



**Newsletter numero 296 del 15.04.2021**

**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

- Vaccinazione contro COVID-19 in gravidanza e allattamento
- Supplemento di vitamina D nella prevenzione delle infezioni respiratorie acute: una revisione sistematica e una meta-analisi di dati aggregati da studi randomizzati controllati
- Efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contro la variante inglese di SARS-CoV-2 202012/01 (B.1.1.7): un'analisi esplorativa di uno studio controllato randomizzato
- Metilfenidato per il disturbo cognitive lieve: uno studio clinico esplorativo di 3 giorni randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo
- Quali nutraceutici usare nella prevenzione del COVID-19 in età pediatrica

**Vaccinazione contro COVID-19 in gravidanza e allattamento***A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

I risultati di recenti studi hanno dimostrato che le donne in stato di gravidanza affette da una forma grave di COVID-19 presentano un rischio più alto di parto pretermine e interruzione della gravidanza. In tale popolazione di pazienti, infatti, il rischio di parto pretermine varia dal 10% al 25%, con tassi che raggiungono il 60% tra le donne con patologia critica. Inoltre, le donne in stato di gravidanza sembrerebbero essere a maggior rischio di presentare una forma grave di COVID-19. A tal proposito, i risultati di un'analisi di sorveglianza nazionale condotta su 409.462 donne sintomatiche con COVID-19 hanno riportato un rischio 3 volte maggiore per le donne in gravidanza (rispetto alle donne della stessa età e non in stato di gravidanza) di accesso ad una Unità di terapia intensiva, 2,9 maggiore di richiesta di ventilazione meccanica e 1,7 maggiore di decesso. Pertanto, prevenire la patologia COVID-19 risulta fondamentale sia per la madre che per il feto. Oggi sappiamo che le infezioni neonatali da COVID-19 sono rare, ma non è ancora chiaro se la risposta immunitaria materna all'infezione protegga il feto né è stata identificata l'età gestazionale ottimale per la vaccinazione materna.

Gli autori del presente articolo riportano una panoramica delle raccomandazioni emanate dalle agenzie regolatorie e dalle società scientifiche in merito alla vaccinazione contro COVID-19 durante la gravidanza e l'allattamento.

Attualmente sono raccomandate nel corso della gravidanza le vaccinazioni contro pertosse e influenza (se la gestazione si verifica nel corso di una stagione influenzale). I dati clinici a supporto della sicurezza e dell'efficacia di tali vaccinazioni in questa specifica popolazione sono consistenti. I risultati di uno studio clinico randomizzato condotto in Nepal su 3.693 donne in stato di gravidanza hanno mostrato che l'immunizzazione contro l'influenza si correla ad una riduzione relativa della malattia influenzale febbrile materna del 19%, del basso peso alla nascita del 15% e della malattia influenzale infantile del 30%. Tali benefici sono stati dimostrati sia in seguito all'immunizzazione materna all'inizio della gestazione che al termine della stessa. Allo stesso modo, uno studio condotto su 74.504 coppie madre-bambino ha dimostrato una riduzione relativa dell'85% della malattia da pertosse infantile a seguito della vaccinazione materna nel corso del terzo trimestre. Il vaccino Tdap è stato raccomandato dal Centers for Disease Control and Prevention, a partire dal 2012, per le donne in gravidanza (durante ogni gravidanza) nel tentativo di ridurre il significativo aumento dei casi di pertosse e dei decessi verificatisi dal 2011 al 2012.

I vaccini a mRNA, come quelli prodotti per COVID-19, sono stati valutati nell'ambito di sperimentazioni cliniche per la prevenzione di diverse infezioni, come quella causata dal virus Zika o diverse tipologie di neoplasie (inclusi il cancro al seno e il melanoma). Ad oggi, tuttavia, i dati a supporto dell'efficacia e della sicurezza di tali vaccini nelle donne in gravidanza e allattamento sono piuttosto limitati. Per tale ragione, non sono state ancora diramate chiare raccomandazioni dalle agenzie regolatorie e della società scientifiche circa la vaccinazione contro COVID-19 in gravidanza e allattamento, seppur con qualche eccezione. Ad esempio, la Food and Drug Administration (FDA) e il Comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione hanno lasciato aperta la possibilità per le donne in gravidanza e allattamento di ricevere il vaccino. Al contempo, l'American College of Obstetricians and Gynecologists e la Society for Maternal-Fetal Medicine sostengono la necessità di mettere a disposizione i vaccini contro COVID-19 anche per le donne in gravidanza e in allattamento. In ultimo, lo scorso 29 gennaio 2021, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha suggerito di considerare la possibilità di vaccinare donne in gravidanza ad alto rischio di contrarre l'infezione (ad esempio, le operatrici sanitarie) o che presentino comorbidità che incrementano il rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19, sempre in consultazione con il proprio medico curante. Infine, si fa presente che anche l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha riportato che, seppur i dati relativi all'uso dei vaccini in corso di gravidanza e allattamento non sono disponibili, gli studi condotti su animali non hanno mostrato effetti pericolosi e, pertanto, la decisione di vaccinare o meno in corso di gravidanza e allattamento va presa consultando i professionisti sanitari e prendendo in esame caso per caso il profilo rischio/beneficio. Le recenti raccomandazioni dell'Academy of Breastfeeding Medicine riportano che durante l'allattamento è improbabile che

le nanoparticelle lipidiche contenenti la molecola di mRNA possano raggiungere il flusso sanguigno e il tessuto mammario ed è ancora meno probabile che la nanoparticella intatta o l'mRNA si trasferiscano nel latte. Nell'improbabile caso che l'mRNA raggiunga latte, si escludono comunque effetti biologici. Pertanto, i potenziali rischi sconosciuti dovrebbero essere valutati rispetto al potenziale beneficio della protezione neonatale dalle infezioni tramite il trasferimento passivo di anticorpi dal latte materno. Sulla base di queste considerazioni le donne che allattano appartenenti a gruppi a rischio (ad esempio le operatrici sanitarie) possono ricevere la vaccinazione e l'OMS raccomanda di non sospendere l'allattamento dopo la somministrazione del vaccino.

Vi è oggi una chiara preoccupazione di sottoporsi alla vaccinazione contro COVID-19 in gravidanza e allattamento, vista l'assenza di dati di efficacia e sicurezza dei vaccini disponibili in questa popolazione di pazienti. Le raccomandazioni emanate dalle agenzie regolatorie e dalle società scientifiche prevedono, comunque, l'offerta vaccinale, subordinata a una valutazione individuale del profilo rischio/beneficio con il proprio medico curante. Data la mancanza di dati clinici provenienti dalle sperimentazioni cliniche per le donne in gravidanza e in allattamento e per il neonato, è ora essenziale monitorare il profilo di sicurezza di tali vaccinazioni nella reale pratica clinica tramite l'attuazione di studi rigorosamente progettati che garantiscano la raccolta proattiva di dati al fine di registrare sia i possibili eventi avversi correlati al vaccino che gli esiti materni e neonatali.

