



Newsletter numero 294 del 15.03.2021

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Desametasone nel trattamento di pazienti ospedalizzati affetti di COVID-19

- Sicurezza ed efficacia del vaccino eterologo Sputnik V basato su adenovirus ricombinante e in regime prime-boost: un'analisi ad interim di uno studio di fase 3 randomizzato e controllato in Russia

- Quali nutraceutici possono essere efficaci nella gestione delle patologie autoimmuni?

Desametasone nel trattamento di pazienti ospedalizzati affetti di COVID-19

A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano

La malattia da nuovo coronavirus (CORonaVirus Disease 2019 – COVID-19), causata dal nuovo coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 – COVID-19), decorre solitamente in forma asintomatica o con sintomi lievi. Tuttavia, alcuni pazienti sviluppano una malattia respiratoria che può progredire fino a richiedere cure ospedaliere e, nei casi più gravi, provocare insufficienza respiratoria ipossiémica, che necessita supporto respiratorio ventilatorio prolungato, associato ad un più elevato tasso di mortalità. Ad oggi, nessun farmaco è stato associato ad una reale riduzione del tasso di mortalità, sebbene sia stato evidenziato che la somministrazione di remdesivir riduca il tempo necessario alla guarigione nei pazienti ospedalizzati.

La fisiopatologia di COVID-19 grave è caratterizzata da un ampio processo infiammatorio polmonare, danno alveolare diffuso e trombosi microvascolare. In un sottogruppo di pazienti, in seguito a danno d'organo infiammatorio, sono stati evidenziati livelli elevati di marker infiammatori, tra cui la proteina C-reattiva, la ferritina, l'interleuchina-1 e l'interleuchina-6. Per tale ragione, sono stati proposti diversi trattamenti rivolti al trattamento infiammatorio della polmonite virale, tra cui la somministrazione di glucocorticoidi.

Lo studio "Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy (RECOVERY)" è stato condotto nel Regno Unito, al fine di valutare l'efficacia di diversi trattamenti nei pazienti ospedalizzati affetti da COVID-19, compresa la somministrazione di glucocorticoidi.

Lo studio RECOVERY è stato condotto su pazienti ospedalizzati presso 176 centri del Servizio Sanitario Nazionale nel Regno Unito e supportato dal *National Institute for Health Research Clinical Research Network*. Inizialmente, lo studio prevedeva la randomizzazione con desametasone, idrossiclorochina, lopinavir-ritonavir, azitromicina, plasma convalescente o tocilizumab. Successivamente, tale randomizzazione è stata interrotta e sostituita con altri trattamenti, compresi REGN-COV2, aspirina o colchicina. I pazienti ospedalizzati presentavano un'infezione da coronavirus (Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 – SARS-CoV-2) clinicamente sospetta o confermata tramite test di laboratorio e nessuna anamnesi medica che avrebbe potuto porre i pazienti a rischio in seguito a partecipazione allo studio. Sono state considerate eleggibili per lo studio anche le donne in gravidanza e in allattamento.

I dati iniziali sono stati raccolti utilizzando un apposito modulo di *case-report* informatico che includeva informazioni su dati demografici, il livello di supporto respiratorio, la presenza delle principali comorbilità, idoneità di trattamento per un determinato paziente e la disponibilità al trattamento presso il sito di studio. La randomizzazione è stata eseguita in cieco tramite un sistema informatico. I pazienti idonei sono stati assegnati con rapporto 2:1 a ricevere lo *standard of care* e o lo *standard of care* + desametasone orale o per endovena 6 mg, una volta al giorno, per massimo 10 giorni o a dimissione ospedaliera (se inferiore a 10 giorni) o per ricevere uno degli altri trattamenti disponibili in corso di sperimentazione.

Il personale locale dello studio doveva compilare un unico modulo di follow up online al momento in cui un paziente veniva dimesso, andava in contro a decesso o dopo 28 giorni dalla randomizzazione. Sono state registrate informazioni relative l'aderenza dei pazienti al trattamento assegnato, l'eventuale somministrazione di altri farmaci per il trattamento di COVID-19, la durata del ricovero, le eventuali informazioni sul supporto respiratorio ricevuto (tipo e durata), eventuale la dialisi renale ricevuta o emofiltrazione e lo stato vitale, inclusa la causa del decesso.

