

# CIVITAS HIPPOCRATICA

ANNO XLIII  
NUMERO 1/2  
GENNAIO/APRILE  
2022

ISSN 1124 - 5301  
Spedizione in a.p. art. 2 comma 20/c  
legge 662/96 - Filiale di Salerno

Rivista bimestrale  
del Centro Studi  
di Medicina



HIPPOCRATICA  
CIVITAS  
SALERNO



# CIVITAS HIPPOCRATICA

ANNO XLIII  
NUMERO 1/2  
GENNAIO/APRILE  
2022

Rivista bimestrale  
del Centro Studi  
di Medicina



**HIPPOCRATICA  
CIVITAS  
SALERNO**



**Pubblicazione bimestrale del Centro Studi di Medicina "Civitas Hippocratica"**

Via degli Etruschi, 13 - 84135 Salerno

e-mail: civitashippocratica@yahoo.it

Autorizzazione del Tribunale di Salerno n. 515 del 15/12/1979

Spedizione in abbonamento postale art. 2 comma 20/c L. 662/96 - Filiale di Salerno

La Rivista viene inviata gratuitamente ai Soci del Centro Studi  
Socio Ordinario € 30,00 - Socio Onorario € 60,00  
Numeri arretrati e Supplementi € 10,00 - Atti Congressi € 20,00  
Versamento sul c/c n. 1000/14049 presso Intesa Sanpaolo  
di Salerno (IBAN: IT33 H030 6915 2161 0000 0014 049)  
intestato al Centro Studi di Medicina "Civitas Hippocratica".

**Direttore Responsabile**

Domenico Della Porta

**Direttore**

Mario Colucci

**Comitato di redazione**

Adriano Berra, Giovanni Biasiucci, Corrado Caso, Alberto Catalano, Giuseppe Lauriello, Bruno Musio, Domenico Serino, Loredana Serino, Pio Vicinanza.

**Comitato scientifico**

C. Carella / Napoli, A. Carli / Siena, C. D'Aniello / Siena, S. Formisano / Napoli, G. Girbino / Messina, S. Lombardi / Napoli.

**Norme per i collaboratori**

Coloro che desiderano inviare scritti da pubblicare su questa Rivista debbono farli pervenire al seguente indirizzo:

**Redazione della Rivista "CIVITAS HIPPOCRATICA"**

**Via degli Etruschi, 13 - 84135 Salerno**

**e-mail: civitashippocratica@yahoo.it**

La Direzione della Rivista si riserva la scelta dei lavori da pubblicare nei vari numeri, essendo la precedenza condizionata alla migliore armonizzazione dei contenuti e di apportare modifiche strutturali al lavoro per uniformarlo alle norme redazionali.

I lavori devono essere inediti e inviati in duplice copia, dattiloscritti a doppio spazio, in una sola facciata. E' auspicabile l'invio del lavoro su floppy disk o Cd Rom in Word per Windows o Macintosh. Le figure devono essere inviate, in un altro file, in formato TIF, JPG o EPS.

Nella prima pagina verranno indicati: il titolo, il nome e cognome per esteso degli Autori, l'Ospedale o Istituto di appartenenza e l'indirizzo dell'Autore al quale inviare eventuali comunicazioni, bozze ed estratti.

Ad ogni lavoro bisognerà allegare un riassunto (non più di 200-250 parole) e le parole chiave in italiano ed in inglese.

Il testo, redatto in italiano o inglese, dovrà articolarsi in: premessa, materiale (o pazienti) e metodi, risultati, discussione, conclusioni. La bibliografia dovrà essere completa secondo le norme internazionali (cognome per esteso, iniziale del nome, titolo del lavoro in lingua originale, titolo del periodico, anno, volume, pagina di inizio e di fine).

La correzione delle bozze di stampa dovrà essere limitata alla semplice revisione tipografica. Le bozze di regola vengono inviate una sola volta all'Autore: diligentemente corrette e definitivamente licenziate, debbono essere restituite a stretto giro di posta. In caso di ritardo verranno corrette in redazione. Unitamente alle bozze verrà comunicato agli Autori l'importo reattivo al contributo stampa ed estratti.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente la responsabilità degli Autori.

Nel caso di pubblicazione di sperimentazioni eseguite su soggetti umani occorre indicare se le procedure eseguite sono in accordo con la dichiarazione di Helsinki del 1975, e relative aggiunte del 1983, e comunque con la normativa etica vigente.

E' riservata la proprietà di qualsiasi articolo pubblicato nella Rivista e ne è vietata la riproduzione anche parziale senza citare la fonte.

Tipografia Tirrena s.r.l. - Viale B. Gravagnuolo, 36 - 84013 Cava de' Tirreni (SA)

Finito di stampare nel mese di Febbraio 2022



## SOMMARIO

### **Editoriale**

IV

*Domenico Serino*

### **Effetto Mozart ed epilessia**

Pag. 1

*Alberto Catalano*

### **I nuovi anticoagulanti orali: un punto d'arrivo?**

Pag. 3

*Silvia Ileana Sara Fattoruso, Gregorio Cennamo, Roberto Conchiglia, Antonio Maisto,  
Francesca Tammaro, Maria Rosaria Cerasuolo, Raffaele Addeo*

### **Compliance, effetti collaterali ed immunità nei malati oncologici sottoposti a vaccinazione anti Sars-Cov-2. Nostra esperienza**

Pag. 6

*Elisa Bellini*

### **Tossicità della terapia con inibitori dell'Aromatasi**

Pag. 11

*Giuseppe Battimelli*

### **Il piano pandemico influenzale PanFlu 2021-23 e la pandemia da coronavirus: alcuni aspetti etici**

Pag. 14

## *Editoriale*

*Per chi non l'avesse ancora fatto, invitiamo a rinnovare l'abbonamento e, quindi, l'iscrizione al Centro Studi "Civitas Hippocratica" per il 2022*

*M.C.*

**Socio Ordinario: € 30,00**

**Socio Sostenitore: € 60,00**

Versamento sul c/c n. 1000/14049 presso Intesa San Paolo di Salerno (IBAN: IT33 H030 6915 2161 0000 0014 049) intestato al Centro Studi di Medicina "Civitas Hippocratica".

# Effetto Mozart ed epilessia

Domenico Serino

Paediatric Neurology Department - Royal Aberdeen Children's Hospital - ABERDEEN (UK)

Ricevuto in Redazione il 19 ottobre 2021

**Parole chiave:** Epilessia, Effetto Mozart, Modello Trion.

**Key Words:** Epilepsy, Mozart Effect, Trion's model.

## RIASSUNTO

*Il cosiddetto "Effetto Mozart" è stato descritto per la prima volta da Rauscher et Al. con il loro classico studio di neuropsicologia sull'effetto dell'esposizione alla sonata K448 di Mozart sulle capacità cognitive negli adulti. Hugh et Al. ne testarono qualche anno dopo gli effetti sui pazienti in stato di male epilettico.*

*Questo lavoro rivisita brevemente la storia dell'"Effetto Mozart" in epilettologia ed i meccanismi fisiologici che si ipotizza siano alla sua base.*

## SUMMARY

*The so-called "Mozart Effect" was described for the first time by Rauscher et Al. with their classical neuropsychological study on the effect of the exposure to Mozart's K448 sonata on visuo-spatial reasoning in adults. Several years later, Hugh et Al. tested the effects of such exposure on patients in status epilepticus.*

*This paper briefly summarizes the history of the "Mozart Effect" in epileptology and the physiological mechanisms which are thought to underlie its beneficial effects.*

## INTRODUZIONE

Il cosiddetto "Effetto Mozart" è stato descritto per la prima volta da Rauscher et Al. con il loro classico studio di neuropsicologia sull'effetto dell'esposizione alla sonata K448 di Mozart sulle capacità cognitive negli adulti<sup>1</sup>. Gli Autori riscontrarono che l'ascolto del primo movimento della sonata portasse ad un aumento temporaneo del QI visuospatiale dei soggetti esposti, a differenza di quanto riscontrato nei controlli. La pubblicazione dei dati fu accolta con grande entusiasmo soprattutto al di fuori delle cerchie accademiche, cosa che purtroppo fu forse più un male che un bene per gli autori e la loro scoperta. Come spesso accade anche in altri Paesi, i dati furono ripresi dalla stampa generalista americana con grande faciloneria e superficialità, portando ad eccessivi entusiasmi culminanti addirittura con il finanziamento di contributi statali per l'acquisto di dischi di musica classica per le donne in attesa. Tutto questo portò ad una ferma reazione del mondo accademico che si mostrò molto critico verso lo studio di Rauscher e colleghi, con forti obiezioni nei confronti della metodologia dello studio. Nonostante le repliche degli autori confutassero una buona parte se non tutte le critiche mosse dalla comunità scientifica, la brutta nomea di "falsa

scienza" che l'eccessivo zelo del pubblico per l'Effetto Mozart aveva creato, fece sì che questo studio fosse messo nel dimenticatoio e diventasse una via di mezzo fra leggenda metropolitana e mera curiosità nell'affollato mondo delle pubblicazioni scientifiche.

A tirare fuori l'Effetto Mozart dal cassetto diversi anni dopo furono Hughes e collaboratori<sup>2</sup> che avvalendosi degli strumenti di digitalizzazione musicale comparsi alla fine degli anni '90, decisero di sperimentare l'effetto della K448 su pazienti adulti incoscienti in corso di stato di male epilettico. Gli autori utilizzarono come controllo numerosi brani di musica, sia classica che di altro genere.

L'ascolto di due sonate di Mozart (fra cui la K448) ed una di Bach figlio, corrispose ad una interruzione dello stato di male per tutto il periodo di riproduzione, con una ripresa dell'attività elettrica parossistica all'interruzione della musica. Di particolare nota, si registrarono una improvvisa ripresa e poi interruzione dello stato di male per tutti gli 8 secondi che dividono il primo movimento dal secondo della K448.

Alla luce di questa osservazione, gli autori scomposero digitalmente tutti i brani di musica utilizzati nello studio per capire cosa distinguesse questi tre da tutti gli altri, sia di musica classica che di musica leggera moderna.

La variabile che sembra avere un ruolo chiave nel determinare le peculiari proprietà di queste composizioni ed in particolare la K448, sembra essere la lunga periodicità.

In musicologia, il periodo viene definito come una suddivisione metrica del pezzo musicale. È composto da due o tre frasi musicali, pertanto si sviluppa in 8 o 12 battute. Il periodo con due frasi è chiamato binario, quello a tre ternario.

La musica di Mozart è caratterizzata da periodi molto lunghi, a differenza di altri pezzi di musica classica ma soprattutto della musica moderna, che invece si avvale di una periodicità molto breve.

Altra peculiarità riscontrata dagli autori è che l'effetto di neurostimolazione descritto si riuscisse a ottenere solo quando la musica veniva riprodotta con un pianoforte, mentre altri strumenti, come ad esempio la chitarra, non sortivano effetto. Si è pertanto ipotizzato che il timbro musicale giochi anch'esso un ruolo importante nella neurostimolazione.

Varie ipotesi sono state formulate sul perché la particolare struttura della sonata K448 abbia queste proprietà. La più accreditata fa riferimento al cosiddetto "Modello Trion"<sup>3</sup>, un modello matematico di descrizione del funzionamento della

corteccia cerebrale che ipotizza l'esistenza di una unità elementare di network costituita da tre neuroni, il Trion appunto.

I segnali che i neuroni del Trion si scambiano a flusso continuo fra loro, sono in uno stato di equilibrio dinamico simmetrico. Ogni "deviazione" da questa simmetria viene considerata come una informazione, con un meccanismo paragonabile a quello delle onde portanti nelle apparecchiature radio. Si potrebbe considerare questa simmetria come un "foglio bianco" su cui la corteccia cerebrale "scrive", mentre ogni scostamento da questa simmetria rappresenta il tratto, più o meno ordinato, di una penna.

Rimanendo nella similitudine, ogni attività cerebrale fisiologica rappresenterebbe una scritta coerente, mentre una crisi epilettica sarebbe uno scarabocchio confusionario.

La matematica alla base della K448, ed in particolare la lunga periodicità della composizione, sembra entrare in risonanza con lo schema di trasmissione alla base della simmetria del Trion, "rinforzandone" la simmetria tramite l'input di pattern acustici che richiamano quello stesso schema. Ne deriverebbe che in un soggetto sano si instaurerebbe un temporaneo stato di "ipersimmetria" che spiegherebbe il cosiddetto "effetto Mozart".