**Riferimento bibliografico:** Adhikari EH, Spong CY. COVID-19 Vaccination in Pregnant and Lactating Women. JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1039-1040. doi: 10.1001/jama.2021.1658. PMID: 33555297.

**Parole chiave:** COVID-19, vaccinazione, gravidanza, allattamento, raccomandazioni, agenzie regolatorie, società scientifiche.

**Conflitti di interesse:** non riportati.

### **Supplemento di vitamina D nella prevenzione delle infezioni respiratorie acute: una revisione sistematica e una meta-analisi di dati aggregati da studi randomizzati controllati**

*A cura della Dott.ssa Federica Fraenza*

L'interesse verso il supplemento di vitamina D nella riduzione del rischio di infezioni respiratorie acute (ARI) è aumentato nel corso della pandemia COVID-19. Diversi studi infatti dimostrano che i metaboliti della vitamina D supportano le risposte immunitarie innate ai virus respiratori, mentre alcuni studi osservazionali riportano associazioni indipendenti tra basse concentrazioni circolanti di 25-idrossi-vitamina D (25-[OH]D), il biomarcatore dello stato della vitamina D, e aumento del rischio di ARI causato da altri patogeni. Una meta-analisi del 2017 condotta dagli stessi autori su 25 studi randomizzati controllati (RCT) circa l'integrazione di vitamina D nella prevenzione delle ARI ha rivelato un effetto protettivo di questo intervento.

Gli autori, pertanto, hanno effettuato un aggiornamento di tale meta-analisi, estrapolato dati da studi più recenti, al fine di stabilire se il supplemento di vitamina D riduceva il rischio complessivo di ARI e se gli effetti di tale supplemento variavano in base alla concentrazione basale di 25-[OH]D, al regime di dosaggio (frequenza, dose e durata del trial) o all'età all'arruolamento.

Per questa revisione sistematica e meta-analisi, due ricercatori hanno selezionato fino al 1° maggio 2020 nei database MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science e ClinicalTrials.gov, tutti i trials randomizzati, in doppio cieco, di integrazione con vitamina D3, D2 o 25-[OH]D di qualsiasi durata, con un gruppo di controllo, placebo o vitamina D a basso dosaggio, che fossero stati approvati da un comitato etico e con i dati sull'incidenza di ARI raccolti in modo prospettico e prespecificato, come outcome di efficacia.

Sono stati esclusi invece gli studi che riportavano i dati di follow-up a lungo termine degli RCT primari.

L'outcome primario di tale meta-analisi era la proporzione di partecipanti con uno o più ARI, intesa come infezione delle vie respiratorie superiori, inferiori o entrambi. Gli outcomes secondari invece erano le proporzioni di partecipanti che presentavano uno o più dei seguenti esiti: infezione delle vie respiratorie superiori o inferiori, assistenza al pronto soccorso per un'ARI, ricovero ospedaliero per un'ARI, morte per ARI o insufficienza respiratoria, uso di antibiotici per il trattamento di un ARI, assenza dal lavoro o dalla scuola per ARI, eventi avversi gravi, morte e potenziali reazioni avverse alla vitamina D (ipercalcemia e calcoli renali).

Per questa meta-analisi i ricercatori hanno richiesto agli autori degli RCT selezionati i dati aggregati di tali studi, i quali sono stati poi confrontati con le rispettive pubblicazioni al fine di verificarne la coerenza. I ricercatori sono stati contattati per fornire eventuali dati mancanti e, successivamente, tutti i dati sono stati caricati nel database dello studio.

Dai dati aggregati sono stati estratti i dati relativi all'outcome primario e agli outcomes secondari. I dati relativi alle caratteristiche dello studio sono stati estratti relativamente a: setting dello studio, criteri di ammissibilità, dosaggio e concentrazioni di 25-[OH]D, dettagli sui regimi di intervento e controllo, durata del trial, definizioni di ARI e numero di partecipanti. I dati di follow-up, quando disponibili, sono stati estratti per le proporzioni di partecipanti che hanno manifestato una o più ARI durante lo studio, sia complessivamente che stratificati per concentrazione sierica di 25-[OH]D al basale.

In tutti i trial inclusi nella meta-analisi, i partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi: un gruppo di intervento (supplemento di vitamina D) e un gruppo placebo. Per gli studi che includevano tre gruppi (vitamina D ad alto dosaggio, vitamina D a basso dosaggio e placebo), i dati dei gruppi con dose più alta e dose più bassa sono stati raggruppati per effettuare un'analisi di confronto primario. Un confronto secondario dei partecipanti trattati con dosi più elevate di vitamina D rispetto a quelli trattati con dosi più basse è stato effettuato solo per l'outcome primario. Un log odds ratio (OR) è stato calcolato per ciascun outcome all'interno di ogni RCT dalla proporzione di partecipanti che hanno avuto uno o più eventi nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. Questi sono stati meta-analizzati in un modello a effetti casuali per ottenere un OR raggruppato con un CI del 95%.

Per valutare le ragioni dell'eterogeneità dell'effetto dell'intervento tra i diversi RCT, le analisi sono state stratificate in accordo alle concentrazioni sieriche basali del 25-[OH]D (<25,0 nmol/L vs 25,0-49,9 nmol/L vs 50,0-74,9 nmol/L vs ≥75,0 nmol/L) e all'età dei partecipanti (<1 anno vs 1-15 anni vs 16-69 anni vs ≥ 65 anni). È stata inoltre eseguita un'analisi in base al dosaggio della vitamina D (somministrazione giornaliera vs settimanale vs una volta al mese fino a una volta ogni 3 mesi), alla dose (<400 unità internazionali [UI] vs 400-1000 UI vs 1001-2000 UI vs > 2000 UI), alla durata dello studio (≤12 mesi vs >12 mesi) e alla presenza/assenza di malattia alle vie aeree.

Per valutare i fattori associati all'eterogeneità dell'effetto tra i sottogruppi di trials, è stata condotta un'analisi di meta-regressione multivariabile sulle caratteristiche dei trials, quali dose, frequenza della dose, durata dello studio ed età all'arruolamento per produrre un OR aggiustato (IC 95%) e valore p per ogni fattore. Le variabili indipendenti sono state dicotomizzate per creare un modello più parsimonioso.

La ricerca effettuata ha identificato un totale di 1528 studi, di cui 46, che includevano 75541 partecipanti, hanno soddisfatto i criteri di ammissibilità. Di questi, 35 studi hanno confrontato gli effetti del supplemento di vitamina D con il solo placebo, 5 gli effetti del supplemento di vitamina D ad alto dosaggio, vitamina D a basso dosaggio e placebo, mentre 6 studi hanno confrontato gli effetti della vitamina D a dosi più elevate con regimi di vitamina D a basse dosi. I trials sono stati condotti in 23 diversi Paesi e hanno arruolato i partecipanti di entrambi i sessi da 0-95 anni. Le concentrazioni sieriche basali di 25-[OH]D erano comprese tra 18,9 e 90,9 nmol/L. In 42 studi è stata somministrata vitamina D3 per via orale, mentre in un solo studio è stato somministrato 25-[OH]D/os. La durata dei trials variava da 8 settimane a 5 anni e l'incidenza di ARI rappresentava un outcome primario in 23 studi, mentre costituiva un outcome secondario in 20 studi.