L'outcome primario era rappresentato dalla mortalità per tutte le cause entro 28 giorni dalla randomizzazione, mentre gli outcome secondari includevano periodo di tempo fino alla dimissione ospedaliera, tra i pazienti non sottoposti a ventilazione meccanica al momento della randomizzazione, la successiva ricezione del supporto respiratorio o il decesso. Altri esiti clinici includevano la mortalità causa specifica, la ricezione di dialisi o emofiltrazione, l'insorgenza di

aritmia cardiaca e ricezione/durata di ventilazione meccanica. Tra i soggetti che ricevevano ventilazione meccanica invasiva al momento della randomizzazione, il risultato della cessazione con successo della ventilazione meccanica invasiva è stato definito come la cessazione entro (e la sopravvivenza a) 28 giorni.

Per la valutazione dell'outcome primario a 28 giorni è stato utilizzato l'*hazard ratio* e il modello di regressione di Cox, con stima del tasso di mortalità. Il modello di regressione di Cox è stato utilizzato per analizzare anche l'outcome secondario della dimissione ospedaliera entro 28 giorni e l'outcome della cessazione con successo della ventilazione meccanica invasiva. Inoltre, dal momento che l'età media del gruppo in trattamento con desametasone era di 1.1 anni superiore rispetto al gruppo in trattamento con lo *standard of care*, le stime dei rapporti di tasso e di rischio sono state aggiustate per età di riferimento in tre gruppi (<70 anni, da 70 a 79 anni e ≥80 anni).

Le analisi statistiche per l'outcome primario sono state stratificate per sei diversi sottogruppi: età, sesso, etnia, livello di supporto respiratorio, giorni dall'insorgenza dei sintomi e rischio di mortalità a 28 giorni.

Su 11.303 pazienti sottoposti a randomizzazione dal 19 marzo all'8 giugno 2020, un totale di 9355 (83%) sono risultati idonei a ricevere desametasone. Di tali pazienti, sono stati selezionati 6425, di cui 2104 trattati con desametasone e 4321 pazienti con lo *standard of care*, mentre i restanti pazienti sono stati arruolati in uno degli altri gruppi di trattamento valutati nello studio.

L'età media (\pm DS) dei pazienti era $66,1 \pm 15,7$ anni, il 64% dei pazienti era di genere maschile e il 74% era di origine etnica caucasica. Il 24% dei pazienti presentava una pregressa storia di diabete, il 27% di malattie cardiache e il 21% malattie polmonari croniche e il 56% riferiva almeno una grave malattia coesistente. L'89% dei pazienti presentava un'infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio. Al momento della randomizzazione, il 16% era sottoposto a ventilazione meccanica invasiva o ossigenazione extracorporea a membrana, il 60% riceveva solo ossigeno (con o senza ventilazione non invasiva) e il 24% non riceveva nessuno dei due.

Nel gruppo in trattamento con desametasone, il 95% dei pazienti ha ricevuto almeno una dose di un glucocorticoide. La durata mediana del trattamento è stata di 7 giorni (range interquartile, da 3 a 10). Nel gruppo in trattamento con lo *standard of care*, l'8% dei pazienti ha ricevuto un glucocorticoide come parte integrante della terapia. L'uso dell'azitromicina o di un altro antibiotico macrolidico durante il periodo di follow-up è stato simile nel gruppo desametasone e nel gruppo *standard of care* (24% vs 26%) e fino al 3% dei pazienti ha ricevuto idrossiclorochina, lopinavir-ritonavir o interleuchina -6 antagonisti durante il follow-up. In seguito all'autorizzazione di remdesivir nel Regno Unito il 26 maggio 2020, l'antivirale è stato somministrato a 3 pazienti prima della randomizzazione e a 2 pazienti durante il periodo di follow-up.