In un soggetto con epilessia, questo stato di "simmetria rinforzata" aiuterebbe a tenere a bada l'intrusione da parte di attività elettrica cerebrale anomala che verrebbe quindi più facilmente inibita/oscurata, portando quindi ad una minore attività epilettogena.

E' peculiare come, ai giorni nostri, esista un solo compositore di fama mondiale, il greco Yanni, le cui composizioni possiedono la stessa periodicità dell'opera di Mozart. Per quanto l'effetto delle sue composizioni sulle crisi epilettiche non sia finora mai stato testato, è stato invece rinvenuto lo stesso "effetto Mozart" che nello studio di Raucher et al ha portato ad un potenziamento temporaneo delle competenze visuo-spaziali<sup>4</sup>.

Dopo Hugh e collaboratori, anche altri autori hanno provato a testare le proprietà antiepilettiche della K448. Lin et Al., in particolare, hanno ottenuto diversi risultati interessanti in termini di riduzione nella frequenza delle crisi epilettiche in campioni limitati di pazienti con epilessia<sup>5</sup>.

Purtroppo gli studi di Lin e collaboratori mancano di un braccio di controllo che rinforzerebbe la metodologia alla base

dei loro lavori. Appare quindi promettente lo studio di Grylls et Al. sugli effetti della K448 sui tracciati EEG dei pazienti pediatrici con epilessia<sup>6</sup>. In questo studio randomizzato è stato notato come in tutti i gruppi di età studiati, il gruppo esposto alla K448 presentasse una riduzione statisticamente significativa dell'attività EEG interictale rispetto al gruppo di controllo.

La neurostimolazione musicale come terapia per l'epilessia, oltre ad essere una ipotesi affascinante, sembra cominciare a diventare anche una ipotesi concreta, come testimoniato anche dalla interessante metanalisi di Sesso e Sicca<sup>7</sup>.

Rimaniamo quindi in attesa di studi multicentrici randomizzati che possano potenzialmente trasformare quella che è sinora solo una intuizione intrigante in una consolidata pratica clinica.

## BIBLIOGRAFIA

1. RAUSCHER FRANCES H, SHAW GORDON L, KY CATHERINE N: *Music and spatial task performance*. Nature, 1993; 365(6447): 611
2. HUGHES JR: *The Mozart Effect. Epilepsy & Behavior*, 2001 10; 2(5): 396-417
3. SHAW GL, SILVERMAN DJ, PEARSON JC: *Model of cortical organization embodying a basis for a theory of information processing and memory recall*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1085; 82 (8): 2364-8
4. *The Mozart Effect*. epilepsy.org. Archived from the original on 9 January 2013. Retrieved 2007-08-07
5. LIN LC, LEE WT, WANG CH, CHEN HL, WU HC, TSAI CL, WEI RC, MOK HK, WENG CF, LEE MW, YANG RC: *Mozart K.448 acts as a potential add-on therapy in children with refractory epilepsy*. Epilepsy Behav, 2011 Mar; 20(3): 490-493
6. GRYLLS E, KINSKY M, BAGGOTT A, WABNITZ C, MCLELLANA: *Study of the Mozart effect in children with epileptic electroencephalograms*. Seizure. 2018 Jul; 59: 77-81
7. SESSO G, SICCA F: *Safe and sound: Meta-analyzing the Mozart effect on epilepsy*. Clin Neurophysiol, 2020 Jul; 131(7): 1610-1620

Indirizzo per corrispondenza:

**Dott. Domenico Serino**

e-mail: domenico.serino@nhs.scot

# *I nuovi anticoagulanti orali: un punto d'arrivo?*

*Alberto Catalano*

Presidente Società per la Promozione dell'Educazione Medica (S.P.E.ME.)

*Ricevuto in Redazione il 9 dicembre 2021*

**Parole chiave:** Antagonisti della Vitamina K (VKAS), Terapia Anticoagulante, Anticoagulanti diretti (DOACS), Trombosi, Emostasi, Fattore XIIa, Fattore XIa, Fase di contatto.

**Key Words:** Vitamin K Antagonists (VKAS), Anticoagulant Therapy, Direct Anticoagulants (DOACS), Thrombosis, Haemostasis, Factor XIIa, Factor XIa, Contact Phase.

## **RIASSUNTO**

*Per moltissimi anni la terapia anticoagulante si è basata esclusivamente sull'Eparina e sugli antagonisti della vitamina K (VKAS). Sebbene questi farmaci siano stati strumenti poderosi nel trattamento e nella prevenzione delle malattie trombotiche, il loro uso ha comportato un monitoraggio continuo a causa delle possibili complicanze emorragiche. Soltanto da pochi anni la terapia anticoagulante ha avuto una evoluzione radicale con l'introduzione degli anticoagulanti diretti (DOACS) in grado di inibire selettivamente la Protrombina o il Fattore Xa. L'uso di questi farmaci, però, è condizionato dal fatto che, essendo escreti per via renale e per via epatica, il loro effetto terapeutico dipende dalla funzionalità di questi organi.*

*Per tali motivi sono allo studio nuovi anticoagulanti che agiscono a livello della fase di contatto del processo coagulativo, al fine di ottenere un effetto antitrombotico riducendo il rischio emorragico. Studi sperimentali, infatti, sembrerebbero dimostrare che i fattori XIIa e XIa siano più importanti nel processo trombotico che non in quello emostatico.*

*Sulla base di queste considerazioni è oggetto di studio ed in fase di sviluppo una nuova classe di anticoagulanti.*

## **SUMMARY**

*For many years anticoagulant therapy has been based exclusively on heparin and vitamin K antagonists. Although these drugs have been powerful tools in the treatment and prevention of thrombotic diseases, their use involved continuous monitoring for the possible hemorrhagic complications. Only a few years ago the anticoagulant therapy had a radical evolution with the introduction of direct anticoagulants (DOACS) that can selectively inhibit Prothrombin or Factor Xa.*

*The use of these drugs, however, is conditioned by excretion and their therapeutic effect depends on the function of the kidney and the liver. For these reasons, new anticoagulants are being studied to act at the level of the contact phase of the coagulation process, in order to obtain an antithrombotic effect reducing the hemorrhagic risk. In fact the experimental studies, would seem to show that the factors XIIa and XIa are more important in the thrombotic process than in the hemostatic one.*

*On the basis of these considerations, a new class of anticoagulants is being studied and developed.*

## **INTROUZIONE**

La storia della terapia anticoagulante parte da molto lontano. Anche se entrò negli studi clinici solo nel 1935, risale al 1916 la scoperta dell'Eparina da parte di Jay McLean e William Henry Howell. Nel 1948 fu registrato il Warfarin come rodenticida negli USA, mentre venne approvato ad uso terapeutico come anticoagulante nel 1954. Uno dei primi pazienti cui venne somministrato fu il presidente degli Stati Uniti, Dwight Eisenhower che, nel 1955, reduce da un infarto, era candidato per essere eletto al secondo mandato.

Per oltre 50 anni Eparina e Warfarin sono stati ampiamente utilizzati sia nell'anticoagulazione sia nella prevenzione e nel trattamento delle patologie tromboemboliche.

Anche se si sono rivelati strumenti insostituibili questi farmaci presentano, quello che potremmo definire, "lo stesso limite". Entrambi, infatti, agiscono a più livelli del processo coagulativo con la conseguenza che richiedono un attento monitoraggio.

Di particolare interesse nella pratica medica è la terapia finalizzata alla prevenzione di manifestazioni trombotiche in particolare nei pazienti affetti da Fibrillazione Atriale (FA).

Sulla base di queste esperienze si è sviluppata un'intensa ricerca finalizzata alla sintesi di farmaci che avessero un solo target, ricerca che ha portato alla formulazione, alla registrazione ed alla introduzione nella pratica clinica di quei farmaci definiti prima NOACS (Novels Oral Anticoagulants) e successivamente DOACS (Direct Oral Anticoagulants).

Questo gruppo di farmaci, sulla base del fattore della coagulazione che inibiscono, si dividono in Antitrombinici e Anti Fattore Xa.

Nel primo gruppo è compreso il Dabigatran, nel secondo Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban e Betrixaban.

Purtroppo, però, anche per i DOACS, come con tutti gli anticoagulanti, il sanguinamento rimane l'effetto collaterale principale. Il timore dei possibili sanguinamenti, associato con l'escrezione renale, prevalente per alcuni, associata a quella epatica per altri, di tali farmaci, comporta la necessità di un periodico controllo della funzionalità degli organi coinvolti. Non a caso è indispensabile che i pazienti si affidino comunque ad un centro specializzato. Altro aspetto che ne limita l'uso è la controindicazione nei pazienti con protesi valvolari che di fatto ha impedito che questo tipo di

terapia fosse impiegata in modo generalizzato nei pazienti affetti da FA.

Altri aspetti importanti da considerare, in relazione ai DOACS, sono le condizioni in cui, per eventi acuti come traumi, gravi sanguinamenti o interventi chirurgici in urgenza, è necessario neutralizzare l'effetto anticoagulante.

Gli strumenti a disposizione sono due: concentrati di fattori della coagulazione o inibitori specifici.

Nella prima categoria, farmaci di prima scelta, sono i Complessi protrombinici, principalmente quelli che contengono i fattori II, VII, IX e X della coagulazione e per questo definiti a 4 fattori.

Nella seconda categoria ci sono gli inibitori specifici dei farmaci antitrombinici e anti fattore Xa che agiscono con meccanismi diversi.

Nel primo caso trattasi di un anticorpo monoclonale, l'Idarucizumab, che è prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese. È un inattivatore specifico per Dabigatran ed è indicato nei pazienti adulti trattati con Dabigatran Etxilato.

Nel secondo caso il meccanismo d'azione è diverso. Andexanet alfa, questo è il nome del farmaco, è una forma ricombinante del FXa privato della sua attività ma di cui conserva la struttura di base. In pratica Andexanet lega gli inibitori diretti del FXa con elevata affinità, rendendoli non disponibili per esercitare i loro effetti anticoagulanti.

Il prezzo di questi "antidoti" è molto elevato. Va da circa €. 4000,00 fino a superare i 20.000,00 per Andexanet.

Appare evidente l'enorme differenza di prezzo se paragonato al costo della Vitamina K antidoto principe nel sovradosaggio dei suoi antagonisti.

Purtroppo, da queste considerazioni possiamo affermare che non esiste un farmaco antitrombotico ideale capace, cioè, di prevenire le manifestazioni tromboemboliche senza determinare un'anticoagulazione foriera di possibili complicanze.

Per aggiungere l'obiettivo della sintesi di un farmaco antitrombotico, ma privo di effetti anticoagulanti indesiderati, l'attenzione dei ricercatori si è spostata più a monte lungo il percorso che porta alla formazione della fibrina.

I fattori XI e XII, tenuti come in disparte, hanno raccolto gli interessi quali possibili obiettivi nella creazione di una nuova generazione di "anticoagulanti".

Il fattore XII, insieme alla precallecreina (PK) ed al chininogeno ad alto peso molecolare (HK) sono elementi della fase di contatto. Anche il fattore XI è considerato componente di questa fase poiché lega il chininogeno ad alto peso molecolare, viene attivato dal fattore XII ed attiva a sua volta il Fattore IX. Il fattore XI rappresenta il "link" fra la fase di contatto e la via intrinseca della coagulazione.

Purtroppo fino ad oggi le conoscenze sul contributo che la fase di contatto fornisce allo sviluppo della trombosi erano scarse.

La possibilità di approfondire questo studio si basa su tre vie: la ricerca di base, gli studi epidemiologici e i modelli animali.

## RICERCA DI BASE

Per molti anni la fase di contatto non è stata oggetto di grande attenzione, venendo considerata come ausiliaria nel processo coagulativo. La conoscenza di attivatori esogeni come il caolino, l'acido ellagico, la silice, ecc. che si dimostravano efficaci nell'attivazione della fase di contatto hanno portato allo sviluppo del test di tromboplastina parziale attivato (aPTT) inteso come test di coagulazione globale.

Studi più recenti hanno dimostrato che alcuni polianioni, come DNA, RNA, polifosfati e proteine denaturate, fungono come potenti attivatori della fase di contatto. Queste conoscenze hanno portato a riesaminare il ruolo della fase di contatto in emostasi e trombosi. A ciò si aggiunga che questi attivatori si generano nei siti di attivazione cellulare o piastrinica dell'infiammazione fornendo un collegamento fra la coagulazione e i meccanismi di difesa organici.