Dal confronto primario del supplemento di vitamina D rispetto al placebo è emerso che una percentuale significativamente più bassa di partecipanti che assumevano vitamina D aveva uno o più ARI rispetto a quelli che assumevano placebo. Dal confronto secondario del supplemento

di vitamina D a dose più alta rispetto a quella a dose più bassa, invece, non è emersa alcuna differenza significativa nella proporzione di partecipanti che avevano almeno un ARI tra i gruppi a dosaggio più alto e più basso.

Per valutare i motivi dell'eterogeneità dell'effetto osservata nel confronto primario, l'analisi è stata stratificata per due variabili relative ai partecipanti (concentrazione basale di 25-[OH]D ed età) e per quattro relative allo studio (dose, frequenza della dose, durata dello studio e presenza/assenza di malattia delle vie aeree). Rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto placebo, non è stato osservato alcun effetto significativo del supplemento di vitamina D sul rischio di sviluppare uno o più ARI nei partecipanti con concentrazioni basali di 25-[OH]D inferiori a 25 nmol/L, compresa tra 25 e 49,9 nmol/L, tra 50-74,9 nmol/L o superiore a 75 nmol/L. Invece, un significativo effetto protettivo è stato osservato nei partecipanti di età compresa tra 1 e 15 anni, ma non nei partecipanti di età inferiore a 1 anno, o di età compresa tra 16-64 anni o più. Per quanto riguarda la dose e la frequenza del dosaggio, è stato osservato un effetto protettivo significativo rispetto al placebo, negli studi in cui la vitamina D è stata somministrata giornalmente alla dose di 400-1000 UI, ma non in quelli in cui la somministrazione è avvenuta settimanalmente, una volta al mese o una volta ogni 3 mesi con dosi inferiori a 400 UI o superiori a 1000 UI. Inoltre, un effetto protettivo dell'intervento è stato osservato negli studi di durata pari o inferiore a 12 mesi e non in quelli di durata maggiore.

Un'analisi esplorativa, limitata a cinque studi clinici controllati con placebo che hanno esaminato gli effetti del supplemento di vitamina D alla dose di 400-1000 UI/die in bambini di età compresa tra 1 e 15 anni, le cui concentrazioni medie basali di 25-[OH]D variavano da 56,8 nmol/L a 88,9 nmol/L, hanno mostrato che una percentuale significativamente inferiore di partecipanti rispetto al placebo aveva avuto uno o più ARI.

Relativamente agli outcomes secondari, l'integrazione con vitamina D non ha avuto un effetto significativo sulla percentuale di partecipanti che mostravano una o più infezioni delle vie respiratorie superiori e/o inferiori, che avevano usato antibiotici per trattare un ARI, che erano stati assenti dal lavoro o dalla scuola a causa di un ARI, che erano stati ricoverati o che avevano avuto accesso al pronto soccorso per il trattamento di un ARI, che avevano manifestato un evento avverso grave o che erano morti a causa di un ARI.

In conclusione, questa meta-analisi aggiornata relativa agli RCT che valutano l'effetto del supplemento di vitamina D nella prevenzione degli ARI ha mostrato un significativo effetto protettivo, rispetto al placebo, il quale è stato eterogeneo tra gli studi. In contrasto con i risultati ottenuti dalla precedente meta-analisi pubblicata dagli stessi autori, non è emerso un effetto protettivo del supplemento di vitamina D nei partecipanti con concentrazioni più basse di 25-[OH]D al basale. Il maggior beneficio è stato tratto con un dosaggio giornaliero di vitamina D pari a 400-1000 UI e per un massimo di 12 mesi. La rilevanza che tali risultati potrebbero avere nell'ambito della gestione della malattia COVID-19 non è ancora nota, pertanto si rendono necessarie ulteriori indagini.

**Riferimento bibliografico:** Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, Bergman P, Borzutzky A, Damsgaard CT, Dubnov-Raz G, Esposito S, Gilham C, Ginde AA, Golan-Tripto I, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Hibbs AM, Janssens W, Khadilkar AV, Laaksi I, Lee MT, Loeb M, Maguire JL, Majak P, Mauger DT, Manaseki-Holland S, Murdoch DR, Nakashima A, Neale RE, Pham H, Rake C, Rees JR, Rosendahl J, Scragg R, Shah D, Shimizu Y, Simpson-Yap S, Kumar GT, Urashima M, Martineau AR. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. medRxiv [Preprint]. 2020 Nov 25: 2020.07.14.20152728.

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

**Parole chiave:** metanalisi, vitamina D, RCT, infezioni respiratorie acute, COVID19

**Efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contro la variante inglese di SARS-CoV-2 202012/01 (B.1.1.7): un'analisi esplorativa di uno studio controllato randomizzato***A cura della Dottoressa Barbara Stelitano*

La pandemia da malattia da coronavirus (COroNaVirus Disease 2019 - COVID-19) è associata ad un elevato livello di mortalità e sta notevolmente incidendo sui sistemi sanitari di tutto il mondo, con profonde conseguenze sociali ed economiche correlate alle misure restrittive attuate per il controllo del virus agente eziologico (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 - SARS-CoV-2). Sono stati progettati e autorizzati nell'attuale situazione emergenziale diversi vaccini, la cui efficacia su larga scala è stata evidenziata da studi di fase 3. La maggior parte di questi vaccini sfrutta una sequenza codificante la proteina virale di superficie spike come bersaglio chiave per la produzione di un'adeguata risposta anticorpale. Dall'inizio della pandemia sono tuttavia state identificate a livello globale nuove varianti di SARS-CoV-2, che potrebbero eludere le risposte immunitarie sia naturali che indotte dalla vaccinazione, soprattutto tra le popolazioni con alti livelli immunizzazione. In particolare, nel Kent, Regno Unito, è stata identificata la variante 202012/01, nota come B.1.1.7, che ha destato una notevole preoccupazione, in quanto in continua crescita e diffusione. A differenza delle altre linee di SARS-CoV-2 che presentano un numero limitato di mutazioni, in B.1.1.7 sono state riscontrate ben 23 mutazioni in tutto il genoma, tra le quali la mutazione N501Y (Asn501Tyr), non sinonima, a carico della proteina spike, che potrebbe aumentare l'affinità di legame del recettore ACE2; la delezione 69-70del spike associata alla fuga virale in soggetti immunocompromessi e una mutazione non sinonima P681H (Pro681His) che interessa il sito di scissione della furina tra le subunità S1 e S2 della proteina spike, correlata alla fusione di membrana potenziata in vitro delle cellule infette. La linea B.1.1.7, grazie alla presenza di tali mutazioni, è associata a cariche virali superiori e ad un aumento del rischio di trasmissione. Inoltre, una variante con mutazioni multiple desta preoccupazioni relative all'efficacia dell'immunità sia naturale (dovuta a precedente infezione) che indotta dal vaccino. Pertanto, man mano che vengono identificate nuove varianti, potrebbero essere necessari nuovi vaccini mirati come dosi di richiamo.

