



## Newsletter numero 302 del 15.07.2021

**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

- Immunogenicità e reattogenicità di BNT162b2 somministrato come seconda dose in soggetti immunizzati con la prima dose del vaccino ChAdOx1-S (CombiVacs): studio multicentrico, di fase due, randomizzato e controllato in aperto
- Vaccinazione per la prevenzione di COVID-19 nelle donne in allattamento: sintomi post-vaccinazione nella madre e nel bambino
- Fattori predittivi di switch terapeutico in pazienti con artrite psoriasica in trattamento con farmaci anti-TNF $\alpha$ , anti-IL12/23 o anti-IL17: uno studio monocentrico di real-life di 15 anni
- Prevenzione e attenuazione di COVID-19 con i vaccini a mRNA BNT162b2 e mRNA-1273
- Quali nutraceutici possono essere efficaci nel trattamento del dolore neuropatico?

**Immunogenicità e reattogenicità di BNT162b2 somministrato come seconda dose in soggetti immunizzati con la prima dose del vaccino ChAdOx1-S (CombiVacs): studio multicentrico, di fase due, randomizzato e controllato in aperto***A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

La strategia ancora in essere per fronteggiare la pandemia da Covid-19 è l'immunizzazione e ad oggi in Europa sono stati approvati 4 vaccini, di cui due ad mRNA, il BNT162b2 e il CX-024414 e due ad adenovirus, il ChAdOx1-S e l'Ad26.Cov2.S. Per tutti, tranne che per il vaccino Ad26.Cov2.S, è prevista la somministrazione di una I e II dose. La somministrazione di due dosi di due vaccini diversi, immunizzazione eterologa, potrebbe in taluni casi rappresentare un'opportunità per rendere quanto più flessibile e fattibile la campagna vaccinale. L'interesse clinico e scientifico su tale possibilità è la conseguenza dell'insorgenza di casi, seppur ad incidenza rara, di eventi trombotici associati a trombocitopenia in soggetti immunizzati con il vaccino ChAdOx1-S. Tali eventi avversi gravi sono risultati associati ad una più elevata frequenza nei soggetti giovani ed è per tale problematica di tollerabilità che diverse Autorità Competenti hanno deciso di modificare la strategia di immunizzazione riservando il vaccino ChAdOx1-S solo per le persone anziane; inoltre, per i soggetti giovani già immunizzati con la prima dose di ChAdOx1-S, in alcuni paesi, quali Svezia, Francia, Germania, Norvegia e Danimarca, si è ritenuto necessario completare l'immunizzazione somministrando il vaccino BNT162b2 come II dose. Tale cambiamento al programma di immunizzazione non è stato ad oggi supportato da robuste evidenze né in termini di immunogenicità né di reattogenicità.

In tale contesto, dunque, è stato condotto uno studio multicentrico, in aperto, di fase due, controllato e randomizzato, al fine di valutare gli esiti (in termini di risposta anticorpale e reattogenicità) a 14 giorni dalla somministrazione del vaccino BNT162b2, somministrato come II dose, in soggetti immunizzati con una dose del vaccino ad adenovirus ChAdOx1-S.

Lo studio è stato condotto partendo dall'ipotesi secondo cui l'uso del vaccino BNT162b2 come II dose avrebbe potuto garantire una risposta anticorpale superiore rispetto alla sola somministrazione di una dose singola del vaccino ChAdOx1-S. A tale scopo sono stati arruolati soggetti sani, di età compresa tra 18-60 anni già immunizzati con una dose di ChAdOx1-S da 8-12 settimane prima della visita iniziale di screening. Sono stati, quindi, esclusi dallo studio tutti i soggetti con infezione da Sars-Cov-2 confermata con tampone molecolare e coloro che avevano ricevuto come I dose un vaccino diverso da ChAdOx1-S. Altri criteri di esclusione sono stati temperatura corporea di 38 gradi nelle 24 ore precedenti la data pianificata per la seconda dose eterologa, segni e sintomi compatibili con la malattia Covid-19 o qualsiasi altra condizione quale controindicazione a ricevere il vaccino BNT162b2. I partecipanti allo studio sono stati assegnati in maniera casuale (in rapporto 2:1) a ricevere il vaccino BNT162b2 per via intramuscolare o, come gruppo di controllo, a rimanere in osservazione. Lo studio ha inoltre previsto, lì dove la somministrazione del vaccino BNT162b2 (come II dose) determinasse una risposta anticorpale adeguata unitamente ad una reattogenicità accettabile, l'offerta del completamento dell'immunizzazione con la combinazione eterologa anche al gruppo di controllo dopo 28 giorni. In alternativa, se richiesto dai partecipanti o se previsto dalle disposizioni delle autorità sanitarie locali, l'immunizzazione si sarebbe completata con la II dose del vaccino ChAdOx1-S. Il vaccino BNT162b2 è stato somministrato come da scheda tecnica alla dose di 0.3 mL per via intramuscolare. Tutti i partecipanti sono stati clinicamente analizzati e dagli stessi si è proceduto al prelievo di un campione ematico al giorno 0 (ovvero al momento della randomizzazione e somministrazione del vaccino BNT162b2). Lo studio ha poi previsto due visite di follow-up rispettivamente una al giorno 7 e l'altra al giorno 14. In occasione delle visite di follow-up sono stati controllati i parametri vitali dei soggetti, eventuali eventi avversi e si è proceduto al prelievo di un ulteriore campione ematico. Dopo la somministrazione della dose del vaccino BNT162b2, i partecipanti sono stati monitorati in situ per 15 minuti e qualsiasi evento avverso insorto in tale periodo di osservazione è stato registrato. Inoltre, ai partecipanti è stato poi chiesto di compilare un diario elettronico nei 14 giorni successivi. Attraverso la compilazione del diario elettronico, in caso di evento avverso, questo veniva notificato via email direttamente allo sperimentatore dello studio. In caso di notifica di eventi avversi gravi, lo sperimentatore provvedeva a contattare il paziente per verificare la gravità dell'evento. Al 14° giorno di follow-up, ai partecipanti è stato chiesto di