In altri termini si è compreso che la fase di contatto partecipa certamente all'emostasi ma ancor più è elemento nel processo trombotico.

## STUDI EPIDEMIOLOGICI

La carenza dei fattori della fase di contatto non è associata a manifestazioni emorragiche importanti, anzi, in particolare, in relazione al fattore XII si ricorda sempre che il signor Hageman, che aveva questo deficit, è morto di embolia polmonare. Il sanguinamento che può verificarsi nei pazienti con carenza di Fattore XI, in corso di intervento chirurgico o per trauma, non si correla con la percentuale di attività del fattore.

È importante sottolineare, invece, che mentre i pazienti con deficit di fattore XI sono a più basso rischio di trombosi venosa profonda e di infarto del miocardio, i pazienti con livelli elevati di Fattore XI sono a più alto rischio di trombosi.

Minore evidenza epidemiologica, invece, si riscontra relativamente al ruolo del Fattore XII, della Precallecreina e del Chininogeno ad alto peso molecolare.

Nei modelli animali carenti di fattore XI e XII si riscontra un normale sanguinamento (nel taglio della coda) ma una ridotta formazione di coaguli in caso di lesioni arteriose e venose.

Sulla base di queste considerazioni si è sviluppata la ricerca per lo sviluppo di nuovi anticoagulanti finalizzati all'inibizione dei fattori XI e XII, e fra i due il fattore XII potrebbe essere considerato un bersaglio più sicuro visto che la sua carenza non è associata ad alcuna manifestazione emorragica, contrariamente al fattore XI.

Probabilmente questo differente ruolo nel determinare il rischio di sanguinamento è legato al fatto che mentre il fattore XI viene attivato dalle prime molecole di trombina che si formano per effetto della cosiddetta via estrinseca, il Fattore XII si attiva solo attraverso gli attivatori di contatto.

I possibili inibitori dei due fattori comprendono inibitori della loro sintesi, anticorpi, ed altre molecole derivanti dagli inibitori naturali e quindi numerosi sono gli studi in corso per valutarne la possibile utilità clinica.

Questa differenziazione delle proprietà farmacologiche degli inibitori dei fattori XI e XII può essere un limite per il loro impiego in clinica.

Per esempio, alcuni anticorpi e inibitori naturali necessitano della via sottocutanea o endovenosa per la loro somministrazione, altri possono essere somministrati indifferentemente per via orale o parenterale. A ciò si aggiunga che alcuni hanno un'azione lenta che richiede circa quattro settimane per poter raggiungere livelli terapeutici.

## INDICAZIONI CLINICHE

Se la trombosi è responsabile del 25% dei decessi in tutto il mondo, si prevede che il suo peso è destinato ad aumentare con l'invecchiamento della popolazione. Gli anticoagulanti, quindi, che rappresentano una linea di difesa imprescindibile, dovranno essere sempre più efficaci e sicuri.

Purtroppo, però, molte esigenze risultano ancora insoddisfatte.

Indubbiamente l'avvento dei DOACs, che hanno sostituito gli antagonisti della Vitamina K nella maggior parte dei pazienti con Fibrillazione Atriale o Trombosi Venosa Profonda, ha rappresentato un grande progresso, così come l'associazione di piccole dosi di Rivaroxaban con aspirina si è dimostrata più efficace dell'aspirina da sola.

Ma, nonostante i molti vantaggi dei DOACS rispetto agli VKAS, ci sono ancora problemi. Ad esempio maggiori sanguinamenti da alcuni siti anatomici con DOACS rispetto ai VKAS, l'efficacia incerta dei DOACS in alcune popolazioni di pazienti e la mancanza di efficacia in altri. Per esempio, l'emorragia gastrointestinale e genitourinaria è più comune con alcuni DOACS rispetto ai VKAS. Inoltre, anche se il rischio di sanguinamento maggiore è inferiore con i DOACS, il sanguinamento rimane l'effetto collaterale principale.

Inoltre, il rischio di sanguinamento con DOACS e antagonisti della Vitamina K è maggiore nei pazienti con insufficienza renale rispetto a quelli con normale funzione. A differenza dei VKAS, i DOACS vengono eliminati attraverso i reni, il che comporta un rischio di accumulo di farmaci e sanguinamento in pazienti con grave disfunzione renale.

Per contro, nei modelli animali anticorpi monoclonali contro i fattori XI e XII hanno dimostrato efficacia antitrombotica.

Sulla base di tutte queste considerazioni nasce la necessità di trovare nuovi approcci nella terapia e nella profilassi antitrombotica, di ricercare nuovi farmaci che moderino i processi coagulativi senza compromettere l'emostasi nel suo complesso.

Già i farmaci ad azione selettiva sul fattore Xa e sulla Trombina hanno consentito di farci percorrere nuove strade dimostrando come questi siano associati ad una riduzione del 50% di rischio di emorragia cerebrale rispetto agli antagonisti della vitamina K.

Ma anche questi presentano rischi associati tali da richiedere ulteriori margini di miglioramento.

## I NUOVI ANTICOAGULANTI

Attualmente sia il fattore XI che il fattore XII sono considerati obbiettivi per lo sviluppo dei nuovi anticoagulanti anche se essi si differenziano dal punto di vista del ruolo svolto. Come già enunciato mentre il fattore XI ha un ruolo rilevante nella via intrinseca venendo attivato dalla Trombina, il Fattore XII interviene nella stessa via solo attraverso l'attivazione nella fase di contatto.

Di conseguenza sono in via di sperimentazione e sviluppo numerosi nuovi farmaci ad azione selettiva sul Fattore XI o XII. Gran parte di essi sono anticorpi monoclonali e numerosi sono i trial clinici in corso.

Fra gli inibitori del fattore XI oltre agli anticorpi monoclonali vi sono compresi ASOs (Antisense oligonucleotides), e piccole molecole.

In conclusione, resta ancora da stabilire se il rapporto rischio/beneficio si dimostrerà essere effettivamente migliore rispetto ai DOACS.

Ciò va di pari passo con gli aspetti economici, nel senso che il rapporto costi/benefici sia sufficiente per gli enti preposti che devono prevederne l'erogazione a titolo gratuito.

Altro aspetto da considerare è che gli inibitori del fattore XI potranno avere indicazioni in quelle patologie per le quali i DOACS non sono stati ancora testati, come nella prevenzione dell'ictus secondario oppure hanno fallito come nella terapia dei portatori di valvole. Gli inibitori del fattore XII potranno rivelarsi utili nella circolazione extracorporea.

## BIBLIOGRAFIA

1. JAMES C FREDENBURGH, JEFFREY I WEITZ: *New anticoagulants: Moving beyond the direct oral anticoagulants*. J Thromb Haemost 2021 Jan;19(1):20-29
2. HIRSH J, EIKELBOOM JW, CHAN NC: *Fifty years of research on antithrombotic therapy: Achievements and disappointments*. Eur J Intern Med. 2019; 70: 1-7.
3. WEITZ JI, HARENBERG J: *New developments in anticoagulants: Past, present and future*. Thromb Haemost. 2017; 117: 1283-8
4. LIPPI G, GOSSELIN R, FAVALORO EJ: *Current and emerging direct oral anticoagulants: State-of-the-art*. Semin Thromb Hemost. 2019; 45: 490-501
5. GROVER SP, MACKMAN N: *Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39: 331-8
6. MACKMAN N, BERGMEIER W, STOUFFER GA, WEITZ JI: *Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches*. Nat Rev Drug Discov. 2020; 19: 333-52

Indirizzo per corrispondenza:  
**Dott. Alberto Catalano**  
e-mail: a.cat@speme.com

# Compliance, effetti collaterali ed immunità nei malati oncologici sottoposti a vaccinazione anti Sars-Cov-2.

## Nostra esperienza

Silvia Ileana Sara Fattoruso, Gregorio Cennamo, Roberto Conchiglia, Antonio Maisto, Francesca Tammaro, Maria Rosaria Cerasuolo, Raffaele Addeo

UOC di Oncologia del P.O. di Frattamaggiore (NA) – ASL NA2 Nord

Ricevuto in Redazione il 9 dicembre 2021

**Parole chiave:** Compliance, effetti collaterali, immunità, cancro, vaccino anti SARS-COV-2, COVID-19.

**Key Words:** Compliance, side effects, immunization, cancer, anti Sars-Cov-2 vaccine.

### RIASSUNTO

Sars-Cov-2 è un nuovo Coronavirus, di origine animale, rilevato in Cina, che ha causato una grave polmonite interstiziale nell'uomo e una sindrome infiammatoria sistemica fatale (COVID-19). Ha causato una pandemia globale nell'ultimo anno, mietendo milioni di morti nel mondo. Nessun farmaco è risultato efficace per curarlo, quindi le industrie farmaceutiche hanno lavorato duramente per creare un vaccino efficace per prevenirlo e porre fine alla pandemia. Il vaccino è stato somministrato ad adulti giovani o meno giovani, anziani, pazienti, e tra questi anche a malati di cancro. L'aggressività del Sars-Cov-2, la sua alta letalità, le reazioni sconosciute al vaccino e la mancanza di qualsiasi precedente esperienza fanno di questo evento un atto medico degno di studio e osservazione.

Da marzo a maggio 2021 abbiamo analizzato un campione di 100 (su un totale di 400) pazienti che hanno ricevuto il vaccino Anti-Sars-Cov-2 nella nostra Divisione di Oncologia Medica. Questi 100 pazienti sono tutti adulti >18 anni con un'età media di 56 anni. Tutti i pazienti stanno ricevendo un trattamento antitumorale attivo per tumori solidi con farmaci citotossici, anticorpi monoclonali, inibitori del checkpoint immunitari o inibitori cdk 4/6. Tutti i pazienti hanno ricevuto la dose di vaccino entro 3-4 giorni prima del trattamento, dopo controllo emocromocitometrico completo. Il trattamento settimanale è stato ritardato di una sola settimana per i farmaci citotossici. La seconda dose di vaccino a volte è stata ritardata fino a 2 settimane per cdk 4/6I.

Per quanto riguarda la compliance, solo pochi pazienti spaventati hanno rifiutato la vaccinazione. Nel campione da noi analizzato, solo 16 pazienti hanno avuto una precedente immunizzazione da infezione o un contatto asintomatico con il virus, come dimostrato dal sierologico AbAnti Sars-Cov-2. 3 pazienti non hanno ricevuto la seconda dose di vaccino. Meno della metà dei pazienti ha riportato dolore al lato dell'iniezione. 19 pazienti su 100 hanno riportato lievi effetti collaterali come: carburante, astenia, mialgia. 3 pazienti hanno avuto effetti collaterali gravi come: temperatura >38,5 °C, nausea e vomito, edema sul lato dell'iniezione e linfadenopatia all'ascella. Ogni effetto collaterale è durato al massimo 3 giorni ed è regredito

con FANS. Tutti i pazienti hanno mostrato immunizzazione dopo due dosi di vaccino e 7 pazienti che hanno somministrato l'AbAnti SPIKE più specifico dopo la prima dose di vaccino sono risultati appena immunizzati.

I pazienti oncologici, considerati pazienti fragili, hanno avuto una buona compliance, un buon profilo di tolleranza e una risposta immunitaria precoce subito dopo una dose di vaccino se studiato per AbAnti Spike. Questo aspetto tardivo appare di un certo interesse.

### SUMMARY

Sars-Cov-2 is a novel Coronavirus, of animal origin, detected in China, that caused a serious interstitial pneumonia in humans and a fatal systemic inflammatory syndrome (COVID-19). It caused the global pandemic in the last year, reaping millions of death in the world. No drugs resulted effective to cure it, so pharmaceutical industries worked hard to make an efficient vaccine to prevent it and going out of pandemic. The vaccine was administered to all people and patients, also cancer patients. The aggression of Sars-Cov-2, the unknown reactions to vaccine and lack of any previous experience make this event a medical act worthy of study and observation.

From March to May 2021 we analyzed a sample of 100 (on a total of 400) patients that received the Anti-Sars-Cov-2 vaccine in our Division of Medical Oncology. These 100 patients are all adults >18 years old with a median age of 56. All patients are receiving an active antitumoral treatment for solid tumors with cytotoxic drugs, monoclonal antibodies, check-point inhibitors or cdk 4/6 inhibitors. All patient received the dose of vaccine within 3-4 days before treatment, after complete blood count. Weekly treatment were delayed just one week for cytotoxic drugs. The second dose of vaccine sometimes was delayed up to 2 weeks for cdk 4/6I.