Nel Regno Unito è stato condotto uno studio multicentrico volto a valutare l'efficacia del vaccino a vettore virale ChAdOx1 nCoV-19, prodotto da AstraZeneca, contro COVID-19 indotto dalla variante B.1.1.7 e la risposta immunitaria indotta dallo stesso.

Lo studio di fase 2/3 randomizzato, multicentrico, in singolo cieco, ha arruolato, tra il 1 ° ottobre 2020 e il 14 gennaio 2021, 8534 partecipanti al fine di valutare l'efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19. I soggetti, arruolati in 19 siti tra Inghilterra, Galles e Scozia, presentavano un'età superiore a 18 anni ed elevato rischio potenziale di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2, come gli operatori sanitari e di assistenza sociale o soggetti anziani, prime categorie ad essere vaccinate secondo il piano vaccinale britannico a partire da 30 dicembre 2020. I partecipanti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 a ricevere il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 a dose standard (Standard Dose - SD) o il controllo, rappresentato dal vaccino antimeningococcico coniugato di gruppo A, C, W e Y (MenACWY). Inoltre, un sottogruppo di partecipanti (n = 2773) ha ricevuto un vaccino a dosaggio inferiore (Low Dose - LD) come prima dose o come richiamo.

I partecipanti sono stati contattati settimanalmente dagli sperimentatori, al fine di reperire informazioni circa eventuali sintomi di COVID-19 come tosse, febbre, dispnea, anosmia o ageusia. Coloro che hanno riferito sintomi, sono stati valutati clinicamente e sottoposti a tampone molecolare nasofaringeo valutato tramite test di amplificazione dell'acido nucleico (Nucleic Acid Amplification Test - NAAT). Ai soggetti arruolati è stato, inoltre, fornito un kit per tamponi nasali e faringei di autodiagnosi da effettuare settimanalmente a partire dalla prima settimana dopo la vaccinazione. Per i test di immunogenicità, i sieri dei partecipanti vaccinati sono stati testati utilizzando un test di microneutralizzazione SARS-CoV-2 vivo (valutando ND 50, il titolo al quale si ottiene la neutralizzazione del virus del 50%), impiegando sia la variante B.1.1.7 che la linea canonica Victoria, non B.1.1.7. Inoltre, sono state valutate attraverso un ELISA IgG totale standardizzato contro la proteina spike SARS-CoV-2, le risposte umorali al

basale e dopo la vaccinazione, dopo 14 e 28 giorni dalla prima dose e 28 giorni dopo la seconda dose.

L'outcome primario era rappresentato da COVID-19 sintomatico, definito come un risultato positivo su un tampone delle vie aeree superiori in un partecipante con almeno un sintomo, tra cui tosse, febbre di 37,8 ° C o superiore, mancanza di respiro, anosmia o ageusia, mentre le infezioni asintomatiche o con sintomi sconosciuti rilevati attraverso il tampone settimanale hanno rappresentato l'outcome secondario. Qualsiasi infezione positiva è stata considerata un outcome secondario e consisteva in casi sintomatici primari, casi sintomatici non primari (quelli con altri sintomi come nausea o diarrea), casi asintomatici e casi per i quali i sintomi erano sconosciuti. Ulteriori risultati esplorativi includevano i valori Ct dei test NAAT come proxy inverso per la carica virale e il numero di settimane positive intercorso fra test NAAT consecutivi.

Per la valutazione dell'efficacia sono stati inclusi sia i partecipanti che ricevevano due dosi standard, che i partecipanti la cui prima dose era di tipo LD. Dall'analisi sono stati esclusi i partecipanti che hanno effettuato una singola dose di vaccino. Sono, inoltre, stati esclusi i casi di COVID-19 che si sono verificati meno di 15 giorni dopo la seconda dose di vaccino o si sono verificati in partecipanti che non erano sieronegativi al test della proteina SARS-CoV-2 al basale.

Per determinare se la vaccinazione con ChAdOx1 nCoV-19 fosse associata a una ridotta carica virale, sono stati analizzati i valori Ct dei test NAAT come proxy per la carica virale da tamponi settimanali da kit di test domiciliari.

Per determinare se la vaccinazione fosse associata a un numero ridotto di settimane di positività ai test NAAT, è stato calcolato il numero di settimane dal primo tampone positivo fino all'ultimo tampone positivo. Il termine della positività è stato determinato da tre tamponi negativi consecutivi. Il numero di settimane positive è stato confrontato tra i gruppi vaccinati.

I partecipanti alle coorti di efficacia sono stati reclutati tra il 31 maggio e il 13 novembre 2020 e hanno ricevuto dosi di richiamo tra il 3 agosto e il 30 dicembre 2020. Su 8534 partecipanti, 6636 (78%) avevano un'età inferiore a 55 anni, 5065 (59%) erano di genere femminile e 7863 (92%) erano caucasici.

Durante il periodo di studio, 520 partecipanti hanno sviluppato un'infezione da SARS-CoV-2, per un totale di 1466 tamponi nasali e faringei NAAT positivi stati raccolti dagli stessi. Le sequenze erano disponibili da 401 di questi tamponi (311 casi). 219 di questi casi si sono verificati nei partecipanti alla coorte di efficacia primaria, di cui 147 erano casi di COVID-19 sintomatico primario e 53 erano asintomatici o avevano sintomi sconosciuti.

Per i casi sintomatici primari per i quali erano disponibili dati di sequenza, 52 (35%) di 147 erano dovuti alla variante B.1.1.7 e 95 (65%) erano causate da varianti non B.1.1.7. Le infezioni asintomatiche o quelle con sintomi sconosciuti erano distribuite in modo simile, con 19 (36%) di 53 infezioni dovute alla variante B.1.1.7 e 34 (64%) dovute ad altre varianti. I casi di B.1.1.7 sono stati identificati per la prima volta alla fine di novembre 2020 e hanno rappresentato una percentuale crescente di tamponi positivi nei mesi di dicembre 2020 e gennaio 2021.

L'efficacia del vaccino di ChAdOx1 nCoV-19 era del 70,4% (IC 95% da 43,6 a 84,5) relativamente a COVID-19 sintomatico causato dalla variante B.1.1.7 e dell'81,5% (da 67,9 a 89,4) per il COVID-19 sintomatico causato da varianti non B.1.1.7. Per i casi di infezione asintomatiche o con sintomi sconosciuti ottenuti da tamponi settimanali autodiagnostici, l'efficacia del vaccino era maggiore per le infezioni non B.1.1.7 (69,7%, da 33,0 a 86,3) rispetto a B.1.1.7 (28,9%, da -77,1 a 71,4), sebbene fossero disponibili meno casi per l'analisi. L'efficacia complessiva di tutti i casi è stata del 61,7% (da 36,7 a 76,9) rispetto alla variante B.1.1.7 e del 77,3% (da 65,4 a 85,0) rispetto ad altre varianti. Non è stata evidenziata nessuna differenza nei dati demografici di base tra i due gruppi di varianti.