La mortalità a 28 giorni è stata significativamente più bassa nel gruppo in trattamento con desametasone rispetto al gruppo trattato con lo *standard of care*, con decessi riportati rispettivamente in 482 pazienti su 2104 (22,9%) e in 1110 pazienti su 4321 (25,7%) (rate ratio pari a 0,83; con intervallo di confidenza-CI al 95%, da 0,75 a 0,93; $P < 0,001$). In un'analisi prespecificata in base al livello di supporto respiratorio ricevuto dai pazienti sottoposti a randomizzazione, il trend descritto mostrava un maggiore beneficio sia assoluto che proporzionale tra i pazienti che stavano ricevendo ventilazione meccanica invasiva. Nel gruppo in trattamento con desametasone, l'incidenza di morte è risultata inferiore a quella nel gruppo dello *standard of care* tra i pazienti che ricevevano ventilazione meccanica invasiva (29,3% vs 41,4%; rate ratio, 0,64; CI 95%, 0,51-0,81) e in quelli che ricevevano ossigeno senza ventilazione meccanica invasiva (23,3% vs. 26,2%; rate ratio, 0,82; IC 95%, 0,72-0,94). Tuttavia, l'effetto del desametasone non è risultato evidente tra i pazienti non sottoposti a supporto respiratorio al momento della randomizzazione (17,8% vs 14,0%; rate ratio, 1,19;

IC 95%, 0,92-1,55). I risultati sono stati simili in un'analisi esplorativa post hoc limitata ai 5744 pazienti (89,4%) con un risultato del test SARS-CoV-2 positivo.

I pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva al momento della randomizzazione erano in media 10 anni più giovani di quelli che non ricevevano alcun supporto respiratorio e avevano un'anamnesi di sintomi superiore di 7 giorni in media prima della randomizzazione. Le riduzioni assolute aggiustate per età della mortalità a 28 giorni associate all'uso di desametasone sono state di 12,3 punti percentuali (IC 95%, da 6,2 a 17,6) tra i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva e 4,2 punti percentuali (IC 95%, da 1,4 a 6,7) tra coloro che ricevono solo ossigeno. Nei pazienti con una durata più lunga dei sintomi (e con maggiore probabilità di ricevere ventilazione meccanica invasiva al momento della randomizzazione) è stato evidenziato un maggiore beneficio in termini di mortalità in risposta al trattamento con desametasone. La somministrazione di desametasone è stata associata a una riduzione della mortalità a 28 giorni tra quelli con sintomi per più di 7 giorni, ma non tra quelli con una più recente insorgenza dei sintomi. La durata del ricovero ospedaliero è risultata più breve nei pazienti trattati con desametasone rispetto a quelli trattati con lo *standard of care* (12 giorni vs 13 giorni mediani), e presentavano, inoltre, una maggiore probabilità di dimissioni e sopravvivenza entro 28 giorni (rate ratio, 1,10; IC 95%, 1,03 a 1,17). La dimissione entro 28 giorni è stata osservata con maggiore evidenza tra i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva al momento della randomizzazione. Tra i pazienti che non ricevevano ventilazione meccanica invasiva al momento della randomizzazione, il numero di pazienti sottoposti successivamente a ventilazione meccanica invasiva o deceduti è stato inferiore nel gruppo desametasone rispetto al gruppo di *standard of care* (rate ratio, 0,93; 95 % CI, da 0,85 a 1,01). Tra i pazienti non sottoposti a ventilazione meccanica invasiva al momento della randomizzazione, il rischio di progressione verso la ventilazione meccanica invasiva è risultato inferiore nel gruppo desametasone rispetto al gruppo di *standard of care* (rate ratio, 0,79; IC 95%, da 0,64 a 0,97). Tra i soggetti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva al momento della randomizzazione, la probabilità di cessazione con successo della ventilazione meccanica invasiva è risultata maggiore nel gruppo desametasone rispetto al gruppo di *standard of care* (rate ratio, 1,47; IC 95%, 1,20-1,78). Tra i pazienti non sottoposti a terapia sostitutiva renale (dialisi renale o emofiltrazione) alla randomizzazione, il numero di pazienti che hanno ricevuto tale trattamento entro 28 giorni è stato inferiore nel gruppo desametasone rispetto al gruppo di cure usuali (rate ratio, 0,61; 95 % CI, da 0,48 a 0,76). La maggior parte dei decessi sono stati correlati a COVID-19 e sono risultati meno frequenti tra i pazienti in trattamento con desametasone. L'incidenza di decessi per altre cause è risultata invece simile i due gruppi. Infine, sono state segnalate quattro reazioni avverse gravi correlate alla somministrazione di desametasone: due di iperglicemia, una di emorragia gastrointestinale e una di psicosi (tutti gli effetti avversi riconosciuti dei glucocorticoidi).