About compliance, just few patients were scared and refused vaccination. In the sample we analyzed, just 16 patients had a previous immunization from infection or an asymptomatic contact with the virus, as showed by serological AbAnti Sars-Cov-2. 3 patients did not received the second dose of vaccine. Less than half of patients reported pain in

the injection-side.19/100 patient reported mild side effects such as: fuel, asthenia, myalgia. 3 patients had serious side effects such as: temperature >38,5 °C, nausea and vomiting, edema on injection side and linfoadenopathia in axilla. Every side effect is lasted at most 3 days and has regressed with FANS. All patients showed immunization after two dosed of vaccine and 7 patients that dosed the most specific AbAnti SPIKE after the first dose of vaccine resulted just immunized.

Cancer patients, considered frail patients, had a good compliance, a good tolerance profile and an early immune response just after one dose of vaccine if studied for AbAnti Spike. This late aspect appear of some interest.

**INTRODUZIONE**

Da oltre 2 anni e mezzo l’infezione respiratoria COVID-19, causata dal nuovo Coronavirus (SARS-CoV-2), e responsabile dello stato di pandemia dichiarato dall’OMS dal 9 marzo 2020, si sta rilevando come l’affezione più resistente e limitante degli ultimi secoli.

I dati epidemiologici del momento dicono che SARS-CoV-2 è presente in oltre 200 Paesi del Mondo, si sono ammalate di COVID-19 all’incirca 113 milioni di persone in tutto il Globo (febbraio 2021) e, di queste, ne sono decedute 2,5 milioni.

Dall’inizio dell’epidemia, sono stati segnalati, al sistema di sorveglianza del ISS (Istituto Superiore di Sanità) 4.954.380 casi confermati di COVID-19 diagnosticati in Italia dai laboratori di riferimento regionali e 132.747 decessi. (Rapporto sorveglianza ISS del 24 novembre 2021) (Figura 1)<sup>(1)</sup>.

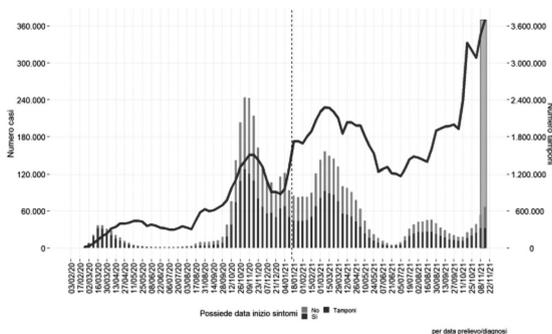


Figura 1: Casi settimanali di Covid-19 diagnosticati in Italia per data prelievo/diagnosi (a sinistra) e numero di tamponi settimanali (a destra)

La letalità del COVID-19 cresce con l’aumentare dell’età ed è più elevata in soggetti di sesso maschile a partire dalla fascia di età 30-39 anni. SARS-CoV-2 colpisce principalmente le vie respiratorie, causando sintomi quali tosse, raffreddore, febbre e, nei casi più severi, difficoltà respiratorie; talvolta, però, può indurre anche infiammazioni sistemiche che si manifestano con sepsi, insufficienza cardiaca e disfunzione multi-organo.

L’infezione da SARS-CoV-2 è particolarmente pericolosa per gli individui over-60, per soggetti “fragili” che presentano patologie croniche (e.g.: diabete, obesità, sindrome metabolica, cardiopatie) e per soggetti immunodepressi per patologie o trattamenti specifici (es: chemioterapici, immunosoppressori).

SARS-CoV-2 è un virus a RNA a singolo filamento

positivo, dotato di pericapside (o envelope). Il pericapside è una sorta di involucro posto attorno al capsid di alcuni virus; esso è formato da fosfolipidi e glicoproteine. SARS-CoV-2 possiede un genoma di 29.881 basi azotate, che codifica per 9.860 aminoacidi. Questo genoma si suddivide in geni per proteine strutturali e geni per proteine non-strutturali.

I geni per le proteine strutturali codificano per la proteina spike (S), la proteina del pericapside (E, da envelope), la proteina di membrana (M) e la proteina del nucleocapside (N) ( Figura 2 ).

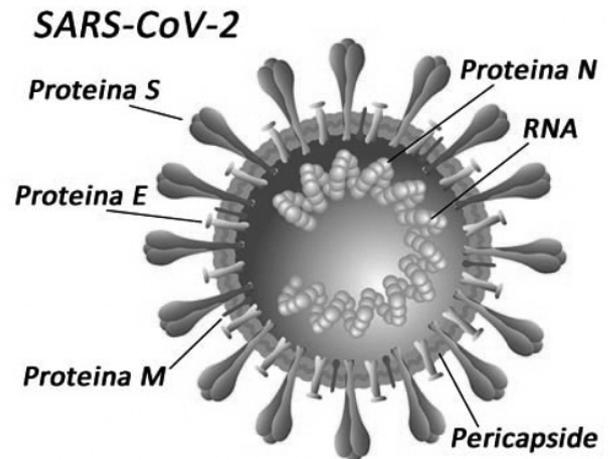


Fig.2 SARS-CoV-2 , nuovo coronavirus

La proteina spike (o proteina S) di SARS-CoV-2 (e di tutti i Coronavirus conosciuti) tappezza la superficie esterna del virus, formando quelle caratteristiche protuberanze che donano al nuovo Coronavirus l’aspetto di una corona (da cui deriva, appunto, il termine “Coronavirus”).

La proteina strutturale Spike è formata da due componenti aminoacidiche maggiori, chiamate subunità S1 (14-685) e subunità S2 (686-1.273). La subunità S1 ospita una sequenza di aminoacidi nota come RBD (“Receptor Binding Domain”, ossia dominio di legame al recettore), fondamentale per legare il virus alle cellule dell’ospite.

La subunità S2, invece, è la sede di sequenze aminoacidiche (peptide di fusione, HR1, HR2, dominio transmembrana e dominio citoplasmatico), la cui funzione finale è favorire la fusione e l’ingresso del virus nelle cellule dell’ospite.

La proteina spike è fondamentale per avviare il processo di infezione dell’ospite. Il processo d’infezione condotto da spike può suddividersi in due momenti: 1) il legame alla cellula ospite che è la fase in cui il virus aggredisce e si lega alle cellule dell’organismo che poi infetterà, 2) La fusione della membrana virale con la membrana della cellula ospite. Quest’ultima è la fase che permette al virus di introdursi nelle cellule dell’organismo aggredito e diffondervi il suo genoma. La proteina spike effettua il legame alle cellule dell’ospite attraverso la sequenza RBD della subunità S1. Gli studi scientifici hanno osservato che la sequenza RBD si lega alle cellule ospiti per mezzo di un’interazione con il recettore ACE2 posto sulla superficie della membrana plasmatica delle cellule. ACE2 è un enzima

ed è omologo di ACE, la proteina deputata a convertire l'angiotensina<sup>(1,2)</sup>.

Con la trascrizione e la replicazione del genoma virale, SARS-CoV-2 comincia a diffondersi nell'ospite, dando il via alla malattia infettiva vera e propria.

In questa fase, il virus agisce sull'organismo ospite sia con un'attività citocida sia con meccanismi immuno-mediati.

Per quanto concerne l'attività citocida, le evidenze suggeriscono che SARS-CoV-2 induca apoptosi e lisi cellulare; più nel dettaglio, è emerso che il virus produca dei sincizi all'interno della cellula infettata e causi la rottura dell'apparato di Golgi, una volta replicatosi, con conseguente apoptosi cellulare.

Per quanto riguarda invece i meccanismi immuno-mediati, le ricerche hanno dimostrato che SARS-CoV-2 coinvolge sia il sistema immunitario innato, sia quello adattativo (anticorpi e linfociti T).

Le cellule del sistema immunitario raggiungono il sito d'infezione e aggrediscono il virus, eliminando, nella maggior parte dei casi il virus dall'organismo. In una certa percentuale di casi, però, accade che la malattia infettiva stimoli una risposta immunitaria aberrante. In particolare pare che il virus causi una sovrapproduzione di citochine pro-infiammatorie (es: IL-1, IL-2, IL-6, ecc.) che si accumulano nei polmoni, fino a danneggiare il parenchima polmonare.

I dati clinici e altre ricerche hanno dimostrato che la sovrapproduzione di citochine pro-infiammatorie osservata in presenza di una grave infezione da SARS-CoV-2 può estendersi ad altri organi (es: cuore, reni, intestino), causandone la disfunzione, e possa alterare la cascata coagulativa portando alla formazione di trombi e l'insorgere di una CID.

SARS-CoV-2 sembra innescare una sovrapproduzione di citochine pro-infiammatorie estesa a tal punto da determinare quella che in letteratura è definita "sindrome da tempesta di citochine"<sup>(2-4)</sup>.

La strategia terapeutica ha visto coinvolti medici infettivologi di tutto il mondo, internisti, pneumologi, ma è stata di fatto sviluppata solo empiricamente e sulla base delle ospedalizzazioni effettuate. Tanti schemi terapeutici sono però risultati fallimentari portando i pazienti a ricoverarsi in terapia intensiva ed a non sopravvivere all'infezione.

Non esistono al momento terapie approvate e convalidate per curare tale infezione vista l'elevata patogenicità di Sars-Cov-2 e la mancanza di conoscenze approfondite sul virus. Sono in corso diversi studi che studiano l'efficacia potenziale di alcuni farmaci quali Remdesivir, immunoglobuline, interferone, ASCO9F più oseltamivir, ritonavir più oseltamivir, lopinavir più ritonavir ed altri farmaci<sup>(5)</sup>.

L'unica arma attualmente disponibile in tutto il globo è rappresentata dal vaccino anti Sars-Cov-2. Dal 27 novembre 2020 in tutto il Mondo sono state somministrate le prime dosi di vaccino, ad oggi anche la dose di "rinforzo" o dose "booster" o terza dose.

Dall'Indonesia alla Cina all'America, la campagna vaccinale ha visto la somministrazione di miliardi di dosi (Tabella 1).

I pazienti neoplastici possono avere un rischio maggiore di gravi complicanze al COVID-19 a causa della loro malattia, del trattamento del cancro, dell'età e

**8.066.601.720 TOTALE DOSI SOMMINISTRATE**

**32.801.815 DOSI SOMMINISTRATE IL 2021-12-01**  
**54,62% PERSONE CON ALMENO LA PRIMA DOSE SULLA POPOLAZIONE**

**3.446.522.420 PERSONE VACCINATE CON 2 DOSI**  
**43,77% PERSONE VACCINATE CON 2 DOSI SULLA POPOLAZIONE**

Tabella 1: Totale TERZE DOSI somministrate: 252.704.589, il 3,21% della popolazione. Ultimo aggiornamento: 1-12-2021

delle comorbidità. Sono disponibili pochi dati sui profili di efficacia e sicurezza dei vaccini contro SARS-CoV-2 in pazienti con cancro, con conseguenti modelli di salute predittivi imprecisi<sup>(6)</sup>.

Presso la nostra Divisione di Oncologia, nel Marzo del 2021 abbiamo iniziato uno studio osservazionale sulla compliance, gli effetti collaterali e l'eventuale immunizzazione nei malati oncologici, da sempre ritenuti una popolazione di malati particolari per l'immunodepressione conclamata o latente indotta dalla malattia e dai trattamenti oncologici.

## MATERIALI E METODI

Da metà marzo a fine maggio 2021 abbiamo analizzato un campione di 100 (su un totale di 400) pazienti che hanno ricevuto il vaccino Anti-Sars-Cov-2 c/o la nostra Divisione di Oncologia Medica. Questi 100 pazienti sono tutti adulti >18 anni. Di tutti i malati inclusi nella osservazione 55 sono donne e 45 uomini (Figura 3).

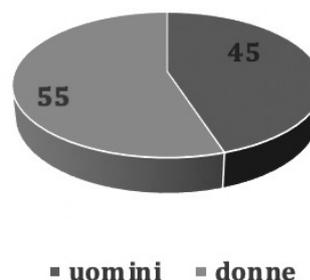


Figura 3: Popolazione in studio per genere

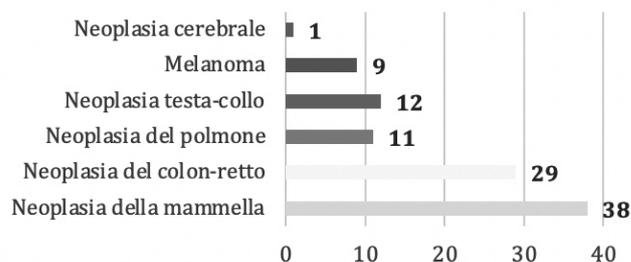


Tabella 2: Popolazione in studio per patologia

Nella nostra coorte di pazienti esaminati, 38 pazienti sono affetti da neoplasia mammaria (di questi 1 solo uomo) di cui 16 con neoplasia in fase iniziale (adiuvante o neoadiuvante) e 19 con neoplasia in fase metastatica; 29 pazienti sono affetti da neoplasia del colon-retto di cui 20 in fase metastatica, 3 in fase post-operatoria; 11 pazienti sono affetti da neoplasia polmonare metastatica, 12 pazienti sono affetti da neoplasia del distretto testa-collo in fase avanzata, 9 pazienti sono affetti da melanoma metastatico, 1 paziente affetta da glioblastoma cerebrale (Tabella 2).