Dei 52 casi di COVID-19 sintomatico primario causato dalla variante B.1.1.7, 36 (69%) si sono verificati in partecipanti che hanno ricevuto entrambe le dosi standard e 16 (31%) si sono verificati in partecipanti che hanno ricevuto un dosaggio basso come prima dose e uno standard come richiamo. I casi varianti non B.1.1.7 di COVID-19 sintomatico primario erano distribuiti in modo simile con 61 (64%) su 95 nel gruppo con entrambi le dosi standard e 34 (36%) nel gruppo con un basso dosaggio alla prima dose. L'efficacia del vaccino contro la variante B.1.1.7 è stata del 66,7% (95% CI 29,2-84,3) nel gruppo con entrambi le dosi standard e del 77,9% (22,5-93,7) nel gruppo con la prima dose a dosaggio basso. Per i casi di

variante non B.1.1.7, l'efficacia del vaccino è stata del 78,0% (57,7-88,5) nel gruppo con entrambi le dosi standard rispetto all'87,2% (63,7-95,5) nel gruppo con la prima dose a dosaggio basso.

Nessun partecipante delle coorti di questo studio è stato ricoverato in ospedale o è morto a causa della malattia COVID-19.

I valori Ct minimi dai tamponi nei partecipanti che hanno ricevuto ChAdOx1 nCoV-19 (mediana 28,8, range interquartile -IQR- 20,5-33,5) erano più alti rispetto a quelli che hanno ricevuto il vaccino di controllo (20 · 2, 15 · 5-29 · 6,  $p < 0 \cdot 0001$ ) e i partecipanti sono stati positivi ai test NAAT per un periodo di tempo più breve ( $p < 0 \cdot 0001$ ). I casi sintomatici primari avevano valori di Ct inferiori rispetto ai casi con sintomi asintomatici o sconosciuti (mediana 18,2 [15 · 0-25 · 0] vs 29,7 [21 · 6-33 · 5], primari vs asintomatici,  $p < 0 \cdot 0001$ ) ed erano positivi per un periodo di tempo più lungo ( $p < 0 \cdot 0001$ ). Quasi tutti (169 [81%] su 209) partecipanti asintomatici hanno presentato un solo tampone positivo. Tuttavia, i casi sintomatici primari sono rimasti positivi più a lungo, con solo 56 (21%) su 269 che hanno presentato un solo tampone positivo. I partecipanti sintomatici primari che hanno ricevuto ChAdOx1 nCoV-19 hanno avuto un periodo positivo ai test NAAT più breve (mediana 1 · 0 settimane, IQR 1 · 0-2 · 0) rispetto a quelli che hanno ricevuto il vaccino di controllo (2 · 0 settimane, 1 · 0-3 · 0). Il numero di settimane positive nelle varianti B.1.1.7 non era diverso dalle varianti non B.1.1.7 ( $p = 0,85$ ).

In un test di neutralizzazione del virus vivo ( $n = 49$ ), i titoli neutralizzanti dei sieri riceventi ChAdOx1 nCoV-19 erano nove volte inferiori rispetto alla linea B.1.1.7 rispetto alla linea Victoria (rapporto medio geometrico 8,9, IC 95% 7 · 2-11 · 0).

L'emergere di nuove linee di SARS-CoV-2 a causa della mutazione virale e della selezione immunitaria è inevitabile. Il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 sembra fornire protezione anche contro la malattia sintomatica causata dal nuovo lignaggio B.1.1.7. La vaccinazione con ChAdOx1 nCoV-19, infatti, è stata associata a una riduzione della durata della diffusione e della carica virale, che potrebbe ridurre la trasmissione della malattia, supportando l'uso di questo vaccino per proteggere le popolazioni a rischio di malattia.

**Riferimento bibliografico:** Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, Blane B, Bonsall D, Cicconi P, Charlton S, Clutterbuck EA, Collins AM, Cox T, Darton TC, Dold C, Douglas AD, Duncan CJA, Ewer KJ, Flaxman AL, Faust SN, Ferreira DM, Feng S, Finn A, Folegatti PM, Fuskova M, Galiza E, Goodman AL, Green CM, Green CA, Greenland M, Hallis B, Heath PT, Hay J, Hill HC, Jenkin D, Kerridge S, Lazarus R, Libri V, Lillie PJ, Ludden C, Marchevsky NG, Minassian AM, McGregor AC, Mujadidi YF, Phillips DJ, Plested E, Pollock KM, Robinson H, Smith A, Song R, Snape MD, Sutherland RK, Thomson EC, Toshner M, Turner DPJ, Vekemans J, Villafana TL, Williams CJ, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Voysey M, Ramasamy MN, Pollard AJ; COVID-19 Genomics UK consortium; AMPHEUS Project; Oxford COVID-19 Vaccine Trial Group. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Apr 10;397(10282):1351-1362.

**Parole chiave:** SARS-CoV-2, COVID-19, Vaccino, varianti, variante inglese, efficacia, risposta immunitaria.

**Conflitti di interesse:** L'Università di Oxford ha avviato una partnership con AstraZeneca per l'ulteriore sviluppo di Chadox1 nCoV-19. AstraZeneca ha esaminato i dati dello studio e il manuscript finale prima della presentazione, ma gli autori hanno mantenuto il controllo editoriale. GSC è cofondatore di Vaccitech (collaboratori nello sviluppo precoce del vaccino), è nominato come inventore su un brevetto che copre l'uso di vaccini vettoriali Chadox1 e su una domanda di brevetto per il vaccino in oggetto. LT è stato consulente di Vaccitech ed è stato nominato inventore di una domanda di brevetto per il vaccino in oggetto. PMF è consulente di Vaccitech. AJP è presidente del Comitato congiunto per la vaccinazione e l'immunizzazione del Ministero della sanità e dell'assistenza sociale del Regno Unito, ma non partecipa alla consulenza politica sui vaccini contro il coronavirus, ed è membro del gruppo consultivo strategico di esperti dell'OMS. AJP e SNF sono sperimentatori senior del NIHR. AVSH è un cofondatore e consulente di Vaccitech ed è nominato come inventore di un brevetto per la progettazione e l'uso di vaccini vettoriali Chadox1. MDS riporta sovvenzioni da Janssen, Glaxosmithkline, Medimmune, Novavax, e MCM Vaccines, e sovvenzioni e sostegno non finanziario da Pfizer al di fuori dello studio in oggetto. Il CMG riporta gli onorari personali del Duke Human Vaccine Institute al di fuori dello studio in oggetto. ADD riporta le sovvenzioni e le tasse personali da AstraZeneca al di fuori del lavoro presentato. SNF riferisce di

sovvenzioni da Janssen e Valneva al di fuori dello studio in oggetto. TLV e JV sono dipendenti di AstraZeneca. Tutti gli altri autori non dichiarano interessi.