Lo studio RECOVERY ha evidenziato che il trattamento con desametasone alla dose di 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni riduce la mortalità a 28 giorni nei pazienti con COVID-19 sottoposti a supporto respiratorio. Non è stato rilevato alcun beneficio tra i pazienti che non avevano bisogno di ossigeno. Prima del completamento dello studio, molte linee guida sul trattamento con Covid-19 affermavano che l'uso di glucocorticoidi era controindicato o sconsigliato. Ad oggi, il desametasone è nell'elenco dei farmaci essenziali dell'organizzazione Mondiale Della Sanità ed è disponibile in tutto il mondo a basso costo. Le linee guida emesse dagli ufficiali medici del Regno Unito, dall'Agenzia europea per i medicinali, dall'organizzazione Mondiale Della Sanità e dal National Institutes of Health negli Stati Uniti sono state aggiornate per raccomandare l'uso di glucocorticoidi nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 che richiedono ossigeno con o senza supporto ventilatorio.

Riferimento bibliografico: RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie

JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704.

Conflitto di interessi: i seguenti autori dichiarano di avere un conflitto di interessi: Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Staplin N, Faust SN, Haynes R, Landray MJ

Parole chiave: RECOVERY study, desametasone, COVID-19, ventilazione meccanica, ospedalizzazione

Sicurezza ed efficacia del vaccino eterologo Sputnik V basato su adenovirus ricombinante e in regime prime-boost: un'analisi ad interim di uno studio di fase 3 randomizzato e controllato in Russia

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

La pandemia COVID-19 ha portato a più di 98 milioni di casi confermati e più di 2 milioni di decessi. Secondo i dati dell'OMS, tra i vaccini candidati contro il COVID19, 64 sono in fase di valutazione clinica (di cui 13 nella fase 3) e 173 in analisi preclinica. I vaccini candidati di fase 3 mostrano una varietà di piattaforme vaccinali: vaccini vettoriali, vaccini basati su mRNA, vaccini inattivati e nanoparticelle proteiche ricombinanti adiuvate. I vaccini basati su vettori adenovirali sono noti per indurre un'immunità sia cellulare che umorale dopo una singola immunizzazione e una risposta immunitaria duratura dopo due immunizzazioni, rendendoli dei candidati ideali per la protezione a lungo termine delle persone ad alto rischio di COVID-19 in contesti epidemici. Sebbene i vettori adenovirali possano indurre risposte immunitarie contro i componenti del vettore stesso, attenuando le risposte indotte dall'antigene, la vaccinazione eterologa in regime prime-boost consente di minimizzare questo effetto, rendendolo l'approccio più efficace nella generazione di una risposta immunitaria potente e duratura. Gam-COVID-Vac è un vaccino vettoriale, basato su rAd di tipo 26 (rAd26) e rAd di tipo 5 (rAd5), entrambi portatori del gene della glicoproteina Spike (S) di SARS-CoV-2 (rAd26-S e rAd5-S). rAd26-S e rAd5-S vengono somministrati per via intramuscolare a distanza di 21 giorni. I risultati degli studi clinici di fase 1/2 hanno mostrato che il vaccino era ben tollerato e altamente immunogenico nei partecipanti sani, pertanto è stato provvisoriamente approvato in Russia secondo la legislazione nazionale.

Nel presente studio, gli autori mostrano i risultati preliminari di efficacia e sicurezza di uno studio multicentrico di fase 3 che utilizza Gam-COVID-Vac negli adulti, con una sottoanalisi degli adulti di età superiore ai 60 anni.