riportare eventuali eventi avversi insorti dopo 7 giorni dalla somministrazione del vaccino fino all'ultima visita di monitoraggio. L'intensità degli eventi avversi è stata definita come lieve (di grado 1), moderata (grado 2), grave (grado 3) o tale da mettere in pericolo di vita (grado 4). La relazione causale per gli eventi avversi spontaneamente riportati è stata definita come correlata o non correlata al trattamento in studio sulla base della valutazione di una ragionevole possibilità di relazione, della plausibilità temporale ed eventuali cause alternative. La risposta immunitaria specifica è stata analizzata mediante il test Elecsys Anti SARS-CoV-2 S, un test in elettrochemiluminescenza in vitro per la rilevazione quantitativa degli anticorpi diretti contro il sito di legame della proteina Spike (S) del SARS-CoV-2 nel siero e plasma umano. Valori di anticorpi anti-SARS-CoV-2 RBD Spike maggiori di 0,8 BAU/mL suggeriscono un esito positivo del test. Lo studio ha previsto l'utilizzo anche del test LIAISON SARS-CoV-2 TrimericS IgG (DiaSorin, Stillwater, MN, USA) che consente il rilevamento degli anticorpi IgG anti-proteina spike Trimeric S, la risposta naturale di difesa dell'organismo contro SARS-CoV-2. In particolare, tale test quantitativo è utile per la rilevazione degli anticorpi IgG anti-Trimeric Spike glicoproteina di SARS-CoV-2. La glicoproteina Spike Trimerica ricombinante è la forma nativa stabilizzata della proteina SARS-CoV-2 Spike e un trimero stabilizzato permette il rilevamento accurato degli anticorpi neutralizzanti IgG. La risposta immunitaria cellulo-mediata è stata misurata quantificando l'interferone- gamma (IFN- $\gamma$ ) presente nel plasma. Le citochine sono state quantificate usando il test immunoenzimatico ELISA next-generation. Gli anticorpi neutralizzanti sono stati analizzati in una sottopopolazione di 198 partecipanti selezionati in maniera casuale e stratificati per Centro clinico; relativamente alla risposta immunitaria cellulo-mediata, l'analisi è stata effettuata in soggetti provenienti solo da due centri partecipanti. L'esito primario dello studio è stata la verifica della risposta anticorpale (in termini di anticorpi diretti contro la proteina S del Sars-Cov-2) dopo 14 giorni dalla II dose del vaccino BNT162b2. Come esito secondario il protocollo ha previsto l'analisi della risposta anticorpale in termini di anticorpi neutralizzanti, anche in questo caso, 14 dopo la somministrazione del vaccino ad mRNA. Lo studio ha, inoltre, pianificato un periodo pari ad un anno di osservazione in termini di tollerabilità. E' stata valutata anche la relazione tra gli anticorpi neutralizzanti e quelli diretti contro la proteina S del Sars-Cov-2, mediante test immunoenzimatico, e la risposta cellulare alla vaccinazione, definita come la produzione della citochina pro-infiammatoria interferone-gamma contro la proteina spike al giorno 14. L'analisi della risposta anticorpale, intesa come produzione di anticorpi neutralizzanti anti Receptor Binding Domain (RBD) della proteina S del virus e di IgG trimerici specifici, ha incluso 663 soggetti. L'analisi per l'obiettivo secondario, ovvero verificare la funzionalità degli anticorpi contro il Sars-Cov-2, ha incluso 151 soggetti. Le variabili continue sono state presentate come media geometrica e relativo intervallo di confidenza (IC) al 95%; le variabili categoriche sono state analizzate e mostrate come numeri e relative percentuali. Per le analisi sierologiche, è stata valutata la differenza al basale, al giorno 7 e al giorno 14 utilizzando il rapporto delle medie geometriche. Il titolo anticorpale contro la proteina S del Sars-cov-2 al giorno 14 è stato considerato come la variabile di risposta e l'effetto del vaccino è stato valutato attraverso la risposta anticorpale osservata nel gruppo di trattamento (II dose vaccino BNT162b2) verso il gruppo controllo. E' stata inoltre effettuata un'analisi della covarianza post-trattamento utilizzando come covariate i valori immunologici al basale, età e sesso ed è stata graficata la curva di distribuzione cumulativa inversa. Per l'obiettivo primario e secondario sono state condotte due analisi per sottogruppi (per sesso e età) al basale e al giorno 14. Valori di laboratorio al di sotto dei limiti utili, sono stati sostituiti con i valori corrispondenti al limite inferiore diviso per due. La reattogenicità è stata valutata su soggetti a cui è stata somministrata la dose del vaccino BNT162b2 e i risultati di tale analisi sono stati presentati come numeri e percentuali dei partecipanti che hanno manifestato eventi avversi, sistemici o locali, nei 7 giorni successivi alla vaccinazione. Il calcolo della numerosità campionaria per una misura di esito trasformata in base logaritmica è stata effettuata per verificare la risposta umorale immunitaria contro il Sars-Cov-2 14 giorni dopo la dose di BNT162b2 in soggetti precedentemente immunizzati con il vaccino ChAdOx1-S. Un campione di 600 soggetti è risultato adeguato per identificare il 35% di aumento del titolo anticorpale in soggetti immunizzati con BNT162b2 ( $G[Y1]$ ) rispetto ai partecipanti che non hanno ricevuto la II dose eterologa ( $G[Y2]$ ) dopo 14 giorni, assumendo un coefficiente di variazione pari a 1,2 o 1,0 e simile tra i due gruppi a confronto e una potenza di almeno 80% e un livello di significatività dell'1% ( $H1 G[Y1]/G[Y2]>1$ ). L'analisi primaria ha incluso tutti i soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di BNT162b2 e per i quali fosse