**Metilfenidato per il disturbo cognitive lieve: uno studio clinico esplorativo di 3 giorni randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo**

*A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Il metilfenidato (MPH) è un farmaco psicostimolante che inibisce i trasportatori neuronali coinvolti nell'assorbimento della dopamina e noradrenalina a livello sinaptico portando ad un aumento delle concentrazioni di entrambi i neurotrasmettitori. L'MPH rappresenta il farmaco di prima scelta per il trattamento della sindrome da disattenzione e iperattività (ADHD) anche se è stato valutato anche nella popolazione anziana con depressione, sintomi negativi associati alla demenza e difficoltà motoria nei pazienti con morbo di Parkinson. Alcuni studi hanno dimostrato che l'MPH è in grado di migliorare i sintomi cognitivi in soggetti con demenza. Al momento, 4 studi, compreso il presente, sono registrati nella banca dati clinicaltrial.gov e stanno valutando l'MPH in soggetti con disturbo cognitivo lieve.

Al fine di valutare la potenziale efficacia, nonché la tollerabilità del metilfenidato anche nel disturbo cognitivo lieve, è stato condotto uno studio clinico esplorativo, randomizzato, in doppio cieco e confrontato con placebo della durata di tre giorni.

In particolare, lo studio in questione ha incluso soggetti di entrambi i sessi, di età superiore o uguale a 65 anni e che nel corso dell'anno antecedente l'arruolamento abbiano avuto diagnosi di disturbo cognitivo lieve. Sono stati esclusi soggetti con una condizione clinica instabile o in corso di patologia, come scompenso cardiaco, malattia cardiaca ischemica, insufficienza renale avanzata, ipertensione non controllata, cirrosi epatica, glaucoma, ipertiroidismo, nevrosi, schizofrenia o terapia con neurolettici in corso. Sono stati esclusi anche soggetti con demenza, quelli con familiarità o diagnosi di sindrome di Tourette, disturbi convulsivi o con tic. Sono stati esclusi anche soggetti che nei 14 giorni precedenti l'arruolamento avevano assunto inibitori delle mono-amino-ossidasi o, nel mese precedente, bupropione, carbamazepina, fenobarbital, primidone, fenitoina, antidepressivi triciclici, inibitori selettivi dei trasportatori della serotonina, memantina, inibitori delle acetilcolinesterasi, loflupane, dicumarolici, tirosina e warfarin. Infine, sono stati esclusi anche soggetti con difficoltà visive o uditive. Lo studio è stato progettato con lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di MPH in soggetti anziani con disturbo cognitivo lieve. I soggetti eleggibili sono stati assegnati in maniera randomizzata (rapporto 1:1) al gruppo MPH a rilascio immediato o al placebo. Tutti i soggetti sono stati valutati quotidianamente sia in termini di pressione sanguigna a riposo che funzionalità cognitiva. L'MPH o il placebo è stato somministrato solo se a valori pressori inferiori a 160/100 mmHg. In linea con il Tmax (ovvero il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica) dopo due ore dalla somministrazione del MPH è stata valutata l'attività cognitiva e la pressione. Relativamente allo schema posologico, la dose di MPH è stata aumentata in maniera graduale, in particolare ne sono stati somministrati 10 mg il giorno 1, 20 mg il successivo fino a 30 mg somministrati l'ultimo giorno previsto dal protocollo. I soggetti sono rimasti in osservazione per 4 ore dalla somministrazione del farmaco ed è stato chiesto loro di riportare qualsiasi evento avverso, anche telefonicamente in caso di eventi ad insorgenza tardiva. Il protocollo ha previsto la sospensione della sperimentazione in caso di eventi quali pressione sanguigna superiore a 160/100 mmHg, vomito, cefalea, dolore toracico, fenomeni di Raynaud, cambiamenti del visus, debolezza unilaterale, difficoltà nell'eloquio, confusione, convulsioni, alterazione del comportamento, allucinazioni, delusione e priapismo; anche la necessità di ricorrere ad uno dei trattamenti farmacologici prima descritti e che hanno rappresentato criterio di esclusione, ha determinato la sospensione dalla sperimentazione. La funzione cognitiva è stata valutata mediante l'utilizzo del Mini-Mental test, uno strumento rapido e sensibile per la valutazione della funzione cognitiva e delle sue modificazioni nel tempo, applicabile anche in forme gravi di deterioramento. La somministrazione richiede 10-15 minuti. Il punteggio totale, dato dalla somma dei punteggi che il paziente ha ottenuto a ciascuna domanda (item), può andare da un minimo di 0 (massimo deficit cognitivo) ad un

