia simil-Kawasaki non specifica del SARS-COV 2, ma che potenzialmente potrebbero da questo essere scatenate. In merito, va segnalato, che tale malattia è nota dagli anni '80 e che i pediatri italiani hanno imparato a riconoscerla e trattarla (Associazione culturale pediatri <https://acp.it/it/2020/05/bambini-e-coronavirus-la-doverosa-ricerca-di-un-equilibrio-tra-i-presunti-rischi-e-i-documentati-danni-collaterali.html>)

Diverse ipotesi sono state formulate per spiegare il minor coinvolgimento di questa fascia d'età, dagli eventuali meccanismi immunologici (naturali o mediati) alla non completa maturità del sistema immunitario non capace quindi di reagire in modo eccessivo come accade invece negli adulti, alla minor suscettibilità dei vasi sanguigni all'attacco del processo infiammatorio, alla minor espressione e diversa distribuzione del recettore ACE2, a cui il virus si lega tramite la sua proteina "spike". La concentrazione di questi recettori potrebbe essere diversa nelle cavità nasali e nei polmoni dei bambini, dove il virus sembra entrare in prima battuta, rendendoli così meno propensi ad avere forme serie di COVID-19. I recettori ACE2 sono molto più concentrati nei reni degli adulti che in quelli dei bambini e anche questo potrebbe spiegare la diversa gravità di COVID-19 nelle persone più anziane.

Recentemente, proprio partendo dall'osservazione che i bambini risultano più protetti rispetto alla Covid, un gruppo di ricercatori dell'Università di Tor Vergata e La Sapienza ha valutato che una proteina dell'immunità naturale, la lattoferrina, presente già nel latte materno, che protegge dalle infezioni impedendo ai patogeni il passaggio nelle cellule della mucosa respiratoria e intestinale, potrebbe essere efficace nel trattamento dei pazienti Covid positivi.

Di seguito si propone una sintesi dello studio.

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Sintesi da: **Lactoferrin as Protective Natural Barrier of Respiratory and Intestinal Mucosa against Coronavirus Infection and Inflammation**

Int. J. Mol. Sci. **2020**, *21*, 4903; doi:10.3390/ijms21144903

Recenti studi hanno dimostrato che componenti delle secrezioni umane, appartenenti all'immunità innata, sono elementi chiave delle difese dell'ospite agendo come una barriera cardine contro le infezioni virali. Recentemente è stato evidenziato un interesse crescente per il possibile ruolo preventivo della lattoferrina, una glicoproteina delle secrezioni umane che fa parte di un sistema difensivo non specifico, noto per svolgere un ruolo importante contro le infezioni e l'attività microbica e virale, per gli effetti antinfiammatori su diverse superfici mucose e in grado di regolare il metabolismo del ferro.

La lattoferrina (Lf), appartenente alla famiglia Tf, è in grado di chelare in modo reversibile due Fe (III) per molecola con elevata affinità ($K_d \sim 10^{-20}$ M). È una glicoproteina cationica di ca. 690 residui di aminoacidi e diversamente da Tf, che rilascia ferro a valori di pH inferiori a 5,5, Lf lega il ferro ferrico fino a valori di pH di circa 3.0. La lattoferrina umana è costitutivamente secreta dalle ghiandole esocrine e dai neutrofili nei siti di infezione e infiammazione (10^6 neutrofili rilasciano 15 g di Lf), possiede una potente attività antinfiammatoria e immunomodulatoria. L'attività antinfiammatoria dipende dalla sua capacità di entrare, attraverso l'endocitosi mediata dal recettore, all'interno delle cellule ospiti e traslocarsi nel nucleo, regolando così l'espressione genica pro-infiammatoria. Lf è in grado di indurre down regulation delle citochine proinfiammatorie e di potenziare la risposta immunitaria adattiva; inoltre, attraverso queste azioni è in grado di contrastare e ripristinare i disordini legati al ferro. È stato dimostrato che Lf agisce da *scavenger* nel sovraccarico di ferro e nell'infiammazione dell'epitelio polmonare di topi infetti da *Pseudomonas aeruginosa*; la lattoferrina bovina è in grado di riequilibrare le proteine di manipolazione del ferro polmonare e ridurre il sovraccarico di ferro bronco-alveolare, uno dei principali attori nella progressione e nell'esacerbazione dell'infezione.

La lattoferrina è anche in grado di prevenire l'infezione virale nelle fasi iniziali, impedendo l'ingresso di particelle virali nelle cellule ospiti, bloccando il recettore cellulare e / o legandosi direttamente alle particelle virali. È stata, comunque, osservata anche un'efficacia nella fase post infezione.

L'attività della lattoferrina è stata anche studiata in relazione allo pseudovirus SARS nelle cellule Myc: Lf è stata in grado di bloccare il legame della proteina spike con le cellule ospiti, indicando una sua funzione inibitoria nella fase di attacco virale, tuttavia, Lf non ha bloccato l'ingresso del virus per interazione diretta della proteina spike con ACE-2, il recettore funzionale di SARS-CoV e SARS-CoV-2.

L'attuale modello accettato suggerisce che Lf potrebbe bloccare l'ingresso virale interagendo con i proteoglicani di eparan solfato (HSPG), che mediano il trasporto di particelle di virus extracellulari dai siti di ancoraggio a bassa affinità a quelli di alta affinità come ACE-2. Presi insieme, questi risultati suggeriscono che Lf potrebbe svolgere un ruolo protettivo nella difesa dell'ospite contro l'infezione da SARS-CoV-2 attraverso il legame agli HSPG, bloccando così l'inizio interazione tra SARS-CoV-2 e cellule ospiti.

Inoltre, la capacità di Lf di entrare all'interno del nucleo può anche contrastare l'attivazione della tempesta di citochine, evitando così l'alterazione dell'omeostasi del ferro sistemico, polmonare o intestinale, e l'esacerbazione della malattia.

Un effetto recentemente studiato di Lf è quello relativo alla capacità di regolare l'attivazione del plasminogeno, che aggiunge un ulteriore controllo nella cascata coagulativa promossa dal virus. LF può esercitare effetti regolatori negativi sulla migrazione cellulare tramite inibizione dell'attivazione di Plg e attraverso la regolazione della fibrinolisi.

Questa attività è stata confermata anche dall'evidenza che un peptide con sequenza di aminoacidi derivata dalla lattoferrina ha mostrato attività antitrombotica.

Su clinicaltrials.gov sono disponibili più di 140 studi che hanno dimostrato un importante contributo della lattoferrina su anemia, infezioni batteriche e virali, sia comunitarie che nosocomiali, infiammazione e prevenzione della sepsi. Questi studi hanno valutato la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di Lf sia come integratore alimentare orale sia come spray intranasale.

Nel ricordare agli operatori sanitari della **ASL di Teramo** l'importanza di segnalare le reazioni avverse in accordo con il Sistema nazionale di segnalazione spontanea, si raccomanda di utilizzare esclusivamente la casella postale **farmacovigilanza@aslteramo.it**



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Sant'Omero
via alla Salara s.n.c.

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
Farmacista	Veronica Scurti		veronica.scurti@aslteramo.it
			crfv@aslteramo.it