L'età minima è di 40 anni e l'età massima di 83 anni con una età mediana di 56 anni.

Tutti i pazienti stavano ricevendo un trattamento antitumorale attivo per tumori solidi con farmaci citotossici, anticorpi monoclonali, inibitori del checkpoint immunitari o inibitori cdk 4/6.

In particolare il 60% dei pazienti effettuano un trattamento chemioterapico classico abbinato o meno ad un farmaco a bersaglio molecolare. Il 25% effettua solo terapia immunologica con inibitori di checkpoint o anticorpi monoclonali ed il 10% effettua terapia con inibitori di chinasi ciclina-dipendente 4/6 (cdk4/6).

Tutti i pazienti hanno ricevuto la dose di vaccino entro quattro giorni prima del trattamento, dopo controllo emocromocitometrico completo. Tutti avevano una conta dei neutrofili almeno superiore a 1.500 UL e leucociti >2.500 UI. I pazienti in terapia con farmaci immunologici non hanno rinviato la cadenza regolare del trattamento, mentre pazienti in trattamento con farmaci anti VEGFR hanno rinviato di una settimana il trattamento, in mancanza di dati sulle interazioni tra vaccino e fattori della coagulazione.

Le chemioterapie con farmaci citotossici sono stati regolarmente somministrate dopo max 4-7 giorni dal vaccino, in assenza di sintomatologia particolare. Le terapie con inibitori di CDK4/6 invece sono state sospese sette giorni prima del vaccino con controllo della formula emocromocitometrica, essendo tali farmaci altamente mielosoppressivi. Massimo entro una ulteriore settimana i pazienti hanno ripreso il trattamento regolarmente. Tutti i pazienti hanno ricevuto sul deltoide dx o sin una dose di vaccino Pfizer/Biontech. Le donne operate per mastectomia/quadrantectomia + linfadenectomia ascellare omolaterale hanno ricevuto l'iniezione sul braccio controlaterale. Non sono state effettuate premedicazioni particolari, né con FANS né con antistaminici, neanche nei soggetti allergici.

## RISULTATI

Tutti i pazienti oncologici oggetto dell'osservazione retrospettiva, hanno firmato un consenso informato prima della vaccinazione; solo pochi pazienti afferenti alla struttura, spaventati hanno rifiutato la vaccinazione (4 pazienti, non inclusi nei 100 casi studiati).

Nel campione da noi analizzato, 16 pazienti hanno avuto una precedente immunizzazione da infezione o tramite contatto asintomatico con il virus, come dimostrato dal sierologico AbAnti Sars-Cov-2. Tre pazienti non hanno ricevuto la 2<sup>a</sup> dose di vaccino. Di questi pazienti, una sola donna ha rifiutato spontaneamente di sottoporsi alla 2<sup>a</sup> dose di vaccino riferendo una grave reazione alla 1<sup>a</sup> dose che l'aveva costretta a letto per settimane con sintomi influenzali, degli altri due, una donna ha contratto il virus prima della 2<sup>a</sup> dose e un altro paziente

non si è vaccinato per il rapido peggioramento della patologia oncologica (dunque 97/100 pazienti hanno ricevuto entrambe le dosi). Meno della metà dei pazienti hanno manifestato un dolore al braccio, in sede di iniezione, nelle ore successive alla vaccinazione anti-COVID-19.

Diciannove pazienti su 100, hanno riportato lievi effetti collaterali come: ipertermia, astenia, mialgia. Tre pazienti hanno avuto effetti collaterali più seri tra cui: temperatura corporea >38,5 °C, nausea e vomito, edema sul lato dell'iniezione e linfadenopatia all'ascella (Tabella 3).

Analizzando il profilo dei pazienti che hanno avuto una reazione avversa più grave, nello specifico due donne, erano entrambe affette da neoplasia mammaria. La prima in trattamento chemioterapico a scopo cito-riduttivo, una seconda con multiple metastasi a distanza, in trattamento chemioterapico a scopo palliativo. La prima giovane (39 anni) la seconda più anziana (66 anni). Per entrambe, l'effetto collaterale è durato tre giorni ed è regredito con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e/o corticosteroidi.

Complessivamente, tutti i pazienti vaccinati, hanno mostrato un buon profilo di tollerabilità continuando senza interruzione la loro vita quotidiana ed il loro ciclo terapeutico. La vaccinazione non ha determinato alcun ritardo nel trattamento oncologico. Quando sono stati analizzati gli anticorpi responsabili della immunizzazione dopo due dosi di vaccino, tutti i pazienti sono risultati immuni, con livelli di Anticorpi differenti. Gli anticorpi però di sono dimostrati presenti non subito al termine del ciclo vaccinale, ma dopo più di 2 mesi. I livelli di anticorpi sono stati variabili da un valore minimo di 6 UI ad un valore massimo di 171 UI. Tra tutti i pazienti solo sette avevano dosato di propria iniziativa anticorpi non generici anti Sars ma quelli più specifici l'AbAnti SPIKE e questi malati già dopo la prima dose di vaccino sono risultati subito immunizzati.

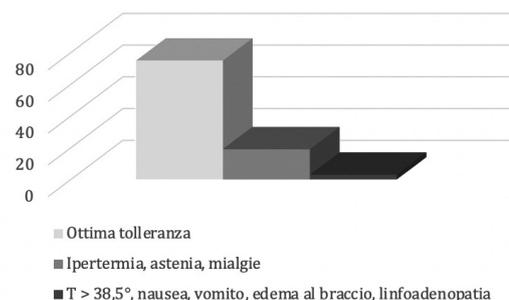


Figura 4: Compliance pazienti valutabili (97/100)

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il Sars-Cov-2 rappresenta un virus sconosciuto ancora oggi e solo parzialmente esistono cure palliative o empiriche contro di esso. Dal 9 marzo 2019 il virus non è scomparso ed anzi ha alternato fasi di maggiore o minore incidenza con plateau costanti di incremento prima dell'introduzione del vaccino. Solo dopo la vaccinazione di massa si sono ridotti i ricoveri in terapia intensiva e nei reparti di degenza ma la curva di incidenza rimane costante.

Il vaccino rimane l'unica arma. Quando è iniziata la campagna vaccinale il virus mieteva molte vittime e non si conoscevano di certo neanche gli effetti collaterali legati al

vaccino stesso. Di fatto le persone ritenute fragili per età o comorbidità hanno avuto la precedenza per la vaccinazione, assieme a tutto il personale sanitario. Questa indagine nasce dalla curiosità ed esigenza di studiare la compliance e gli eventi avversi di un vaccino nuovo ed immesso in commercio in tempi rapidissimi, con l'obiettivo di verificarne la tollerabilità, ma anche l'efficacia in una popolazione particolare quale quella oncologica. Per antonomasia, i malati oncologici sono da sempre considerati immunocompromessi a causa di un meccanismo di "anergia" del sistema immunitario cronicamente in lotta con cellule estranee.

I dati ottenuti dalla presente osservazione hanno evidenziato come il vaccino sia efficace nell'indurre una certa quota di immunizzazione nei confronti del virus e come sia ben tollerato nei malati oncologici. Non ci sono ancora dati conclusivi sulla efficacia totale o parziale del vaccino nei confronti della infezione. Nella nostra coorte di pazienti oncologici, il vaccino è stato ben tollerato nella quasi totalità dei malati, a prescindere dall'età, dalla patologia oncologica, dalla fase di malattia e dai trattamenti oncologici in atto. Le donne che hanno avuto la peggiore tolleranza avevano la stessa patologia oncologica di base ma caratteristiche cliniche e biologiche completamente diverse. Entrambe hanno reagito male, ma una aveva una malattia in fase iniziale e l'altra in fase avanzata invece. Una giovane con meno di 40 anni e l'altra con più di 60 anni. Anche nei malati con notevole carico di metastasi o precedentemente sottoposti a multipli trattamenti chemioterapici, non sono emerse differenze nella tolleranza e nell'immunizzazione rispetto al resto della popolazione.

La tempistica ottimale della vaccinazione in relazione ai cicli di chemioterapia richiede un'analisi più approfondita. A causa della variabilità dei regimi chemioterapici e degli intervalli tra i cicli, è difficile riconoscere il momento più efficace della vaccinazione durante il ciclo di chemioterapia<sup>(7)</sup>. Strategie come la vaccinazione tra i cicli di chemioterapia possono essere esplorate per ridurre i rischi sconosciuti pur mantenendo l'efficacia. In questa direzione, i nostri pazienti hanno effettuato la vaccinazione almeno 4-7 gg prima della ripresa del trattamento oncologico.

Si può concludere, dunque, che il vaccino anti Sars-Cov-2 si conferma sicuro ed efficace nell'indurre immunizzazione contro il virus ed anche i pazienti fragili quali quelli oncologici, possono e devono sottoporsi alla vaccinazione, senza compromettere la propria integrità fisica e soprattutto l'aderenza e/o la persistenza dei trattamenti oncologici. Nella nostra coorte abbiamo osservato una bassa incidenza di pazienti che hanno rifiutato la vaccinazione, inferiore al 5%, sempre per la paura degli effetti collaterali presunti legati al vaccino stesso, con un tasso di aderenza alla vaccinazione molto più alto rispetto ad altre casistiche<sup>(8)</sup>.

Tuttavia, rimane ancora degna di investigazione l'evoluzione della vaccinazione nel futuro, il numero di dosi necessarie, così come è necessario chiarire se la vaccinazione diverrà cronica e soprattutto se la nostra immunità acquisita rimanga quale "arma" nella nostra memoria immunitaria. E' necessario determinare se i malati oncologici potranno essere protetti contro il virus anche nel futuro, nella stessa proporzione della popolazione sana.

Occorre precisare come le mutazioni a carico della

subunità S1 e, in particolare, alla sequenza di RBD, possono cambiare il modo con cui si sviluppa il cambio conformazionale; di conseguenza, questo inevitabilmente, potrebbe ripercuotersi sulle caratteristiche antigeniche e sull'efficacia dei vaccini<sup>(9-10)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.iss.it/rapporti-covid-19>
2. AHMAD ABU TURAB NAQVI, KISA FATIMA, TAJ MOHAMMAD, UROOJ FATIMA, INDRAKANT K. SINGH, ARCHANA SINGH, SHAIKH MUHAMMAD ATIF, GURURAO HARIPRASAD, GULAM MUSTAFA HASAN, and MD. IMTAIYAZ HASSAN: *Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020; 1866(10): 165878
3. YUAN HUANG, CHAN YANG, XIN-FENG XU, WEI XU and SHU-WEN LIU: (03 august 2020) *Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19*. Acta Pharmacologica Sinica, 2020; 41(9): 1141-1149
4. MUGE CEVIK, clinical lecturer, KRUTIKA KUPPALLI, JASON KINDRACHUK and MALIK PEIRIS: *Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2*. BMJ, 2020; 371: m3862
5. OSAMA M. AL-QUTEIMAT, MSC, BCOP\* and AMER MUSTAFA AMER, BSC, MSC†: *The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Patients*. (Am J Clin Oncol 2020; 43(6): 452-455
6. HE Y, DING Y, CAO B, HUANG Y, WANG X: *COVID-19 vaccine development from the perspective of cancer patients*. Hum Vaccin Immunother. 2021 Oct 3; 17(10): 3281-3287
7. DESAI A, GAINOR JF, HEGDE A, SCHRAM AM, CURIGLIANO G, PAL S, et al.: *COVID-19 vaccine guidance for patients with cancer participating in oncology clinical trials*. Nat Rev Clin Oncol. 2021; 18(5): 313-319 doi: 10.1038/s41571-021-00487
8. DI NOIA V, RENNA D, BARBERI V, DI CIVITA M, RIVA F, COSTANTINI G, AQUILA ED, RUSSILLO M, BRACCO D, LA MALFA AM, GIANNARELLI D, COGNETTI F: *The first report on coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine refusal by patients with solid cancer in Italy: Early data from a single-institute survey*. Eur J Cancer. 2021 Aug; 153: 260-264
9. FANCIULLINO RAPHAELLE, CICCOLINI JOSEPH, MILANO GERARD: *COVID-19 vaccine race: watch your step for cancer patients, and Gerard Milano 3*. British Journal of Cancer, 2021; 124: 860-861 <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01219-3>
10. L.R. BADEN, H.M. EL: *Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine*. N Engl J Med, 2021 Feb 4; 384(5): 403-416 doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub 2020 Dec 30