massimo di 30 (nessun deficit cognitivo). Tale test è stato effettuato prima della somministrazione della prima dose. Per valutare l'eventuale deterioramento cognitivo è stato usato anche il Montreal Cognitive Assessment (MoCA), uno strumento abbastanza rapido, frequentemente adoperato come screening del deterioramento cognitivo lieve. Il MoCA permette di verificare diverse aree funzionali: attenzione, concentrazione, funzioni esecutive, memoria, linguaggio, abilità visuo-costruttive, astrazione, calcolo e orientamento. È uno dei test maggiormente utilizzati negli screening delle popolazioni più a rischio di decadimento cognitivo. È un test rapido, occorrono in media 10 minuti, ed è composto da 8 sezioni e in base alle risposte si attribuisce un punteggio massimo di 30. Infine, lo studio ha previsto, sempre per la valutazione cognitiva, anche un test neuropsicologico totalmente digitalizzato, il Mindstream. Questa batteria di valutazione cognitiva dura circa 45-50 minuti e valuta diverse componenti cognitive e comportamentali. Nei report finali tutte le componenti prese in esame sono categorizzate e indicizzate. I punteggi sono basati sugli indici di performance per ogni categoria, ovvero il numero di risposte corrette e il tempo alla risposta. Tale tipologia di test è stato utilizzato per ogni soggetto sei volte, sia prima che dopo la somministrazione del farmaco. Relativamente all'analisi statistica le variabili dicotomiche sono state confrontate con il test T e il Mid-P exact test, mentre quelle continue mediante il Man Whitney U-test. Con il T test e il Wilcoxon test sono state valutate differenze al MoCA test e al Mindstream dal basale (T1 prima della I dose) al T2 (2 ore dopo la I dose), al T4 (2 ore dopo la II dose) e al T6 (2 ore dopo la III dose) confrontando l'MPH vs il placebo. L'ANOVA test è stato utilizzato per verificare eventuali differenze tra gruppi al MoCA e Mindstream test ai diversi intervalli temporali; il T test o il Wilcoxon test, in accordo alla distribuzione delle variabili, sono stati utilizzati per l'analisi di eventuali modifiche in termini di pressione sanguigna prima e dopo il trattamento farmacologico. Lo studio ha arruolato in totale 17 soggetti. Un paziente ha interrotto la sperimentazione prima di ricevere la prima dose, un altro, assegnato al gruppo placebo, pur avendo completato lo studio è stato escluso dall'analisi finale poiché durante la sperimentazione è emerso che la sua funzionalità cognitiva era nella norma. Pertanto, l'analisi finale ha considerato 15 pazienti, la maggior parte di sesso maschile con un grado di istruzione elevato, di cui 7 assegnati al gruppo MPH e 8 al placebo. L'età media dei partecipanti è risultata di circa 76 anni. Il punteggio medio del MMSE test e del MoCA è stato per tutti i partecipanti di  $28,0 \pm 2,0$  e  $21,0 \pm 2,9$  rispettivamente. Per il test Mindstream i punteggi medi per ogni categoria sono stati: funzionalità cognitiva globale  $88,2 \pm 13,4$ , memoria  $84,6 \pm 15,3$ , funzionalità esecutiva  $91,6 \pm 15,3$ , attenzione  $89,2 \pm 24,4$ , memoria viva/spaziale  $87,5 \pm 15,4$ . Dai risultati è emerso un miglioramento della funzione cognitiva globale (valutata con il Mindstream test) in entrambi i gruppi al T4, ovvero 2 ore dopo la II dose, rispetto al basale. Nel gruppo MPH è emerso un punteggio migliore in termini di memoria (categoria considerata nell'ambito del Mindstream test), mentre la memoria viva/spaziale e il punteggio del MoCA test sono risultati positivi per i pazienti assegnati al gruppo placebo. I soggetti del gruppo MPH hanno mostrato al T6 (2 ore dalla III dose) miglioramenti in termini di memoria; per entrambi i gruppi di trattamento i risultati hanno evidenziato, sempre al medesimo tempo di osservazione, miglioramenti della funzione cognitiva globale e della funzione esecutiva. Sulla scorta di questi risultati che nel complesso suggeriscono un miglioramento della memoria in soggetti trattati con MPH, gli autori del presente lavoro hanno, quindi, condotto un'analisi ad hoc, sfruttando sempre il test Mindstream, ma includendo la valutazione di componenti verbali e non verbali sempre per la categoria della memoria. Da tale analisi è emerso che nel gruppo MPH la memoria verbale è migliorata di 16,6 punti rispetto a 9,4 osservata nel gruppo placebo. Tuttavia, tale differenza non è risultata statisticamente significativa ( $p = 0,098$ ). In termini invece di memoria non-verbale l'analisi ha mostrato un miglioramento pari a 8,7 punti per il gruppo MPH rispetto ad una riduzione di 5,8 punti nel gruppo placebo con una differenza generale tra i due trattamenti pari a 14,5. Anche in questo caso, tuttavia, la differenza non è risultata statisticamente significativa ( $p = 0,051$ ). In termini di eventi avversi, nel corso dello studio ne sono stati riportati 12. In particolare, 4 soggetti (tre nel gruppo MPH e uno nel gruppo placebo) hanno riportato la sensazione di "sangue alla testa", "tensione alla testa" e "calore alla testa". Altri tre partecipanti, di cui due trattati con MPH, hanno lamentato mal di testa. Un soggetto assegnato al gruppo MPH ha manifestato debolezza, mentre un altro, del gruppo placebo, difficoltà ad addormentarsi. Tali eventi sono stati descritti come lievi o moderati e si sono risolti in poche ore. La maggior parte degli eventi è stata descritta dopo la I dose. Rispetto al T1 (ovvero prima della somministrazione della I dose di MPH), in media la

pressione sistolica è aumentata di 4,6 mmHg nel gruppo MPH e di 0,3 mmHg nel gruppo placebo. Dal tempo T2 di osservazione in poi si è osservata la riduzione della pressione diastolica di 0,7 mmHg nel gruppo MPH e di 1,1 in quello placebo. Al tempo T4, rispetto al T3, la pressione sistolica si è ridotta di 1,0 mmHg nel gruppo MPH, mentre è aumentata in media nel gruppo placebo di 6,1 mmHg. Dal confronto del tempo di osservazione T6 vs T5 la pressione sistolica è aumentata di 6,5 mmHg e quella diastolica di 2 mmHg nel gruppo MPH; nel gruppo placebo invece la pressione sistolica è aumentata di 0,2 mmHg e quella diastolica di 3,8 mmHg.

Il presente studio è chiaramente caratterizzato da alcuni limiti; essendo esso, infatti, uno studio clinico esplorativo condotto peraltro per un brevissimo periodo di osservazione, i risultati emersi non danno la possibilità di dimostrare in maniera chiara se l'uso di MPH a rilascio immediato sia efficace nella popolazione anziana affetta da lieve disordine cognitivo. Infatti, pur considerando quei risultati apparentemente suggestivi di un effetto positivo del MPH sulla memoria (sebbene senza raggiungere una significatività statistica), tuttavia considerata la scarsa numerosità della popolazione arruolata, tali evidenze non possono essere correlate all'uso del MPH. Alla luce di tali limitazioni, occorrono sicuramente studi clinici con un disegno adeguato al fine di verificare la rilevanza clinica e scientifica di questi risultati "preliminari".

**Riferimento bibliografico:** Press Y, Punchik B, Kagan E, Berzak A, Freud T, Dwolatzky T. Methylphenidate for Mild Cognitive Impairment: An Exploratory 3-Day, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 9;8:594228. doi: 10.3389/fmed.2021.594228. PMID: 33634145; PMCID: PMC7900434.

**Conflitto di interesse:** nessun conflitto di interesse

**Parole chiave:** deficit cognitive lieve, metilfenidato (Ritalin), studio clinico controllato e randomizzato, anziano, studio controllato con placebo.

**Note:** lo studio è stato finanziato dal Ministero della Salute Israeliano.

## Quali nutraceutici usare nella prevenzione del COVID-19 in età pediatrica

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Il virus SARS-CoV-2 infetta l'epitelio del tratto respiratorio superiore manifestando sintomi moderati, ma una severa polmonite si può sviluppare quando il virus entra negli alveoli, provocando insufficienza respiratoria e sindrome da distress respiratorio acuto. Nei casi più severi il virus si diffonde a livello circolatorio e quindi a livello renale, intestinale, cardiaco e cerebrale. Nei casi più critici si manifesta uno stormo citochinico responsabile di una infiammazione sistemica, che coinvolge la produzione di proteina C reattiva, IL-6, IL-8 e TNF $\alpha$ . Nella fase iniziale si manifesta anche una condizione di stress ossidativo che alimenta ulteriormente il processo infiammatorio. In questo contesto il mantenimento di un equilibrio tra i livelli di NF- $\kappa$ B e Nrf-2 è utile per prevenire l'insufficienza d'organo.