Tale studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e volto a valutare l'efficacia, l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino vettoriale Gam-COVID-Vac contro COVID-19 negli adulti, è stato condotto in 25 ospedali e policlinici a Mosca. Sono stati reclutati, utilizzando la piattaforma online del governo di Mosca e i suoi call center, adulti di età pari o superiore a 18 anni, risultati negativi agli anticorpi IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 e al test PCR SARS-CoV-2, nonché a quelli per HIV, epatite B, C e sifilide. I partecipanti, inoltre, non dovevano avere una storia pregressa di COVID-19, né alcun contatto con pazienti COVID-19 nei precedenti 14 giorni. Sono stati esclusi, invece, tutti coloro che avevano ricevuto steroidi, immunoglobuline o una qualsiasi vaccinazione nei 30 giorni precedenti l'arruolamento o un trattamento immunosoppressore negli ultimi 3 mesi. Sono stati altresì esclusi adulti con sindrome coronarica acuta o ictus nell'anno precedente l'arruolamento, in gravidanza o allattamento, con allergia o ipersensibilità al farmaco o ai componenti del vaccino, con neoplasie, anoressia o storia di dipendenza da alcol o droghe. I partecipanti sono stati divisi in cinque fasce di età (18-30 anni, 31-40 anni, 41-50 anni, 51-60 anni e >60 anni) e sono stati randomizzati in due bracci di trattamento (gruppo vaccino vs gruppo placebo) in un rapporto di 3:1. Il vaccino comprendeva due componenti vettoriali, rAd26-S per la prima dose e rAd5-S per la seconda, e veniva somministrato alla dose di 0,5 mL. Il placebo, invece, era costituito dalla soluzione buffer del vaccino, ma senza gli adenovirus ricombinanti. Sia il vaccino che il placebo sono stati somministrati per via intramuscolare nel deltoide con un intervallo di 21 giorni tra le dosi. Il giorno della seconda dose veniva eseguito un test PCR per la diagnosi di

COVID-19 e, in caso di positività, il partecipante non avrebbe ricevuto la seconda dose. A tutti i partecipanti, inoltre, sono stati forniti dei diari elettronici da installare sul proprio smartphone al fine monitorarne lo stato di salute. Le informazioni dei partecipanti che hanno scelto di non utilizzare tali diari sono state raccolte dal personale tramite il teleconsulto. La valutazione dell'immunogenicità, basata sul titolo degli anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2, è stata effettuata attraverso un prelievo di sangue il giorno della vaccinazione, prima della somministrazione della prima dose del vaccino, e il giorno 42. Il titolo degli anticorpi specifici per la glicoproteina è stato accertato mediante saggio ELISA. Il tasso di sieroconversione è stato calcolato come un aumento di quattro volte del titolo anticorpale a 42 giorni, rispetto al giorno della prima vaccinazione. In questa analisi ad interim, sono stati presentati i dati di efficacia al momento della conferma di 78 casi di COVID-19 nei partecipanti, dopo aver ricevuto la seconda dose. L'endpoint primario era la percentuale di partecipanti senza COVID-19 durante lo studio. La frequenza di COVID-19 nella popolazione generale, e quindi la frequenza prevista nel gruppo placebo, era di 20 persone/1000. Lo studio mira a dimostrare che la proporzione di partecipanti con COVID-19 sarà di almeno un terzo inferiore nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. Con una popolazione pianificata di 40.000 partecipanti, la potenza dello studio sarà dell'85%, con un livello di significatività statistica di 0,025. Nella valutazione della sicurezza, gli eventi avversi sono stati codificati utilizzando MedDRA e sono stati presentati sia per SOC che per preferred term.

Tra il 7 settembre e il 24 novembre 2020, sono stati arruolati 21.977 adulti, i quali sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=5476) o vaccino (n=16501). Tuttavia, 74 partecipanti del gruppo vaccino e 41 del gruppo placebo sono stati esclusi dalle analisi per violazione del protocollo, pertanto questa analisi preliminare ha incluso 16.427 partecipanti nel gruppo vaccino e 5435 nel gruppo placebo, i quali hanno ricevuto almeno una dose e hanno continuato a partecipare alla sperimentazione. Dei partecipanti che hanno ricevuto due dosi, l'età media era di 45,3 anni, sia nel gruppo vaccino che in quello placebo, mentre la distribuzione per sesso, l'incidenza di malattie concomitanti e il rischio di infezione erano simili tra i due gruppi. Il giorno della seconda dose, sono stati confermati 16 casi di COVID-19 nel gruppo vaccino (0,1%) e 62 casi nel gruppo placebo (1,3%). L'efficacia del vaccino è stata del 91,6%.