disponibile almeno una valutazione dell'efficacia dal basale. Allo stesso modo, anche la tollerabilità è stata valutata sui partecipanti immunizzati con il vaccino BNT162b2. Dal 24 al 30 aprile 2021, 676 soggetti sono stati arruolati e 450 assegnati in maniera casuale a ricevere il vaccino BNT162b2 come II dose (gruppo controllo: 226 soggetti). Due soggetti del gruppo di intervento ed uno assegnato al gruppo di controllo hanno revocato il consenso prima della vaccinazione. Pertanto, 663 soggetti (441 del gruppo di intervento e 222 del gruppo di controllo) sono stati inclusi nell'analisi di immunogenicità. La reattogenicità è stata valutata in 448 partecipanti che hanno ricevuto la II dose, incluso uno del gruppo di controllo erroneamente vaccinato. Un soggetto è stato perso al follow-up dopo la dose del vaccino BNT162b2 e, pertanto, è stato escluso. Le caratteristiche demografiche al basale sono risultate simili tra i due gruppi a confronto. Il 57% dei soggetti è risultato di sesso femminile e per il 65% l'età è risultata compresa tra 18-49 anni, con un'età media in entrambi i gruppi di 43,98 (deviazione standard DS 8,85). Il tempo intercorso dalla I dose del vaccino ChAdOx1-S è stato di 8-9 settimane per il 61% dei partecipanti e di 10-12 per il 39%. Nel gruppo di intervento, la media geometrica del titolo degli anticorpi neutralizzanti RDB specifici per Sars-Cov-2 dopo 14 giorni è risultata significativamente più elevata rispetto al gruppo di controllo (7756,68 BAU/mL, IC 95% 7371,53-8161,96 vs 99,84 BAU/mL, IC 95% 76,93-129,59). Anche dopo 7 giorni, il titolo anticorpale è risultato maggiore nel gruppo di intervento. Dall'analisi della risposta anticorpale per IgG trimerici specifici è emerso che dopo 14 giorni, il titolo anticorpale è risultato 37 volte superiore nel gruppo di soggetti immunizzati con la II dose di vaccino BNT162b2 rispetto ai controlli. In linea con tale risultato, la stessa analisi dopo 7 giorni ha mostrato una produzione anticorpale maggiore nel gruppo di intervento (2246,25 BAU/mL, IC 95% 2010,4-2509,78 vs 102,25 BAU/mL, IC 95% 83,52-125,18;  $p < 0,0001$ ). Nel gruppo di intervento, al basale, le medie geometriche dei titoli anticorpali per gli anticorpi neutralizzanti RBD e IgG contro la proteina trimerica S sono risultate rispettivamente pari a 71,46 BAU/mL (IC 95% 59,84-85,33) e 98,40 BAU/mL (IC 95% 85,69-112,99). In generale, la risposta anticorpale al giorno 14 è risultata inferiore nei soggetti di sesso maschile. La capacità funzionale degli anticorpi è stata analizzata in 129 soggetti del gruppo di intervento e in 69 controlli. Nel gruppo di intervento, in 96 soggetti (74%) al giorno 0 è stata riscontrata l'assenza o la scarsa attività dei neutralizzanti, indipendentemente dall'intervallo di tempo intercorso dalla I dose di vaccino. Al giorno 14, il 100% del gruppo di intervento ha mostrato un'elevata attività degli anticorpi neutralizzanti. Inoltre, dopo 14 giorni, la media geometrica degli anticorpi neutralizzanti è aumentata di 45 volte nel gruppo di intervento rispetto a quanto osservato nei controlli. La capacità neutralizzante ha inoltre mostrato una correlazione positiva con i titoli degli anticorpi RBD ( $R^2$  0,82;  $p < 0,0001$ ). In 151 soggetti (99 del gruppo intervento e 52 controlli) è stata analizzata la funzionalità delle cellule T specifiche per la proteina spike del virus; tale analisi ha mostrato livelli significativi di IFN- $\gamma$  prodotti al tempo 0, in linea con la precedente immunizzazione con il vaccino ChAdOx1-S. Dopo 14 giorni, la produzione della citochina pro-infiammatoria è aumentata notevolmente nel gruppo di intervento, rimanendo stabile, invece, nei controlli. In termini di eventi avversi sollecitati, cefalea, mialgia e malessere sono risultati quelli più frequentemente riportati nel gruppo di intervento. Tra gli eventi avversi locali, dolore in sede di inoculo, indurimento ed eritema sono risultati quelli più frequenti. Entrambe le tipologie di eventi avversi sono state riportate prevalentemente da soggetti di sesso femminile. Nei 7 giorni dall'immunizzazione, sono stati riportati 1771 eventi avversi nel gruppo di intervento, per la maggior parte di entità lieve-moderata e spontaneamente risolti. Anche in questo caso, cefalea, malessere e mialgia sono risultati quelli più frequentemente riportati. L'intensità degli eventi avversi (sistemici e locali) è risultata più elevata dopo 2 giorni dalla vaccinazione.

I risultati del presente studio mostrano, dopo 14 giorni, una risposta umorale e cellulare significativamente più elevata nei soggetti immunizzati con la II dose del vaccino BNT162b2 e precedentemente (8-12 settimane prima) vaccinati con il vaccino ChAdOx1-S. Lo studio è ancora in corso e, pertanto, i risultati dello stesso, insieme a quelli di altri consentiranno di valutare le diverse strategie vaccinali.

**Riferimento bibliografico:** Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, Campins M, Portolés A, González-Pérez M, García Morales MT, Arana-Arri E, Aldea M, Díez-Fuertes F, Fuentes I, Ascaso A, Lora D, Imaz-Ayo N, Barón-Mira LE, Agustí A, Pérez-Ingidua C, Gómez de

la Cámara A, Arribas JR, Ochando J, Alcamí J, Belda-Iniesta C, Frías J; CombiVacS Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021 Jun 25;S0140-6736(21)01420-3. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01420-3. Epub ahead of print. PMID: 34181880; PMCID: PMC8233007.

**Conflitto di interesse:** alcuni autori dichiarano di avere in essere conflitti di interesse

**Parole chiave:** vaccini a mRNA- o a vettore virale • immunogenicità • reattogenicità •

### **Vaccinazione per la prevenzione di COVID-19 nelle donne in allattamento: sintomi post-vaccinazione nella madre e nel bambino**

*A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

Le donne in stato di gravidanza e in allattamento sono state escluse dagli studi clinici nell'ambito dei quali è stato valutato il profilo rischio/beneficio dei nuovi vaccini COVID-19. Attualmente, la maggior parte delle agenzie regolatorie prevede l'offerta vaccinale COVID-19 alle madri in allattamento, subordinata ad una valutazione individuale del profilo rischio/beneficio (rischio di esposizione a COVID-19 e stato di salute) con il proprio medico curante. In tale contesto, conoscere gli esiti a breve termine relativamente ai sintomi post-vaccinazione ed all'impatto della vaccinazione sull'allattamento al seno e/o sui bambini allattati al seno può aiutare il clinico nel processo decisionale in questa popolazione speciale di pazienti.

Al fine di valutare ogni eventuale associazione tra vaccinazione COVID-19 e comparsa di sintomi post-vaccinazione nella madre, effetti sull'allattamento al seno, comparsa di sintomi nei bambini allattati e opinione materna sulla vaccinazione COVID-19, è stato condotto uno studio trasversale da gennaio a marzo 2021 tramite somministrazione di un questionario online.

Il questionario è stato distribuito tramite il sito web dell'InfantRisk Center, Facebook e Twitter. Lo studio ha previsto i seguenti criteri di inclusione: donne in allattamento, di età pari o superiore a 18 anni, che avevano ricevuto un vaccino COVID-19 almeno 2 giorni prima dell'indagine. La risposta al sondaggio è stata del tutto volontaria. L'esito primario (impatto della vaccinazione sull'allattamento) è stato valutato chiedendo alle madri se la vaccinazione avesse avuto un impatto sull'allattamento al seno o sulla capacità di produrre il latte. Il questionario ha anche raccolto dati su fattori sociodemografici, vaccino COVID-19 ricevuto, sintomi materni e infantili a seguito della vaccinazione e impatto sulle attività materne quotidiane. È stata valutata l'intensità nell'assunzione di latte materno da parte del bambino come "solo latte materno" oppure "un po' di latte materno, per lo più altri liquidi". L'opinione delle madri nei confronti della vaccinazione è stata valutata sui seguenti elementi: rischio associato a un nuovo vaccino, fiducia nella decisione di ricevere la vaccinazione e preoccupazione per gli eventi avversi del vaccino. Tutti gli elementi sono stati valutati su una scala Likert a 5 punti (da 1 in forte disaccordo a 5 pienamente d'accordo). I confronti sono stati effettuati tra i vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna in quanto pochissime intervistate hanno riferito di aver ricevuto le vaccinazioni di AstraZeneca (n=2) e Sputnik (n=1). I test statistici sono stati eseguiti utilizzando Stata/IC 15.1 (College Station, TX). Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato significativo.