Indirizzo per corrispondenza:

**Silvia Ileana Sara Fattoruso**

e-mail: [silviaileanasara.fattoruso@aslnapoli2nord.it](mailto:silviaileanasara.fattoruso@aslnapoli2nord.it)

# Tossicità della terapia con inibitori dell'Aromatasi

Elisa Bellini

S.S.C.V.D. Oncologia Medica Senologica - Città della Salute e della Scienza - Torino

Ricevuto in Redazione il 22 dicembre 2021

**Parole chiave:** Carcinoma mammario, Inibitori dell'Aromatasi, Osteoporosi, Dislipidemia.

**Key Words:** Breast cancer, Aromatase inhibitor, Osteoporosis, Dyslipidemia.

## RIASSUNTO

*Il carcinoma della mammella rappresenta la neoplasia femminile più frequente.*

*Il 70% circa delle pazienti con tumore al seno riceve una terapia ormonale. Questi farmaci pur migliorando la sopravvivenza e il rischio di ricaduta, si somministrano in profilassi per almeno cinque anni e dunque è importante tenere conto della qualità di vita delle pazienti che convivono così a lungo con questa terapia.*

*Gli inibitori dell'aromatasi possono causare dolori articolari, aumentato rischio di osteoporosi e aumento dei livelli di colesterolo. Ai fini di garantire la migliore aderenza possibile al trattamento è importante fin dall'inizio effettuare una presa in carico completa della paziente sulla gestione di eventuali eventi avversi sia terapeutica sia fornendo informazioni adeguate sull'adozione di corretti stili di vita.*

## SUMMARY

*Breast cancer is the most frequent neoplasia in the female population.*

*About 70% of breast cancer patients receive hormone therapy. These drugs, while improving survival and the risk of relapse, are administered as prophylaxis for at least five years and therefore it is important to consider the quality of life of patients who live with this therapy for so long.*

*Aromatase inhibitors can cause joint pain, osteoporosis and increase in cholesterol levels. In order to ensure the best possible adherence to treatment, it is important take care of the patient and manage any adverse events, adopting therapeutic measures if necessary and providing adequate intervention of correct lifestyles.*

## INTRODUZIONE

Tra i tumori maligni diagnosticati nelle donne, il carcinoma della mammella è la neoplasia più frequente e costituisce circa il 30% delle diagnosi. Il rischio di ammalarsi di un tumore alla mammella cresce con l'incremento dell'età, passando dal 2.3% nella fascia di età fino ai 49 anni al 5.4% tra i 49 e i 59 anni di età per poi ridiscendere al 4,5% tra i 70-84 anni.

Dato confortante la sopravvivenza a cinque anni è in costante aumento: si passa dal 78% dei primi anni novanta all'87% del periodo 2005-2007. Questo miglioramento è dovuto sia alla diffusione di efficaci programmi di screening, sia all'avvento di terapie oncologiche innovative.

La persona con un passato oncologico è attualmente genericamente definita "survivor". In oncologia, il termine

"survivor" è stato utilizzato per la prima volta nel 1985 dal medico ed ex-paziente oncologico Fitzhugh Mullan. Le sue osservazioni, che avevano un valore essenzialmente clinico ed esperienziale, ponevano l'accento sulla peculiarità di questa condizione – che accomuna tutti coloro che hanno vissuto la malattia oncologica, che li differenzia dalla popolazione generale – giustificando, così, la costituzione di una "categoria" a sé stante, che comprenda sia persone curate e guarite sia persone curate e non guarite dal cancro.

Per conoscere realmente gli effetti a distanza – fisici e psicosociali – della malattia oncologica e dei trattamenti effettuati, è fondamentale occuparsi del paziente lungovivente oncologico, riferendosi in maniera specifica alla persona con un passato oncologico libera da malattia e dai relativi trattamenti da almeno cinque anni.

La *survivorship care* ha lo scopo di promuovere la salute ed il benessere di queste pazienti, tenendo conto sia delle possibili recidive di malattia sia degli effetti indesiderati delle terapie oncologiche ormonali, chemio ed immunoterapiche.

## La terapia ormonale con Inibitori dell'Aromatasi

La gestione degli effetti collaterali della terapia con Inibitori dell'Aromatasi (IA) nel lungo periodo è di particolare rilevanza soprattutto con l'estensione del trattamento adiuvante fino a 10 anni nelle pazienti ormonoresponsive ad alto rischio di ricaduta.

I risultati dei maggiori studi clinici svolti per la valutazione dell'impiego degli inibitori dell'aromatasi in regime adiuvante, hanno evidenziato una variabilità tra pazienti nella risposta al trattamento farmacologico sia per quanto riguarda l'efficacia del trattamento che la tollerabilità dello stesso. Da questo punto di vista, gli effetti collaterali più importanti degli inibitori dell'aromatasi consistono nel rischio di fratture e nel dolore muscolo-scheletrico il cui impatto sulla quotidianità e qualità di vita può comportare in talune pazienti l'interruzione del trattamento farmacologico.

### 1. Osteoporosi

La terapia ormonale adiuvante del carcinoma mammario, causa uno stato di marcato ipoestrogenismo che a sua volta determina un'accelerata perdita di densità ossea (BMD) ed un rapido aumento del rischio di fratture.

Con la diminuzione di estrogeni si crea un pericoloso squilibrio nel turn-over osseo con un'accelerata perdita di massa ossea, una condizione spesso silenziosa che non causa alcun sintomo, ma che può portare a gravi conseguenze come

un aumentato rischio di fratture e una ridotta aspettanza di vita soprattutto nella paziente anziana, già resa fragile per comorbidità pre-esistenti.

La velocità e intensità della perdita di BMD ed il conseguente aumento del rischio di fratture sono fortemente dipendenti dal livello di *turnover osseo* iniziale. Il passaggio da uno stato di normo-estrogenismo ad uno stato di marcato ipo-estrogenismo in donne giovani e premenopausali, come avviene nella menopausa chemio-indotta o nei trattamenti con LH-RH analoghi + IA, determina una perdita di BMD maggiore e più rapida di quanto si osserva in donne in postmenopausa (e quindi già in una condizione di ipo-estrogenismo “fisiologico”) all’inizio della terapia con IA.

Gli oncologi negli ultimi anni, grazie anche alla nascita dei gruppi di Cura Multidisciplinare che consentono la condivisione di percorsi comuni di diagnosi e trattamento, sono stati sensibilizzati consistentemente ad affrontare questo effetto avverso fin dall’inizio, ed inviando ove necessario, le pazienti allo specialista di riferimento per prevenire lo sviluppo dell’osteoporosi.

Un’attenta valutazione del quadro osseo (BMD e rischio di fratture), insieme a quella del metabolismo calcio-fosforico, deve essere prevista per le seguenti pazienti che risultano essere a più elevato rischio di osteoporosi:

1. Pazienti in menopausa prematura iatrogena indotta da CT;
2. Pazienti in trattamento con LH-RH analoghi;
3. Pazienti in switch da tamoxifene a IA;
4. Pazienti in terapia con IA, soprattutto se di età < 70 anni;
5. BCS in menopausa fisiologica.

In generale, la presa in carico della paziente prevede:

- valutazione del rischio individuale attraverso un’attenta raccolta anamnestica;
- EO con particolare attenzione a peso ed altezza della paziente (la perdita di 1 cm/anno o maggiore è indicativa di frattura a carico delle vertebre dorsali) e alla morfologia della colonna vertebrale;
- esecuzione di DEXA basale che andrà ripetuta dopo 18-24 mesi nelle pazienti in terapia con IA o con tamoxifene + LH-RH analoghi o in menopausa prematura da CT o in tutti i casi di BMD significativamente alterata;
- valutazione basale del rischio di frattura a 10 anni, utilizzando algoritmi specifici quali FRAX o DeFRA e DeFRA79, che prendono in considerazione insieme alla BMD gli eventuali fattori di rischio per frattura;
- prelievo ematochimico con valutazione dei marker di metabolismo osseo, comprensivo del dosaggio di 25OHvitamina D e rilevazione della creatininemia e dell’omeostasi calcio fosforo.

Inoltre, in tutte le pazienti, risulta fondamentale correggere eventuali fattori di rischio noti, consigliando uno stile di vita equilibrato ed attivo, l’esecuzione di attività fisica regolare sia aerobica che funzionale (quantificabile in circa 30 minuti al di per 5 giorni alla settimana), l’abolizione del fumo di sigaretta, la riduzione del consumo di alcool ed un’alimentazione adeguata in termini di apporto calcico e proteico.

Si consiglia, in accordo con le Linee guida, la supplementazione per os con calcio (max 1200 mg/die, da valutare in base ai livelli calcemia e all’apporto alimentare di calcio) e colecalciferolo (600-2000 IU/die o in somministrazione settimanale, bisettimanale o mensile a

dosi equivalenti).

In Italia la nota 79 autorizza l’utilizzo di tre aminobifosfonati e di Denosumab per la prevenzione primaria delle fratture ossee nelle donne ad alto rischio in terapia ormonale adiuvante (pazienti in terapia con IA e/o LHRH analoghi o in menopausa CT-indotta indipendentemente dalla loro BMD).

I tre aminobifosfonati si distinguono per la modalità e frequenza di somministrazione:

- Ev: zoledronato 5 mg ogni 12 mesi

- Per os: alendronato 70 mg/settimanale, risendronato 35 mg/settimana.

L’Acido Zoledronico deve essere somministrato in Strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate e l’oncologo non rientra tra i medici specialisti prescrittori, mentre per Denosumab (somministrato semestralmente al dosaggio di 60 mg sc) anche l’Oncologo Medico previa elaborazione di Piano Terapeutico dedicato può prescrivere il trattamento alla paziente.

Non esiste al momento alcuna indicazione relativa alla durata della terapia anti-riassorbitiva; è suggerito di continuare la terapia per tutto il periodo del trattamento ormonale adiuvante ma i dati in supporto a tale raccomandazione sono solo indiretti anche in considerazione dei possibili effetti a lungo termine della terapia con bifosfonati.

In tutte le pazienti in cui si intenda cominciare terapia con farmaci anti-riassorbitivi, si dovrà fornire accurata informazione sul rischio di ONJ (osteonecrosi mandibolare e mascellare) e raccomandare attenta igiene orale e presa in carico odontoiatrica con valutazione basale e successivi controlli periodici secondo indicazione specialistica; qualora fossero necessari trattamenti odontoiatrici che richiedano estrazioni e/o impianti andranno eseguiti prima di iniziare la terapia anti-riassorbitiva.

## 2. Rischio cardiovascolare.

Oltre agli effetti cardiotossici a breve-medio termine e tardivi dei trattamenti chemioterapici ed antiHER2, delle possibili interferenze farmacodinamiche sull’allungamento del QTc delle terapie con Cicine, nella paziente in terapia ormonale adiuvante risulta peculiare valutare i fattori che concorrono ad aumentare il rischio cardiovascolare della paziente trattata per il tumore mammario: diabete mellito, ipertensione, dislipidemia, fumo, sovrappeso, sedentarietà, eventuale stato trombofilico.

La diminuzione degli estrogeni causata dai trattamenti oncologici ormonali può portare soprattutto a cambiamenti del metabolismo del colesterolo.

Lo screening lipidico (determinazione di colesterolo totale, HDL e trigliceridi) si deve effettuare all’inizio delle terapie oncologiche e dovrà essere ripetuto in occasione di ogni visita di follow-Up.

La terapia farmacologica di elezione per il trattamento delle dislipidemie è rappresentata dalle statine. In assenza di indicazioni specifiche, per le pazienti affette da carcinoma della mammella con dislipidemia e precedentemente trattate con antraciline, trastuzumab o RT sulla parete toracica sx, è ragionevole l’utilizzo dei target proposti per pazienti a medio e alto rischio CV.