L'analisi di immunogenicità ad interim ha dimostrato che il vaccino induce una risposta immunitaria nei partecipanti. Nell'analisi della risposta immunitaria umorale, i campioni di siero di 456 partecipanti (342 dal gruppo vaccino e 114 dal gruppo placebo) sono stati analizzati per la presenza di anticorpi specifici per la glicoproteina S di SARS-CoV-2, a 42 giorni dall'inizio della vaccinazione. Nel gruppo vaccino, le IgG specifiche sono state rilevate nel 98% dei campioni analizzati, con un tasso di sieroconversione del 98,25%. Nel gruppo placebo, le IgG specifiche sono state rilevate nel 15% dei campioni, con un tasso di sieroconversione del 91%. L'analisi sulla sicurezza generale e sugli eventi avversi rari è stata effettuata su 12.296 partecipanti che hanno ricevuto entrambe le dosi. Gli eventi avversi più comuni sono stati malattia simil-influenzale, reazioni nel sito di iniezione, cefalea e astenia. La maggior parte degli eventi avversi segnalati (94%) erano di grado 1, il 66% di grado 2 e lo 0,4% di grado 3. Gli eventi avversi gravi, considerati non correlati a COVID-19, sono stati registrati in 68 partecipanti: 45 appartenenti al gruppo vaccino e 23 al gruppo placebo. Nessuno degli eventi avversi gravi è stato considerato associato alla vaccinazione, come confermato dal comitato indipendente di monitoraggio dei dati (IDMC). Durante lo studio, inoltre, sono stati registrati quattro decessi, di cui tre nel gruppo vaccino, ma non correlati ad esso. In un caso, infatti, il decesso è stato associato ad una frattura della vertebra toracica, negli altri due al COVID-19. Si è ritenuto che entrambi i partecipanti fossero infetti già prima dell'arruolamento, nonostante un test PCR negativo. Il decesso nel gruppo placebo, invece, è stato associato a ictus emorragico. Il vaccino è stato ben tollerato nei partecipanti di età superiore ai 60 anni (n=2144). Di questi, 1369 sono stati inclusi nell'analisi di sicurezza. Gli eventi avversi più comuni sono stati la malattia simil-influenzale (15,2%) e le reazioni locali al sito di inoculo (5,4%). Sono stati riportati, inoltre, nel gruppo vaccino tre eventi avversi gravi: colica renale, trombosi venosa profonda (entrambe associate a comorbidità preesistenti) e ascesso delle estremità (a causa di lesioni fisiche seguite da un'infezione della ferita). Pertanto, non è stata trovata alcuna associazione tra eventi avversi gravi e somministrazione del vaccino.

Questa analisi ad interim di tale studio di fase 3 ha mostrato risultati promettenti, con un'elevata efficacia, immunogenicità e un buon profilo di tollerabilità nei partecipanti di età

pari o superiore a 18 anni. Parallelamente all'implementazione di molteplici studi clinici (in Russia, Bielorussia, Emirati Arabi Uniti e India), il vaccino è già stato approvato all'uso da parte del pubblico in Russia, sia nelle popolazioni a rischio, che negli operatori sanitari e negli insegnanti. Al 23 gennaio 2021 sono già state somministrate al pubblico più di 2 milioni di dosi di Gam-COVID-Vac. Attualmente gli autori stanno conducendo una ricerca per indagare su un regime monodose del vaccino (la sperimentazione clinica è stata approvata dal Comitato Regolatore ed Etico l'8 gennaio 2021).

Bibliografia: Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Gushchin VA, Smolyarchuk EA, Zyryanov SK, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):671-681.