In totale sono pervenute 5.944 risposte; dopo esclusione delle madri che non soddisfacevano i criteri di inclusione (n=613) o che non avevano completato il sondaggio (n=876), si è pervenuti ad un campione finale di 4.455 madri. La maggior parte delle intervistate ha ricevuto il vaccino Pfizer-BioNTech, erano prevalentemente operatori sanitari e possedevano una laurea o un titolo di istruzione superiore. Oltre la metà delle intervistate ha nutrito i propri figli con solo latte materno. Relativamente alla comparsa di sintomi materni post-vaccinazione, è stato riscontrato che sintomi quali reazioni allergiche, febbre, brividi, dolore muscolare, cefalea, affaticamento e dolore al sito di iniezione sono risultati più comuni dopo la seconda dose. Rispetto al vaccino Pfizer-BioNTech, il vaccino Moderna è risultato più comunemente associato

alla comparsa di astenia (odds ratio aggiustato [aOR] 1,8, intervallo di confidenza IC95%: 1,5-2,0), cefalea (aOR 1,7, IC95%: 1,5-2,0), dolore muscolare (aOR 1,7, IC95%: 1,5-2,0), dolore al sito di iniezione (aOR 1,8, IC95%: 1,6-2,1), brividi (aOR 2,3, IC95%: 2,2- 3,3), febbre (aOR 2,6, IC95%: 2,1-3,3) e reazioni allergiche (aOR 8,1, 95% CI: 2,3-28,2), ma non anafilassi (aOR 6,5, 95% CI: 0,6-66,0). Settantasette madri (1,7%) hanno riportato un impatto negativo della vaccinazione sull'allattamento al seno. Alla domanda sui cambiamenti nella produzione di latte dopo la vaccinazione, il 90,1% (n = 3.898) delle intervistate non ha riportato alcun cambiamento, mentre il 3,9% (n = 168) ha riportato un aumento e il 6% (n = 258) una diminuzione della produzione di latte. È stata rilevata un'associazione statisticamente significativa tra qualsiasi impatto negativo sull'allattamento al seno e la dose di vaccino ricevuta (1,3% con la prima dose vs 2,3% con la seconda dose, p=0,015), ma non con la tipologia di vaccino (1,4% con Pfizer vs 2,3% con Moderna, p=0,059). Relativamente ai sintomi del bambino, 303 (7,1%) intervistate hanno riportato la comparsa di uno o più sintomi a seguito della vaccinazione materna. L'intensità nell'assunzione di latte materno non è stata associata ad un più alto tasso di sintomi post-vaccinazione nel bambino (solo latte materno 7,6%, principalmente latte materno 7,1%, metà latte materno 5,8%, solo in parte latte materno 5,7%, p=0,305). Rispetto ai bambini le cui madri avevano ricevuto la prima dose, i bambini le cui madri avevano ricevuto la seconda dose avevano maggiori probabilità di presentare agitazione (2,8% vs 13,9%, p <0,05). Infine, in relazione all'opinione materna circa la vaccinazione, il 77,3% (n = 3.278) delle intervistate ha dichiarato di essere fiduciosa relativamente alla decisione di ricevere il vaccino COVID-19. Le madri che hanno presentato un impatto negativo sull'allattamento sono risultate per lo più in disaccordo quando è stato chiesto loro di esprimere un parere in merito alla fiducia nel sottoporsi alla vaccinazione, al raccomandare il vaccino ad altre madri ed a prendere nuovamente la stessa decisione.

Il presente studio è la prima grande indagine condotta in donne in allattamento che hanno ricevuto una o più dosi di un vaccino COVID-19. Oltre ad accertare la frequenza dei comuni sintomi post-vaccinazione nelle madri, questo studio fornisce informazioni clinicamente rilevanti su come gli eventi avversi correlati al vaccino potrebbero influenzare la relazione tra madre e bambino durante l'allattamento. Le madri che allattavano al seno che hanno ricevuto la vaccinazione COVID-19 hanno riportato eventi avversi simili a quelli riscontrati nel corso degli studi clinici registrativi dei vaccini COVID-19. Inoltre, gli eventi avversi come dolore al sito di iniezione, affaticamento, mal di testa, dolori muscolari, brividi e febbre sono risultati più comuni tra i partecipanti che avevano ricevuto la seconda dose. Sebbene solo poche intervistate (1,7%) abbiano riportato un impatto negativo sull'allattamento al seno o sulla produzione del latte, i risultati del presente studio hanno evidenziato un impatto negativo della vaccinazione più comunemente tra le madri che hanno riportato eventi avversi come febbre, affaticamento, mal di testa, dolore muscolare, dolore al sito di iniezione, brividi e reazioni allergiche. Esistono alcuni meccanismi plausibili attraverso i quali i sintomi materni possono avere un impatto negativo sull'allattamento. Alcuni studi hanno, infatti, evidenziato come uno stato patologico materno possa correlarsi ad una precoce cessazione dell'allattamento al seno. La febbre, ad esempio, che aumenta la richiesta metabolica e la perdita di acqua, potrebbe avere un impatto negativo sull'allattamento al seno riducendo l'acqua corporea totale disponibile per la produzione di latte. Anche l'astenia, soprattutto se protratta, può avere un impatto dannoso sulla produzione di latte. Tuttavia, poiché i sintomi correlati al vaccino sono in genere molto meno severi e duraturi rispetto a quelli che si associano ad una malattia vera e propria, questo può spiegare perché pochissime madri in questo studio hanno sperimentato un impatto negativo sull'allattamento o sulla produzione del latte. Non è stata riscontrata alcuna associazione tra una maggiore intensità di allattamento al seno e sintomi post-vaccinazione nel bambino. Ciò supporta le attuali evidenze secondo le quali i vaccini a base di mRNA non sarebbero trasmessi al bambino attraverso il latte materno e quindi non dovrebbero causare sintomi diretti nel bambino.