Vengono sottoelencati i targets di LDL e trigliceridi

in funzione della eventuale presenza di fattori di rischio cardiovascolari (FR-CV) aggiuntivi, in questo setting di pazienti:

- Senza FR- CV Col LDL <130 mg/dl
- Con uno o più FR-CV Col LDL <100 mg/dl
- Trigliceridi <150 mg/dl indipendentemente dai FR-CV.

Tutti gli effetti collaterali della terapia ormonale possono essere notevolmente mitigati con un'attività fisica regolare e un'alimentazione bilanciata. Pertanto lo stile di vita ancora una volta è fondamentale per migliorare la qualità di vita delle donne con tumore alla mammella in trattamento.

Con l'esercizio fisico si può ottenere:

- miglioramento delle artralgie;
- riduzione della perdita di massa ossea;
- miglioramento della qualità del sonno;
- diminuzione dell'ansia;
- mantenimento o riduzione del peso;
- diminuzione dei trigliceridi e della glicemia.

Il supporto di un dietologo/dietista può essere di forte aiuto per mantenere un buon equilibrio tra introito alimentare e attività fisica permettendo un accettabile mantenimento del peso corporeo e una migliore aderenza alla terapia.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) JACOBS LA, PALMER SC, SCHWARTZ LA, DEMICHELE A, MAO JJ, CARVER J, GRACIA C, HILL- KAYSER CE, METZ JM, HAMPSHIRE MK, VACHANI C, PUCCI D, MEADOWS AT: *Adult Cancer Survivorship: Evolution, Research, and Planning Care*. *Ca Cancer J Clin*, 2009; 59: 391-410
- 2) GANZ PA, YIP CH, GRALOW JR, DISTELHORST SR, ALBAIN KS, ANDERSEN BL, BEVILACQUA JLB, DE AZAMBUJA E, EL SAGHIR NS, KAUR N, MCTIERNAN A, PARTRIDGE AH, ROWLAND JH, SINGH-CARLSON S, VARGO MM, THOMPSON B, ANDERSON BO: *Supportive care after curative treatment for breast cancer (survivorship care): Resource allocations in low- and middle-income countries*. *A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement*. *The Breast*, 2013; 22: 606-615
- 3) BODAI BI, TUSO P: *Breast Cancer Survivorship: A Comprehensive Review of Long-Term Medical Issues and Lifestyle Recommendations*. *Perm J*, 2015; 19(2): 48-79
- 4) LUCTKAR-FLUDE M, AIKEN A, MCCOLL MA, TRANMER J: *A comprehensive framework and key guideline recommendations for the provision of evidence based breast cancer survivorship care within the primary care setting*. *Family Practice*, 2015; Vol. 32, No. 2: 129-140
- 5) RUNOWICZ CD, LEACH CR, HENRY NL, HENRY KS, MACKAY HT, COWENS-ALVARADO RL, CANNADY RS, PRATT-CHAPMAN ML, EDGE SB, JACOBS LA, HURRIA A, MARKS LB, LAMONTE SJ, WARNER E, LYMAN GH, GANZ PA: *American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline*. *J Clin Oncol*, 2016; 34: 611-635
- 6) MELISKO ME, GRADISHAR WJ, MOY B: *Issues in Breast Cancer Survivorship: Optimal Care, Bone Health, and Lifestyle*. *Asco Educational Book*, 2016; vol. 36
- 7) MULLAN F: *Seasons of survival: reflections of a physician with cancer*. *N Engl J Med*, 1985; 313(4): 270-273
- 8) 313(4): 270-273
- 9) MUZZATTI B & ANNUNZIATA MA: *La Lungosopravvivenza oncologica: una riflessione sui termini e sui significati*. In Annunziata MA e Muzzatti B (a cura di), *La qualità di vita dopo il cancro*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2014: pp 3-11. Feuerstein M. *Defining cancer survivorship*. *J Cancer Surviv*, 2007; 1(1): 5-7
- 10) ANNUNZIATA MA, MUZZATTI B, BIANCHET K, BERRETTA M, CHIMIENTI E, LLESHI A, TIRELLI U: *Sopravvivere al cancro: una rassegna sulla qualità di vita nella cancer survivorship*. *Psicologia della Salute* 209; 10(3): 55-71
- 11) KHAN NF, ROSE PW, EVANS J: *Defining cancer survivorship: a more transparent approach is needed*. *J Cancer Surviv*, 2012; 6: 33-36
- 12) BELL K, RISTOVSKI-SLIJEPCEVIC S: *Cancer survivorship: why labels matter*. *J Clin Oncol*, 2013; 31(4): 409-411
- 13) TWOMBLY R: *What's in a name: who is a cancer survivor?* *J Natl Cancer Inst*, 2004; 96(19): 1414-1415
- 14) TRÉMOLLIERES FA, CEAUSU I, DEPYPERE H, LAMBRINOUDAKI I, MUECK A, PÉREZ-LÓPEZ FR, VAN DER SCHOUW YT, SENTURK LM, SIMONCINI TI, STEVENSON JC, STUTE P, REES M: *Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement*. *Maturitas*, 2017; 95: 65-71
- 15) ROSSINI M, ADAMI S, BERTOLDO F, DIACINTI D, GATTI D, GIANNINI S, GIUSTI A, MALAVOLTA N, MINISOLA S, OSELLA G, PEDRAZZONI M, SINIGAGLIA L, VIAPIANA O, ISAIA GC: *Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis*. *Reumatismo*, 2016; 68 (1): 1-39
- 16) GNANT M, PFEILER G, DUBSKY PC, HUBALEK M, GREIL R, JAKESZ R, WETTE V, BALIC M, HASLBAUER F, MELBINGER E, BJELIC-RADISIC V, ARTNER-MATUSCHEK S, FITZAL F, MARTH C, SEVELDA P, MLINERITSCH B, STEGER GG, MANFREDA D, EXNER R, EGGLE D, BERGH J, KAINBERGER F, TALBOT S, WARNER D, FESL C, SINGER CF; AUSTRIAN BREAST AND COLORECTAL CANCER STUDY GROUP: *Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2015; 386: 433- 443. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3
- 17) Linee Guida AIOM 2018: *Trattamento delle Metastasi Ossee*
- 18) Linee Guida AIOM 2020: *Neoplasia della Mammella*

Indirizzo per corrispondenza:

Elisa Bellini

e-mail: elisa.bellini3@tin.it

# Il piano pandemico influenzale PanFlu 2021-23 e la pandemia da coronavirus: alcuni aspetti etici

Giuseppe Battimelli

Vice Presidente Nazionale dell'Associazione Medici Cattolici Italiani (AMCI)  
Vice Presidente Nazionale della Società Italiana per la Bioetica e i Comitati Etici (SIBCE)

Ricevuto in Redazione il 21 gennaio 2022

**Parole chiave:** Piano pandemico, pandemia da coronavirus, aspetti etici, bioetica.

**Key Words:** Pandemic plan, coronavirus pandemic, ethical aspects, bioethics.

## RIASSUNTO

*Il Ministero della Salute ha approvato e pubblicato il 24 gennaio 2021 il "Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale (PanFlu 2021-2023)", secondo le raccomandazioni dell'OMS. Le esperienze apprese dall'inattesa pandemia da SARS-CoV-2 sono di estrema importanza per affrontare nel futuro altri patogeni capaci di causare epidemie/pandemie. Il Piano pandemico dedica anche uno specifico capitolo ai profili etici e bioetici in corso di pandemia e su di essi l'Autore in particolare riflette in questo articolo.*

## SUMMARY

*The Ministry of Health has approved and published on January 24, 2021 the "National Strategic-Operational Plan for Preparation and Response to a flu pandemic (PanFlu 2021-2023)", according to the recommendations of the WHO. The lessons learned from the unexpected SARS-CoV-2 pandemic of 2020 are of utmost importance to address other pathogens capable of causing epidemics/pandemics in the future. The Pandemic Plan also devotes a specific chapter to ethical and bioethical profiles during a pandemic and the Author in particular reflects on them in this article.*

## INTRODUZIONE

Il Ministero della Salute ha approvato e pubblicato il 24 gennaio 2021 il "Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale (PanFlu 2021-2023)", acquisiti i pareri dell'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro, del Consiglio Superiore di Sanità, dell'Istituto Superiore di Sanità<sup>1</sup>, che in ambito nazionale, trae il suo fondamento dal Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 e dal Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale del gennaio 2017.

Trattasi come è evidente di un importante documento, aggiornato rispetto al precedente Piano del 2006, che fornisce le prescrizioni e le strategie di ordine sanitario e organizzativo e una pianificazione delle azioni da intraprendere per una pandemia influenzale.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dopo la diffusione nel 2003 di un virus aviario di tipo A sottotipo H5N1, che però non riuscì a trasmettersi diffusamente nella popolazione, ha raccomandato nel 2005 agli Stati membri di elaborare tale tipo di documento, cioè di mettere a punto e aggiornare costantemente un Piano Pandemico per i virus influenzali; nacque così il Piano Pandemico italiano del 2006, che andò a sostituire il "Piano italiano multifase d'emergenza per una pandemia influenzale" del 2002.

Il Piano approvato è un testo molto articolato che certamente tiene conto dell'evento pandemico che ancora stiamo vivendo e manifestatosi nel 2020 in modo imprevedibile con milioni di casi e di morti, causato da un nuovo coronavirus SARS-CoV-2, che determina il quadro clinico COVID-19 così come definito dall'OMS, virus che è completamente diverso da quello dell'influenza, col quale invece condivide il tropismo per l'apparato respiratorio, in particolare per le basse vie respiratorie, ma con maggiore gravità.

Le esperienze apprese dalla inattesa pandemia da SARS-CoV-2 del 2020 sono di estrema importanza per affrontare nel futuro altri patogeni capaci di causare epidemie/pandemie. In particolare il piano delinea i vari sistemi di preparazione e le varie fasi dell'evento, l'importanza degli strumenti di diagnosi, la verifica della disponibilità di DPI (Dispositivi di Protezione Individuale), il potenziamento dei Dipartimenti di Prevenzione Collettiva e della medicina territoriale, l'incremento di posti letto in terapia intensiva e la riorganizzazione ospedaliera, la formazione continua del personale medico e assistenziale, l'adeguamento della legislazione vigente, le diverse competenze, comunque interagenti e le responsabilità sanitarie dello Stato e delle Regioni e delle istituzioni periferiche, ecc.

Oltre ai succitati aspetti il Piano pandemico dedica uno specifico capitolo ai profili etici e bioetici, che saranno oggetto in particolare di questa riflessione.

Quali sono dunque questi principi e valori di carattere etico e bioetico davvero preminenti che vengono citati dal Piano e che rappresentano "il fondamento della programmazione e delle azioni volte alla protezione della salute dei

<sup>1</sup> La Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 25 gennaio 2021 ha sancito l'accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, sul documento "Piano strategico" operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu 2021 - 2023)". Il documento è stato pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 23 del 29 gennaio 2021.

cittadini, sia individualmente sia considerati nel contesto sociale”? Essi sono: “Giustizia, equità, non discriminazione, responsabilità sociale, diligenza e appropriatezza”.

Oltre questi principi, altri sono citati e particolarmente correlati ai primi e sono: “la trasparenza e il dovere di una comunicazione pubblica puntuale, la coerenza nel perseguimento degli obiettivi, la pertinenza delle misure intraprese, la reciprocità e la cooperazione nell’adempimento dei propri compiti, l’efficienza nell’utilizzazione delle risorse e la rendicontazione pubblica del proprio operato”.

### **Pandemia: profili etici e bioetici**

Viene indicato in primo luogo il principio e quindi il valore della giustizia. Ora in caso di emergenza pandemica come esso si deve intendere e come viene declinato?

Senza voler entrare nell’approfondimento filosofico delle varie teorie della giustizia e le diverse distinzioni tra giustizia sociale e giustizia legale<sup>2</sup> che esulano dalle finalità della presente riflessione, si può certamente dire che in generale, secondo la nota espressione di Ulpiano, giurista romano del III secolo, per giustizia si intende “*dare a ciascuno il suo*” (*suum cuique tribuere*) ma il riferimento alla giustizia nella condizione sanitaria che qui c’interessa è quella distributiva, al cui fondamento vi è un’equa distribuzione delle risorse comuni ed anche nel caso specifico un’eguaglianza di accesso a servizi/prestazioni e alla utilizzazione degli stessi.