Conflitto di interessi: I seguenti autori OVZ, TAO, IVD, OP, DVS, DMG, ASD, AIT, DNS, IBE, EAT, AGB, ASE, ASS, SVB, DYL, BSN e ALG dichiarano un conflitto di interesse. Tutti gli altri non dichiarano alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: COVID-19, vaccino, vaccino vettoriale, SputnikV, adenovirus.

Quali nutraceutici possono essere efficaci nella gestione delle patologie autoimmuni?

A cura della Prof.ssa Lara Testai

E' noto che l'eziologia delle patologie autoimmuni è da ricercare in alterazioni genetiche e fattori ambientali ed è altresì noto che la severità dei sintomi è strettamente correlata con il grado di infiammazione e di stress ossidativo. I pazienti affetti da patologie autoimmuni, come artrite reumatoide (AR), diabete mellito (DM), sclerosi multipla (SM) e lupus eritematoso (LE) presentano alterate risposte immuno-mediate e aumentati livelli plasmatici di citochine proinfiammatorie. Una condizione di stress ossidativo può influenzare il sistema immunitario e attivare uno stato di infiammazione cronica, che alimenta ulteriormente questo circolo.

E' ben noto che diete che assicurano l'intake di vegetali dotati di proprietà anti-ossidanti ed anti-infiammatorie, come la dieta mediterranea, sono inversamente associate all'incidenza di patologie croniche, tuttavia mancano prove di evidenza nel contesto delle patologie autoimmuni.

Gli autori di questa review narrativa hanno commentato i nutraceutici usati nelle malattie autoimmuni con le maggiori evidenze di efficacia. In particolare, gli autori si soffermano su agenti antiossidanti, inclusi flavonoidi, vitamine e minerali, coenzima Q10, probiotici e alcune piante medicinali.

Tra le vitamine, esistono prove a dimostrazione del ruolo anti-ossidante svolto dalla vitamina E che, in collaborazione alla vitamina C, contribuisce a eliminare eccessi di radicali liberi. Inoltre bassi livelli di vitamina D sono stati associati ad aumentato rischio di patologie autoimmuni, d'altra parte la sua supplementazione può contribuire a migliorare i sintomi di queste patologie. La classe dei flavonoidi è estremamente ampia e in generale questi metaboliti secondari hanno dimostrato di esercitare effetti benefici nelle patologie autoimmuni, agendo attraverso molteplici target cellulari, inclusa la stimolazione dell'enzima ossido d'azoto sintasi (NOS), contribuendo quindi ad aumentare i livelli di NO.

Negli ultimi anni sta emergendo l'esistenza di un asse tra intestino e gli altri organi, dove il microbiota sembra svolgere un ruolo critico, in questo contesto l'impiego di probiotici, tra cui Lactobacilli e Bifidobacteria, si è rivelato molto utile in pazienti affetti da AR, SM e colite ulcerosa.

Tra le piante medicinali, *Allium sativum* può migliorare l'utilizzazione del glucosio, *Origanum vulgare* presenta un interessante spettro di attività antimicrobica ed anti-ossidante, infine un buon numero di evidenze è stato raccolto sulla efficacia di *Curcuma longa* in diverse malattie autoimmuni, inclusa SM, psoriasi e AR.

Tra le patologie autoimmuni l'AR è una delle più frequenti, colpendo tra lo 0.5 e l'1% della popolazione (3 volte più frequente nel sesso femminile). Dal punto di vista sintomatologico è particolarmente debilitante e dal punto di vista patogenetico l'infiammazione locale e sistemica, insieme alla generazione di specie reattive dell'ossigeno e danno tissutale sono i fattori critici. Sebbene molti studi abbiano preso in considerazione l'integrazione con acido lipoico, le evidenze sono ancora contrastanti e questa strategia non convince pienamente. Recentemente è stato valutato l'impiego di probiotici, ma se da una parte le difese anti-ossidanti migliorano, non si registra un miglioramento della patologia. Risultati incoraggianti emergono per altri nutraceutici, in particolare uno studio iraniano riporta una riduzione dello stress ossidativo e della produzione di mediatori infiammatori in pazienti trattati per 8 settimane con CoQ10.