Sulla base dei risultati del presente studio, le madri che allattano al seno che scelgono la vaccinazione COVID-19 potrebbero aspettarsi di avere più sintomi post-vaccinazione alla seconda dose. Tali sintomi potrebbero essere più comuni con il vaccino Moderna rispetto al vaccino Pfizer-BioNTech; tuttavia, l'impatto della vaccinazione sull'allattamento non differisce in base al tipo di vaccino. Le madri che manifestano mal di testa, dolore al sito di iniezione e dolori muscolari o febbre/brividi possono scegliere di trattare i loro sintomi con farmaci antipiretici e/o antinfiammatori, che potrebbero ridurre la gravità o la durata di tali sintomi e

minimizzare gli effetti sull'allattamento al seno. Sulla base dei risultati del presente studio, sembra infatti che il vaccino possa avere effetti dannosi minimi sull'allattamento al seno, soprattutto se si considera che gli stessi sintomi associati alla vaccinazione (affaticamento, mal di testa, dolori muscolari, brividi e febbre) sono ben più gravi e duraturi se associati alla malattia COVID-19. Il presente studio ha numerosi punti di forza che includono: il gran numero di donne intervistate; la provenienza geografica delle intervistate (Stati Uniti e Portorico); la scelta di valutare le opinioni delle madri relative alla vaccinazione. Al contempo, lo studio è limitato dall'uso di un campione auto-selezionato che ha incluso prevalentemente operatori sanitari, tra i primi idonei a ricevere il vaccino, altamente istruiti, di etnia caucasica; inoltre, poiché la maggior parte delle intervistate aveva ricevuto il vaccino Pfizer-BioNTech, i risultati potrebbero non essere generalizzabili agli altri vaccini, che non erano disponibili negli Stati Uniti al momento dello studio.

In conclusione, i risultati del presente studio suggeriscono che la vaccinazione COVID-19 in donne in allattamento presenta un impatto negativo minimo sull'interruzione dell'allattamento al seno e sul bambino. In attesa di dati provenienti da studi clinici randomizzati, i risultati del presente studio possono aiutare i clinici nella realizzazione di un processo decisionale condiviso nel discutere i benefici del vaccino per prevenire la COVID-19, gli effetti dello stesso sull'allattamento nonché i rischi ed i benefici del vaccino per il bambino allattato.

**Riferimento bibliografico:** McLaurin-Jiang S, Garner CD, Krusch K, Hale TW. Maternal and Child Symptoms Following COVID-19 Vaccination Among Breastfeeding Mothers. *Breastfeed Med.* 2021 Jun 25. doi: 10.1089/bfm.2021.0079. Epub ahead of print. PMID: 34171971.

**Parole chiave:** vaccinazione, COVID-19, madri, allattamento, bambino, eventi avversi, questionario.

**Conflitti di interesse:** nessuno.

### **Fattori predittivi di switch terapeutico in pazienti con artrite psoriasica in trattamento con farmaci anti-TNF $\alpha$ , anti-IL12/23 o anti-IL17: uno studio monocentrico di real-life di 15 anni**

*A cura della Dott.ssa Federica Fraenza*

L'artrite psoriasica (Psa) è una malattia infiammatoria cronica a carico delle articolazioni e della cute, che si manifesta con una prevalenza nella popolazione di circa l'1% e colpisce fino al 30-40% dei pazienti con psoriasi. L'artrite psoriasica, se non diagnosticata precocemente e non trattata in modo appropriato, può causare un sostanziale deterioramento funzionale e una diminuzione della qualità della vita. Per ridurre i sintomi sono comunemente utilizzati farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), tuttavia per trattare le manifestazioni periferiche di tale patologia, con conseguente miglioramento della risposta clinica e rallentamento della progressione di malattia, sono raccomandati farmaci antireumatici convenzionali di sintesi modificanti la malattia (csDMARDs). Le linee guida della Società Italiana di Reumatologia suggeriscono di trattare i pazienti non responsivi al trattamento con csDMARDs e quelli che hanno sviluppato una forma aggressiva della patologia con farmaci antireumatici biologici modificanti la malattia (bDMARDs). Fino agli anni 2000, i pazienti affetti da artrite psoriasica sono stati trattati con csDMARD tradizionali, spesso con risultati insoddisfacenti per quanto riguarda il controllo e la progressione della malattia. L'avvento dei farmaci biologici ha rivoluzionato il trattamento di tale patologia migliorando la qualità di vita e riducendo la progressione dei danni. I farmaci biologici sono attualmente raccomandati per il trattamento dell'artrite reumatoide in pazienti che rispondono inadeguatamente al trattamento di prima linea con FANS e/o csDMARDs. Studi randomizzati, controllati con placebo (RCT) sugli anti-TNF $\alpha$  (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, biosimilari) hanno mostrato un miglioramento clinico nella maggior parte dei pazienti affetti da artrite psoriasica. Tuttavia, circa il 30% dei pazienti non risponde al trattamento con il primo anti-TNF $\alpha$  e altri manifestano eventi avversi. Pertanto, ci si chiede se il passaggio alla terapia anti-TNF $\alpha$  possa essere clinicamente vantaggioso. Anche se i farmaci biologici anti-TNF $\alpha$  sono i protagonisti

nelle linee guida di trattamento con bDMARDs per l'artrite psoriasica, sono state proposte nuove alternative terapeutiche, come gli inibitori dell'interleuchina IL-12/23 (ustekinumab), dell'interleuchina IL-17 (secukinumab, ixekizumab), farmaci anti-reumatici di sintesi modificanti la malattia come l'inibitore della fosfodiesterasi 4 (Apremilast) e l'inibitore di Janus chinasi (tofacitinib). Il presente studio monocentrico ha valutato pazienti con PsA seguiti presso l'Unità di Reumatologia dell'Ospedale Universitario di Padova e sottoposti a trattamento a lungo termine con bDMARD mirati al TNF $\alpha$  (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab), IL-12/23 (ustekinumab) e IL-17 (secukinumab), che sono stati approvati per il trattamento della PsA, in questo ordine cronologico.

Gli obiettivi dello studio erano valutare (i) i predittori del primo fallimento di bDMARD, incluso il loro meccanismo d'azione; (ii) i fattori associati al fallimento di più terapie, inclusa la frequenza e le ragioni dello switch; e (iii) il tasso di ritenzione per gli anti-TNF $\alpha$  ustekinumab e secukinumab.