Tale accezione di dare a ciascuno ciò che gli spetta, ci introduce nel campo del diritto (alla tutela della salute) che implica un altrui obbligo (dovere di risposta e soddisfacimento) ma con la considerazione che ciò, considerate le difficoltà oggettive, deve essere possibile e realizzabile.

La giustizia distributiva, quindi, riguarda l’intervento dell’autorità istituzionale (statale o regionale) nella omogenea distribuzione sul territorio di mezzi/strumenti/tecnologie (tenuto conto che le risorse non sono illimitate) necessarie a far fronte all’emergenza pandemica.

La principale applicazione della giustizia distributiva nell’etica medica è espressa dal problema dell’equità, (uguale salute, uguale accesso e utilizzazione a parità di bisogni, ecc.) intesa anche nel senso di bilanciamento di esigenze individuali e di tutela collettiva della salute soprattutto quando le risorse diventano scarse in senso relativo e non tutte le esigenze di salute possano essere soddisfatte.

In termini individualistici l’equità può essere anche intesa come rendere giustizia valutando caso per caso e il singolo caso, secondo il principio del bisogno, cioè proporzionale alle necessità di ciascuno; mentre è indubbio che misure sanitarie sulla popolazione in generale, alla luce delle teorie consequenzialiste, determinano la possibilità, davvero concreta, di prassi utilitariste anche come criterio dell’azione morale, soprattutto nella scarsità di risorse (privilegiare chi ha maggiori possibilità di guarigione o chi è in maggior pericolo di morte? Considerare il numero di anni di aspettativa di vita del paziente? Valutare la qualità delle particolari condizioni di vita attuali e/o future, determinate da una certa patologia?).

L’equità esige di tutelare gli elementi più deboli di una società e ciò è particolarmente recepito dal piano pandemico perché in esso è raccomandata particolare attenzione in caso di epidemia, sia per gli aspetti etici che operativi, a persone, gruppi e categorie particolarmente vulnerabili, caratterizzate da estrema fragilità, includendo, senza un ordine di priorità, “i grandi anziani, particolarmente coloro che sono ospitati in RSA (Residenze Sanitarie Assistenziali), le donne in gravidanza, le persone affette da malattie rare, da patologie psichiatriche o in generale da comorbidità severe o immunodeficienze, le persone con disabilità, le persone senza fissa dimora o che vivono in condizioni di particolare fragilità sociale, le persone in detenzione, i migranti e i richiedenti asilo”.

È indubitabile che in corso di pandemia possono diventare particolarmente critiche, alcune condizioni di tutela preesistenti che connotano la cosiddetta “salute diseguale”, che in tale contingenza vanno ben oltre il fattore di rischio per la salute determinato per esempio dalle condizioni di svantaggio sociale a cui si associano le comorbidità, lo stile di vita, i comportamenti, ecc., tenendo conto anche delle differenze e quindi delle disuguaglianze in sanità tra le Regioni, per superare le quali la FNOMCeO ha auspicato nel 2021 la costituzione di un Osservatorio presso il Ministero della Salute.<sup>3</sup>

Sulla delicate problematiche di cui molto si è dibattuto riguardo alla possibilità che “i medici e i professionisti sanitari possono trovarsi a prendere decisioni cliniche eticamente impegnative”, inerenti i criteri di ammissione/esclusione a terapie salvavita, quando i mezzi e le apparecchiature tecnologiche disponibili diventano repentinamente esigue nella urgenza per eccesso di richieste di prestazione/utilizzo e/o contemporaneità di accesso alle stesse, il piano pandemico rimanda al Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica (PDCM) “Covid-19: La decisione clinica in condizioni di carenza di risorse e il criterio del triage” dell’8 aprile 2020, di cui si deve ritenere che venga accettato il punto più significativo, anche alla luce del dibattito che è stato sollevato per tale questione, e cioè che viene riconosciuto «*il criterio clinico come il più adeguato punto di riferimento, ritenendo ogni altro criterio di selezione, quale ad esempio l’età, il sesso, la condizione e il ruolo sociale, l’appartenenza etnica, la disabilità, la responsabilità rispetto a comportamenti che hanno indotto la patologia, i costi, eticamente inaccettabile*»

In particolare, in estrema ma efficace sintesi il piano, sottolineando come premessa che il medico (o il professionista sanitario) deve agire in scienza e coscienza e tenendo presente l’etica e la deontologia professionale, elenca i criteri clinici per l’agire pratico, valutando caso per caso, che sono 1) l’urgenza, 2) la gravosità, 3) l’efficacia terapeutica, 4) la proporzionalità riguardo alle condizioni cliniche, e in ogni caso gli interventi si devono basare sulle evidenze scientifiche. Di rilievo anche l’indicazione che deve essere tutelata sempre la dignità di ogni singola persona e rispettare la sua autonomia.

Tra i valori etici in corso di pandemia non meno importante è l’assunzione della responsabilità personale (perché

2 Vedi da Aristotele (Etica Nichomachea) e poi più recentemente fondamentali gli studi di John Rawls, Friedrich A. von Hayek, Richard M. Hare, Brian Barry, ecc.

3 FNOMCeO. Ufficio Stampa. Dichiarazione del Presidente Filippo Anelli, resa a margine del Comitato Centrale del 04/06/2021. <https://portale.fnomceo.it/anelli-fnomceo-un-osservatorio-per-ridurre-la-salute-diseguale/>

anche quando non ci sia un dovere legale, c'è un obbligo in coscienza<sup>4</sup>) e sociale (principio di solidarietà, vedi art. 2 Costituzione) che è anche civile (la salute come bene comune, vedi art. 32 Costituzione), che riguarda le regole di profilassi (quarantena, isolamento, uso di dispositivi individuali di protezione, test diagnostici, contact tracing, ecc.) stabilite dalle autorità sanitarie, fino all'adesione alla vaccinazione di massa.

Per quanto riguarda il principio dell'appropriatezza a cui fa cenno il documento è utile al riguardo distinguere tra appropriatezza clinica e quella organizzativa, secondo la definizione del Ministero della Salute del 2012.<sup>5</sup>

Anche per i profili etici e bioetici relativi ai vaccini, il Piano rimanda al Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica (PDCM) "I vaccini e Covid-19: Aspetti etici per la ricerca, il costo e la distribuzione" (2020).

È da rilevare che anche se il suddetto documento è datato 27 novembre 2020, cioè quando ancora non era iniziata la campagna di vaccinazione e non erano disponibili dati scientifici definitivi sulla sicurezza e l'efficacia, anche se l'iter di approvazione dei diversi vaccini era in dirittura di arrivo da parte degli enti regolatori europeo EMA (European Medicines Agency) e italiano AIFA (Agenzia italiana del farmaco), le indicazioni e le osservazioni ivi espresse si sono rivelate estremamente cogenti nella successiva attuazione del piano vaccinale.

Premesso che il vaccino debba essere considerato un "bene comune", la cui produzione e distribuzione a favore di tutti i Paesi del mondo non sia regolata unicamente dalle leggi di mercato, il documento focalizza l'attenzione su alcuni punti principali che sono: 1) la sperimentazione dei vaccini anche nell'emergenza pandemica non deve essere approssimativa o superficiale, rispettando invece i protocolli e i tempi indispensabili sul piano scientifico, bioetico e bio-giuridico; 2) l'individuazione delle priorità delle categorie da vaccinare, senza alcuna discriminazione; 3) la possibilità dell' "obbligatorietà" in casi di emergenza, soprattutto per gruppi professionali maggiormente esposti all'infezione e alla trasmissione della stessa"; 4) la correttezza dell'informazione e della comunicazione sui vaccini affinché essa sia sempre "chiara, comprensibile, consistente e coerente, basata su dati scientifici sempre aggiornati" e "non propagandistica, non paternalistica, che non lasci margini di incertezza, indicando i benefici attesi e i rischi" anche per contrastare il fenomeno della c.d. 'esitazione vaccinale'; 5) l'identificazione di un rapporto comparativo benefici-rischi; 6) la sospensione dei brevetti sui vaccini, almeno nella fase di emergenza, come è auspicato e indicato dall'OMS, anche se, si è ben consapevoli, che ciò può rallentare la ricerca; 7) il divieto di un incentivo economico o altro per l'arruolamento di volontari per gli studi, al fine di non indurre persone indigenti ad acconsentire ed esporsi a rischi; 8) che se è sempre auspicabile "un'adesione spontanea rispetto ad un'imposizione autoritativa ... tuttavia, il Comitato è altresì consapevole che sono riconosciute per legge nel nostro or-

*dinamento ed eticamente legittime forme di obbligatorietà dei trattamenti sanitari, quali appunto il vaccino, in caso di necessità e di pericolo per la salute individuale e collettiva".*

## CONCLUSIONI

Il piano pandemico influenzale PanFlu 2021-23 è un documento di estrema rilevanza strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta organizzativa, di prevenzione, diagnosi, terapia e di monitoraggio ad una pandemia virale, pubblicato il 24 gennaio 2021 e predisposto sulla base delle raccomandazioni dell'OMS, che aggiorna e sostituisce i precedenti Piani Pandemici Influenzali.

Quello che sembra importante sottolineare è che il piano in una futura pandemia da virus respiratori altamente trasmissibili e ad alta patogenicità, tiene conto degli ammaestramenti, delle inadeguatezze e degli errori verificatisi nel corso della attuale pandemia da SARS-CoV-2.

Per gli aspetti etico-deontologici e bioetici è importante sottolineare il richiamo (opportuno) alla coscienza (oltre che alla scienza) del medico e dell'operatore sanitario, contrariamente a quanti ritengono quel riferimento ormai obsoleto o non attuale, mentre da punto di vista generale, e soprattutto nella carenza di risorse strumentali, tecnologiche o organizzative, è inderogabile, rifarsi al principio della uguale dignità di ogni essere umano, della giustizia e dell'equità, secondo i principi costituzionali, in particolare dell'art.3, aborrendo da qualsiasi forma di discriminazione sia essa anagrafica, sociale, culturale, etnica, o legata alla disabilità, al genere, alla migrazione, ecc.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute: *Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2022*. Data di pubblicazione: 26 gennaio 2021, ultimo aggiornamento 16 febbraio 2021. Il documento è stato pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 23 del 29 gennaio 2021
2. WHO: *Pandemic Influenza Risk Management. A WHO guide to inform & harmonize national & international pandemic preparedness and response*. Geneva: World Health Organization; 2017
3. CHIODI G M: *Equità. La regola costitutiva del diritto*. Giappichelli, Torino, 2000
4. BARRY B: *Teorie della Giustizia*. Milano, il Saggiatore, 1996
5. MARMOT M et al.: *Fair society, healthy lives (The Marmot Review)*. Londra: Institute of Health Equity, 2010
6. FORUM DELLE ASSOCIAZIONI SOCIOSANITARIE: *Salute diseguale. Agiamo sulla scia di Francesco*. Atti del Convegno. A cura di Aldo Bova. (Bebber V., Boscia F. M., Cantelmi T., Cervellera G., Di Maolo F., Di Napoli A., Gagliardini M., Mirisola C.) Assisi, 16 novembre 2019

Indirizzo per corrispondenza:

**Dott. Giuseppe Battimelli**

e-mail: battimelligiuseppe@libero.it

4 AVVENIRE. 29 ottobre 2021. Mauro Cozzoli "L'ordine morale vincola al pari del legale".

5 Ministero della salute, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Ufficio III. Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriatezza. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1826\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1826_allegato.pdf). Accesso del 20.1.2022. "per appropriatezza clinica si intende l'utilizzo di un intervento sanitario efficace in pazienti che ne possono effettivamente beneficiare in ragione delle loro condizioni cliniche, mentre per appropriatezza organizzativa si intende l'erogazione di un intervento/prestazione in un contesto organizzativo idoneo e congruente, per quantità di risorse impiegate, con la complessità dell'intervento e con le caratteristiche cliniche del paziente (Berti E., Casolari L., Cisbani L. et al)".



# NOVITÀ



*Epionpharma informa che è già in commercio*  
**VARCODES - Desametasone**  
*compresse effervescenti*

# VARCODES®

**VARCODES 2mg**  
30 compresse - € 11,22

**VARCODES 4mg**  
30 compresse - € 22,45

**VARCODES 8mg**  
30 compresse - € 44,89

SSN - CLASSE A - RR

 **EpiOnpharma**  
Impegnata per una ricerca sostenibile

Epionpharma srl  
Via A. Doria 36,  
95025 Aci Sant'Antonio  
(Catania)

[www.epionpharma.com](http://www.epionpharma.com)  
[info@epionpharma.com](mailto:info@epionpharma.com)