Il LE è definito come un disordine multiorgano, colpendo mucose, reni, polmoni e cuore oltre al sistema nervoso, particolarmente preoccupante perché associato ad un'alta mortalità. La somministrazione di vitamina C ed E (500mg/die e 800UI/die, rispettivamente) per 3 mesi è stata accompagnata a importanti effetti anti-ossidanti; analogamente l'olio di pesce contribuisce a ridurre molteplici citochine infiammatorie.

CoQ10 (500 mg/die) ha mostrato di ridurre lo stress ossidativo alla base della neuroinfiammazione e al processo di demielinizzazione tipici della SM. In particolare, il trattamento con CoQ10 contribuisce anche a migliorare i sintomi della patologia, quali fatica e depressione. Un miglioramento dei markers di stress ossidativo e infiammazione è stato registrato anche in seguito all'impiego di vitamina D, omega 3 e probiotici; tuttavia ulteriori studi sono necessari per comprendere gli effetti sui sintomi e sulla progressione della SM.

Vitamina E, somministrata alla dose di 100UI/die, è risultata efficace nella riduzione dei marker plasmatici associati all'iper-aggregabilità e perossidazione lipidica tipicamente presenti nei pazienti affetti da DM di tipo 1 (DM-1). In particolare la vitamina E migliora anche la funzione vascolare nei pazienti giovani e svariati studi confermano la riduzione dello stress ossidativo. Inoltre, in letteratura si trovano indicazioni di efficacia ipoglicemizzante da parte di numerose piante medicinali, alcune di queste sono conosciute sin dall'antichità, tra le quali *Allium sativum*, *Ricinus communis*, *Securinega virosa*, and *Cassia auriculata*. A queste se ne aggiungono altre, in base alle più recenti evidenze, in particolare pazienti affetti da DM-1 trattati per due mesi con *Vaccinium myrtilli* presentano una migliore risposta anti-ossidante e ridotti livelli di glicemia.

Limitate, sebbene incoraggianti, evidenze emergono in pazienti trattati con supplementazioni di L-arginina (7g/die), nel miglioramento della funzione endoteliale e sui marker ossidativi. D'altra parte la supplementazione con zinco, ipotizzata sulla base degli studi pre-clinici, non ha ancora trovato conferma in clinica, sebbene il suo impiego potrebbe essere razionale, considerando anche gli effetti positivi di questo micronutriente sulla funzione renale.

Un'associazione tra supplementazione di acido lipoico e riduzione della disfunzione endoteliale emerge da uno studio condotto su 71 bambini affetti da DM-1; da notare che un miglioramento della funzione endoteliale è associato anche con l'uso di vitamina C ed E. Infine, le concentrazioni mitocondriali dei coenzimi Q9 e Q10, prodotti endogenamente a livello di vari organi, come rene, cervello, cuore e cute, risultano ridotte in pazienti affetti da DM, e questo sembra essere alla base della loro maggiore vulnerabilità, suggerendo che potrebbe essere utile una loro integrazione.

In conclusione, da questa review narrativa emergono alcuni nutraceutici potenzialmente utili della gestione dello stress ossidativo nei pazienti affetti da patologie autoimmuni. Gli studi fino ad ora pubblicati suggeriscono che per il trattamento della SM e dell'AR il CoQ10 è particolarmente interessante, anche nella gestione dei sintomi della malattia; mentre per il DM-1 diversi nutraceutici sono risultati utili non solo per ridurre lo stress ossidativo, ma anche per il trattamento della condizione di iperglicemia.

Sono sicuramente necessari ulteriori studi per esplorare la possibilità di gestire altre patologie autoimmuni con interventi nutraceutici, ma anche per consolidare i dati che emergono da questa disamina.

Parole chiave: sclerosi multipla, diabete mellito di tipo 1, lupus eritematoso, nutraceutici.

Riferimento bibliografico: Mannucci C, Casciaro M, Sorbara EE, Calapai F, Di Salvo E, Pioggia G, Navarra M, Calapai G, Gangemi S. Nutraceuticals against Oxidative Stress in Autoimmune Disorders. Antioxidants (Basel) 2021 Feb; 10(2): 261. doi: 10.3390/antiox10020261.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

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



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto

alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