Nel presente studio di coorte retrospettivo sono stati arruolati pazienti con diagnosi di PsA e in trattamento farmacologico iniziale con farmaci antireumatici bDMARD nel periodo 2004 – 2020. I farmaci antireumatici bDMARD studiati sono stati infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, ustekinumab, e secukinumab. La dose e gli intervalli di somministrazione di ciascun farmaco antireumatico bDMARD sono stati predeterminati in accordo con il produttore. I dati demografici, clinici e di laboratorio sono stati raccolti a partire dal momento di inizio della terapia con bDMARD e poi annualmente. Le cartelle cliniche sono state esaminate per reperire informazioni sull'età del paziente, sulla durata della malattia, sulla storia familiare, sul fumo, sull'indice di massa corporeo (BMI), sui farmaci concomitanti e comorbidità. Le caratteristiche di base sono state confrontate tra gli switcher e i non-switcher. Gli switcher erano i pazienti che sono passati dal primo farmaco antireumatico bDMARD prescritto a uno dei suddetti bDMARD. I non-switcher erano invece i pazienti che hanno continuato il trattamento con il primo farmaco antireumatico bDMARD. Sono stati registrati la durata della terapia biologica, la data di inizio e le motivazioni dello switch (inefficacia, eventi avversi, infezioni).

L'elaborazione dei dati e le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SPSS. Le variabili continue sono espresse come mediana e range interquartile e sono state confrontate utilizzando il test Mann-Whitney. Le variabili categoriche invece sono state analizzate utilizzando il test del chi-quadro o il test di Fisher. Per valutare l'influenza del meccanismo d'azione e dei fattori prognostici negativi per la risposta farmacologica in merito alla sospensione del primo farmaco antireumatico bDMARD è stato costruito un modello multivariabile a rischio proporzionale (PH) di Cox. In questo modello sono state esaminate le seguenti variabili: meccanismo d'azione del farmaco, età, sesso, comorbidità, BMI, artrite poliarticolare e inizio della terapia con bDMARD prima del 2015. Inoltre, è stato costruito un modello di regressione logistica multivariabile per valutare l'associazione tra fattori prognostici negativi per la risposta farmaceutica (variabili indipendenti) e il fallimento di terapie multiple con bDMARD ("fallimento multiplo"). In questo secondo modello sono state esaminate le seguenti variabili: meccanismo d'azione, età, sesso e inizio della terapia con bDMARD prima del 2015.

Il presente studio ha incluso 264 pazienti, di cui 117 (44,3%) femmine con età media di 56 anni e durata media della PsA di 15 anni. 147 pazienti (55,6%) erano non-switcher e 117 (44,3%) erano switcher. Gli switcher erano per lo più femmine, con una maggiore prevalenza di artrite poliarticolare. Il tempo medio di interruzione della terapia con il primo farmaco antireumatico bDMARD era di 72 mesi. Tra i 117 switcher, 54 pazienti (46,1%) sono stati sottoposti a un solo switch bDMARD, mentre 63 pazienti (53,8%) sono stati sottoposti ad un numero maggiore o uguale a 2 switch. L'anti-TNF $\alpha$  era il farmaco antireumatico bDMARD utilizzato nella maggior parte dei pazienti (n=226, 85,6%), seguito da ustekinumab (n=23, 8,7%) e secukinumab (n=15, 5,6%). Dei 117 switcher, 45 avevano iniziato la terapia con etanercept, 38 con adalimumab, 19 con infliximab, 8 con ustekinumab, 2 con golimumab, 2 con certolizumab e 3 con secukinumab. Dei 147 non-switcher, 60 (40,8%) avevano iniziato la terapia con adalimumab, 48 (32,6%) con etanercept, 15 (10,2%) con ustekinumab, 12 (8,1%) con secukinumab, 8 (5,4%) con infliximab, 3 (2%) con golimumab e 1 (0,6%) con certolizumab. Complessivamente, la survival rate del primo farmaco antireumatico bDMARD

era risultata buona sia nei pazienti trattati con anti-TNF $\alpha$  che in quelli trattati con anti-IL12/23 o anti-IL17 (75% a 2 anni e 60% a 5 anni). Il gruppo di pazienti sottoposti a trattamento anti-TNF $\alpha$  aveva raggiunto una survival rate di circa il 50% dopo 10 anni di trattamento. Abbiamo confrontato la survival rate per i 3 principali farmaci anti-TNF $\alpha$  somministrati (adalimumab, etanercept e infliximab): i primi 2 hanno mostrato una survival rate superiore al 50% anche dopo 10 anni di trattamento, mentre quella dell'ultimo farmaco era leggermente inferiore al 50% dopo 10 anni. I motivi principali di interruzione dei farmaci bDMARD erano l'inefficacia terapeutica (79 pazienti, 67,52%) e gli eventi avversi (38 pazienti, 25,7%). In particolare, questi includevano la mancanza di efficacia nel trattamento dell'artrite (21,3%) e della psoriasi cutanea (5,1%), la perdita di efficacia nel trattamento dell'artrite (32,48%) e della psoriasi cutanea (8,5%), infezioni ricorrenti o gravi (8,5%), reazioni correlate all'infusione (11,9%), insorgenza di tumori (5,9%), gravi comorbidità (1,7%) e alterazioni a livello del circolo sanguigno (4,2%). Nessun paziente ha interrotto la terapia a causa di una mancata compliance o di gravidanza. Confrontando il gruppo di switcher che mostrava inefficacia terapeutica e il gruppo di switcher che mostrava eventi avversi, è stata osservata una maggiore prevalenza di psoriasi e dattilite nel primo e una maggiore prevalenza di comorbidità nel secondo. L'intera popolazione, tuttavia, ha mostrato una significativa diminuzione di gonfiore e dolori articolari, durante un follow-up di 15 anni, con conseguente regressione della malattia e un miglioramento dei valori dell'indice funzionale nel gruppo dei non-switcher rispetto ai switcher. Il modello PH di Cox ha mostrato che il sesso femminile era indipendentemente associato a un rischio più elevato di prima interruzione di bDMARD, mentre l'inizio della terapia prima del 2015 era protettivo. Altre variabili indipendenti, incluso meccanismo d'azione, età, artrite poliarticolare e comorbidità, non sono stati associati all'esito "fallimento multiplo". Nel modello di regressione logistica, solo il sesso femminile era significativamente associato al fallimento di terapie multiple con farmaci bDMARD, a differenza del meccanismo d'azione, dell'età e dell'inizio del trattamento prima del 2015.