L'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica è generalmente caratterizzata dalla manifestazione di sintomi più moderati, sebbene siano stati descritti casi severi anche nei pazienti più giovani.

Gli autori di questa review prendono in considerazione le evidenze precliniche e cliniche a supporto dell'impiego di nutraceutici nella prevenzione del Covid-19 in età pediatrica.

L'uso di probiotici e di prebiotici è stato associato ad un miglioramento del sistema immunitario, innato ed adattivo. Studi su modelli murini mostrano, infatti, che il microbiota intestinale può modulare l'immunità innata contro alcuni virus dell'apparato respiratorio, incluso il virus dell'influenza. D'altra parte gli acidi grassi a corta catena, prodotti in seguito all'ingestione di prebiotici, possono contribuire all'inibizione della replicazione virale.

Studi in vitro hanno dimostrato la capacità di resveratrolo di inibire il virus SARS-CoV-2 e studi di molecular docking hanno evidenziato una elevata affinità nei confronti della proteina SARS-CoV-2 spike. Inoltre resveratrolo è noto come attivatore dell'enzima SIRT-1 e del fattore di trascrizione Nrf-2, generando un'importante azione anti-ossidante e anti-infiammatoria. Il limite più grosso, tuttavia, è rappresentato dalla scarsa biodisponibilità del polifenolo che ne limita l'efficacia terapeutica.

Alcuni lavori evidenziano gli effetti anti-virali di esperidina, inoltre sulla base delle caratteristiche chimico-fisiche è stato dimostrato che il flavonoide tipico degli agrumi può legarsi al recettore ACE2, impedendo la formazione del complesso con il virus, dall'altra parte si lega anche all'enzima SARS-CoV-2 proteasi con una affinità superiore a lopinavir, farmaco attualmente in sperimentazione clinica. Un ulteriore meccanismo d'azione è da ricercare nella capacità di esperidina di controllare la risposta infiammatoria e svolgere effetti anticoagulanti; pertanto l'uso profilattico di esperidina potrebbe essere utile anche nell'ottica di fornire una protezione dagli eventi trombi-embolici in pazienti a rischio. A queste evidenze contribuisce l'azione anti-fibrotica, già dimostrata in diversi modelli sperimentali di fibrosi polmonare.

Quercetina possiede proprietà antivirali, osservate contro diversi tipi di virus, incluso il virus dell'influenza, il virus varicella-zoster e più recentemente contro il virus SARS-CoV-2; tuttavia, analogamente a quanto rilevato per resveratrolo, possiede una scarsa biodisponibilità, che ne limita l'efficacia in vivo. Alcuni studi clinici ne hanno analizzato l'efficacia profilattica verso il Covid-19, ma i risultati sono discordanti.

Legame al virus e inibizione dell'adesione nelle cellule dell'ospite e della sua replicazione sono i meccanismi attraverso i quali la lattoferrina, glicoproteina capace di legare il ferro, è in grado di svolgere effetti anti-virali contro il SARS-CoV-2. A questi effetti si aggiunge la sua capacità di stimolare i linfociti T e NK20; pertanto, attualmente sono in sperimentazione preparazioni orali e intranasali per il trattamento di pazienti affetti da Covid-19 asintomatici o con sintomi lievi.

La vitamina C è ben conosciuta per gli effetti anti-ossidanti e per il suo ruolo adiuvante verso le infezioni virali, incluso il rinovirus, il virus dell'influenza di tipo 1 e l'HIV. Studi in vitro mostrano che la vitamina C è anche capace di ridurre il rilascio di citochine pro-infiammatorie e rafforzare le difese immunitarie, come dimostrato dall'aumentata sintesi di interferone e dalla stabilizzazione dei microtubuli, necessari per la chemotassi e migrazione cellulare.

Numerose evidenze cliniche e una recente meta-analisi, eseguita su oltre 350000 pazienti, suggeriscono che il deficit di vitamina D è associato ad un maggiore rischio di infezione da SARS-CoV-2 e manifestazioni più severe, con più frequenti necessità di ospedalizzazioni. La vitamina D esercita azioni anti-virali e contribuisce a rafforzare le difese immunitarie, oltre che incrementare l'espressione di Nrf-2 e dunque il signaling redox. Purtroppo i trial clinici eseguiti allo scopo di valutare gli effetti preventivi o curativi di supplementazioni a base di vitamina D sono - ad oggi - inconcludenti. Da una parte, alcuni studi associano l'uso di vitamina D con la ridotta necessità di ospedalizzazione, ma dall'altra sono stati pubblicati studi clinici che non evidenziano una correlazione tra Covid-19 e vitamina D. Analoga associazione è stata riportata tra manifestazione del Covid-19 e deficienza di vitamina K, caratterizzata da più elevati livelli di citochine.

Un ruolo importante è svolto dallo zinco nella regolazione del sistema immunitario e nella funzionalità respiratoria; a questo proposito è stato valutato l'effetto sinergico di questo micronutriente in associazione con cloroquina e idrossicloroquina nel trattamento del Covid-19; tuttavia mancano evidenze di uso ed efficacia in età pediatrica.

Anche la vitamina A o retinolo ha un riconosciuto ruolo nella regolazione del sistema immunitario ed alcuni studi dimostrano che nei bambini può avere un effetto positivo nel trattamento delle infezioni virali a carico delle vie respiratorie, comunque non sono disponibili evidenze contro il virus SARS-CoV-2 e inoltre deve essere tenuta in considerazione la potenziale epato-tossicità da ipervitaminosi.

Un recente studio clinico randomizzato dimostra l'associazione tra consumo di omega 3 e minori e più brevi episodi di patologia a carico delle vie respiratorie, con una ridotta produzione di TGF- $\beta$ , se confrontato rispetto al gruppo placebo. Tali risultati sono supportati dagli studi preclinici, da cui emerge un ruolo degli omega 3 nella risoluzione dell'infiammazione a carico delle vie aeree, tuttavia mancano ulteriori studi clinici a supporto.

In conclusione questa review prende in considerazione diversi nutraceutici che potrebbero

essere efficaci nella riduzione della severità e della durata delle infezioni virali a carico dell'apparato respiratorio; tuttavia molto spesso si tratta di evidenze in vitro e mancano in letteratura studi clinici randomizzati di qualità eseguiti su popolazione pediatrica, per suggerirne l'impiego in caso di infezioni da SARS-CoV-2.

**Parole chiave:** SARS-CoV-2, covid-19, nutraceutici, stormo citochinico, sistema immunitario.

**Fonte:** Parisi GF, Carota G, Castruccio Castracani C, Spampinato M, Manti S, Papale M, Di Rosa M, Barbagallo I, Leonardi S. Nutraceuticals in the Prevention of Viral Infections, including COVID-19, among the Pediatric Population: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 28;22(5):2465. doi: 10.3390/ijms22052465.

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

[http://www.sifweb.org/info\\_farmaci](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

Direttore responsabile	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Concetta Rafaniello (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](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto: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](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci 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](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

---