La drug survival nei pazienti con artrite psoriasica è risultata maggiore per il primo farmaco biologico somministrato, il che potrebbe derivare da una migliore selezione di farmaci adattata alle manifestazioni cliniche e alle comorbidità di ciascun paziente. Complessivamente, quasi la metà dei pazienti con artrite psoriasica trattati con un primo farmaco antireumatico bDMARD è passata a un altro durante i 15 anni di follow-up. A 2 e 5 anni, la survival rate del primo farmaco bDMARD assunto era da ottimale a buono in oltre il 50% dei pazienti con artrite psoriasica, senza una differenza statisticamente significativa nei pazienti sottoposti a trattamento con anti-TNF $\alpha$ , anti-IL12/23 e anti-IL17. In caso di fallimento terapeutico del primo farmaco antireumatico bDMARD, lo switching/swapping si è rivelato una buona opzione di trattamento, come dimostrato dalla buona efficacia terapeutica dei farmaci bDMARD di seconda linea. L'interruzione della somministrazione del primo farmaco antireumatico bDMARD o il passaggio ad un altro bDMARD, per problemi di tolleranza o infezioni, si sono verificati raramente nei pazienti affetti da artrite psoriasica rispetto a quanto osservato in quelli affetti da artrite reumatoide. Inoltre, il sesso femminile può costituire un fattore di rischio predisponente per il fallimento della terapia antireumatica e per switch terapeutici. L'interruzione o il cambio di farmaci biologici antireumatici a causa del meccanismo d'azione, delle comorbidità e dell'indice di massa corporeo non sembrava avere un impatto significativo sulla sospensione del primo farmaco antireumatico bDMARD. Inoltre, la mancanza di efficacia non sembra essere un evento frequente nella artrite psoriasica rispetto a quanto osservato in altre malattie reumatiche, come l'artrite reumatoide.

**Riferimento bibliografico:** Lorenzin, M., Ortolan, A., Cozzi, G. et al. Predictive factors for switching in patients with psoriatic arthritis undergoing anti-TNF $\alpha$ , anti-IL12/23, or anti-IL17 drugs: a 15-year monocentric real-life study. Clin Rheumatol (2021).

**Conflitto di interesse:** gli autori RR and AD dichiarano di avere conflitti d'interesse. Gli altri autori dichiarano di non avere alcun tipo di conflitto di interesse.

**Parole chiave:** terapia biologica, attività di malattia, interleuchine, artrite psoriasica, survival analysis.

**Prevenzione e attenuazione di COVID-19 con i vaccini a mRNA BNT162b2 e mRNA-1273***A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

Studi di fase 3, randomizzati e controllati con placebo, hanno evidenziato l'elevata efficacia dei due vaccini ad RNA messaggero (BNT162b2 prodotto da Pfizer-BioNTech e mRNA-1273 commercializzato da Moderna) approvati nella prevenzione della malattia da coronavirus 2 (CORONA VIRUS Disease 2019 - COVID-19), trasmessa dal virus denominato SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). Nel contesto della reale pratica clinica, le stime ad oggi condotte confermano i benefici relativi all'efficacia evidenziati negli studi di fase 3. Meno noti sono invece gli effetti secondari positivi di tali vaccini, come la riduzione della gravità della malattia, della carica virale e della durata del rilevamento dell'RNA virale.

Pertanto, negli Stati Uniti è stato condotto uno studio prospettico di corte, multicentrico, al fine di valutare l'efficacia dei vaccini ad mRNA nella prevenzione dell'infezione da SARS-CoV2, sia in seguito alla somministrazione del ciclo completo che parziale e confrontare la carica di RNA virale media dei pazienti con infezione confermata parzialmente o completamente vaccinati con non vaccinati. Lo studio ha inoltre valutato la frequenza di febbre e la durata della malattia tra vaccinati con una o due dosi e non vaccinati.

I dati per lo studio sono stati raccolti dal 14 dicembre 2020 al 10 aprile 2021 da partecipanti arruolati in sei stati degli Stati Uniti (Arizona, Florida, Minnesota, Oregon, Texas e Utah) e stratificati in base al sito, al sesso, alla fascia di età e all'occupazione, al fine di ridurre al minimo i potenziali bias di selezione. Al momento dell'iscrizione, sono state rilevate le caratteristiche sociodemografiche e sullo stato di salute di tutti i partecipanti tramite sondaggio elettronico. Mensilmente, i partecipanti hanno dichiarato la potenziale esposizione a SARS-CoV-2 in relazione con l'uso di dispositivi di protezione individuale (DPI) come le mascherine secondo quattro misure: ore di stretto contatto con (entro 1 metro) altri al lavoro (colleghi, clienti, pazienti o pubblico) nei 7 giorni precedenti; la percentuale di tempo che utilizza i DPI durante le ore di stretto contatto sul lavoro; ore di stretto contatto con qualcuno sospettato o confermato di avere Covid-19 al lavoro, a casa o nella comunità nei 7 giorni precedenti e percentuale di tempo che utilizza i DPI durante quelle ore di stretto contatto con il virus. La maggior parte dei partecipanti è stata arruolata in Arizona (51%), era di sesso femminile (62%), di età compresa tra 18 e 49 anni (72%) e non aveva condizioni mediche croniche (69%). I partecipanti includevano operatori sanitari per assistenza sanitaria di base (20%), infermieri e altro personale sanitario equiparabile (33%), primi soccorritori (21%) e altri lavoratori essenziali (26%).

Relativamente allo stato vaccinale, i partecipanti sono stati classificati: in completamente vaccinati dopo almeno 14 giorni dopo la seconda dose; parzialmente vaccinati dopo almeno 14 giorni dopo la prima dose 1 o meno di 14 giorni dopo seconda; non vaccinati se non avevano ricevuto nemmeno una dose di vaccino e con stato di vaccinazione indeterminato dopo meno di 14 giorni dalla prima dose. I dati sono soggetti con vaccinazione indeterminata stati esclusi dall'analisi. Complessivamente, un totale di 3179 partecipanti (80%) aveva ricevuto almeno una dose di un vaccino mRNA entro il 10 aprile 2021 e 2686 di questi partecipanti (84%) avevano completato l'intero ciclo vaccinato. Relativamente alla specialità medicinale, il 67% era rappresentata dal vaccino BNT162b2 e il 33% dal vaccino mRNA-1273, mentre in meno dell'1% delle dosi somministrate il vaccino mRNA non era specificato. La maggior parte dei partecipanti che ha ricevuto almeno una dose di vaccino era di genere femminile, con età pari o superiore a 50 anni, era un operatore sanitario e presentava almeno una condizione medica cronica.

Per la sorveglianza attiva per i sintomi associati a COVID-19 (come febbre, brividi, tosse, dispnea, mal di gola, diarrea, dolori muscolari o alterazione di olfatto o gusto) i partecipanti sono stati contattati direttamente o telematicamente oppure i dati sono stati ricavati tramite analisi della cartella clinica. In caso di riscontro della sintomatologia da COVID-19, i partecipanti sono stati sottoposti a sondaggi elettronici all'inizio e alla fine della malattia per identificare la data di insorgenza e la tipologia dei sintomi, la temperatura corporea durante la malattia, il numero di giorni trascorsi a letto malati per almeno metà della giornata, la

ricezione delle cure mediche e l'ultimo giorno dei sintomi. I sintomi febbrili associati a COVID-19 sono stati definiti come febbre, brividi o una temperatura misurata superiore a 38°C. Tutti i partecipanti hanno inoltre fornito settimanalmente un tampone del turbinato nasale medio, indipendentemente dalla presenza di sintomi associati a COVID-19, e un tampone nasale aggiuntivo più un campione di saliva in caso di presenza di sintomi. I campioni sono stati testati mediante real time PCR (RT-PCR). Inoltre, è stato sequenziato il genoma virale e sono state identificate le varianti, classificate in base al tipo di interesse. Sono state confrontate le percentuali delle varianti preoccupanti nei partecipanti con almeno vaccinazione parziale rispetto ai non vaccinati. Durante il periodo di studio di 17 settimane, l'aderenza alla segnalazione settimanale di sorveglianza e alla raccolta dei campioni è stata elevata (mediana, 100%; intervallo interquartile, da 82 a 100).

L'outcome primario dello studio era rappresentato dal periodo di infezione confermata tramite RT-PCR tra i partecipanti che avevano ricevuto almeno una dose del vaccino rispetto ai non vaccinati. In particolare, l'infezione da SARS-CoV-2 è stata rilevata in 204 partecipanti (5%), di cui 5 completamente vaccinati, 11 parzialmente vaccinati e 156 non vaccinati. In particolare, l'infezione è stata confermata più frequentemente in pazienti maschi e tra gli operatori sanitari del pronto soccorso. Relativamente al lignaggio, le varianti di interesse/preoccupanti sono state evidenziate nel 30% dei campioni sequenziati provenienti da partecipanti con ciclo di vaccinazione totale o parziale e nel 10% dei campioni sequenziati provenienti da partecipanti non vaccinati. La maggior parte dei partecipanti con infezione da SARS-CoV-2 confermata dalla RT-PCR aveva sintomi associati a COVID-19 prima o entro 1 giorno (74%) o entro 2-14 giorni (13%) dopo la raccolta del campione; il resto dei partecipanti presentava altri sintomi (2%) o era asintomatico entro 14 giorni prima e dopo il prelievo del campione (11%). Solo il 26% dei partecipanti con infezione confermata dalla RT-PCR ha ricevuto cure mediche, inclusi 3 partecipanti non vaccinati che sono stati ricoverati in ospedale. Non sono stati segnalati decessi.

Gli outcome secondari dello studio includevano l'analisi carica di RNA virale, la frequenza dei sintomi febbrili e la durata della malattia tra i partecipanti con infezione da SARS-CoV-2. In particolare, non sono state evidenziate associazioni sostanziali tra la carica media di RNA virale e le caratteristiche dei partecipanti, ad eccezione di una carica di RNA virale leggermente inferiore gli operatori sanitari di pronto soccorso. La carica di RNA virale è risultata pari a 3,8 log<sub>10</sub> di copie per millilitro tra i partecipanti non vaccinati ed a 2,3 log<sub>10</sub> di copie per millilitro tra i partecipanti parzialmente o completamente vaccinati. Tra i partecipanti vaccinati, la carica virale è diminuita in seguito a somministrazione della prima dose. Inoltre, la durata del rilevamento dell'RNA virale era di una settimana nella maggior parte dei partecipanti parzialmente o completamente vaccinati (75%), mentre per più di una settimana nella maggior parte dei partecipanti non vaccinati (72%). Il rischio di rilevamento dell'RNA virale per più di 1 settimana era inferiore del 66% con una vaccinazione almeno parziale. Anche relativamente alla gravità e alla durata della malattia non sono state evidenziate associazioni sostanziali con le caratteristiche dei partecipanti. Tra i partecipanti con infezione da SARS-CoV-2 confermata dalla RT-PCR, il 25% dei vaccinati con almeno una dose di vaccino ha riportato sintomi febbrili, rispetto al 63% dei non vaccinati. Il rischio di sintomi febbrili era inferiore del 58% con una vaccinazione almeno parziale. I partecipanti vaccinati hanno anche riportato 6,4 giorni in meno di sintomi totali (IC 95%, da 0,4 a 12,3) e 2,3 giorni in meno trascorsi a letto a causa di COVID-19 (intervallo di confidenza - IC 95%, da 0,8 a 3,7) rispetto ai partecipanti non vaccinati.

Infine, è stata stimata l'efficacia dei vaccini mRNA in seguito a ciclo completo o parziale per la vaccinazione completa e la vaccinazione parziale. Durante il periodo di studio di 17 settimane, la popolazione di non vaccinati era rappresentata da un totale di 3964 partecipanti, che ha contribuito con una mediana di 19 giorni (intervallo interquartile, da 8 a 41; giorni totali, 127.971) durante i quali sono stati identificati 156 infezioni da SARS-CoV-2 confermate. I partecipanti parzialmente vaccinati erano in totale 3001 e hanno contribuito con una mediana di 22 giorni parzialmente vaccinati (intervallo interquartile, da 21 a 28; giorni totali, 81.168), durante i quali sono state identificate 11 infezioni confermate. Infine, un totale di 2510 partecipanti completamente vaccinati ha contribuito con una mediana di 69 giorni (intervallo interquartile, da 53 a 81; giorni totali, 161.613), durante i quali sono state identificate 5 infezioni confermate da RT-PCR. L'efficacia stimata del vaccino contro l'infezione da SARS-CoV-

2 confermata dalla RT-PCR è stata del 91% (IC 95%, da 76 a 97) con la vaccinazione completa e dell'81% (IC 95%, da 64 a 90) con la vaccinazione parziale.

Lo studio evidenzia la capacità della somministrazione di vaccini mRNA di ridurre la carica virale e la durata di rilevamento del virus, attenuando così l'infettività di SARS-CoV-2. Inoltre, dallo studio emerge un'efficacia superiore del ciclo completo rispetto al ciclo parziale e una minore frequenza dei sintomi febbrili tra i vaccinati rispetto ai non vaccinati. Pertanto, i risultati complessivi evidenziano che tali vaccini mitigano notevolmente gli effetti dell'infezione e sono, pertanto, efficaci. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi di conferma.

**Riferimento bibliografico:** Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, Olsho LEW, Caban-Martinez AJ, Fowlkes AL, Lutrick K, Groom HC, Dunnigan K, Odean MJ, Hegmann K, Stefanski E, Edwards LJ, Schaefer-Solle N, Grant L, Ellingson K, Kuntz JL, Zunie T, Thiese MS, Ivacic L, Wesley MG, Mayo Lamberte J, Sun X, Smith ME, Phillips AL, Groover KD, Yoo YM, Gerald J, Brown RT, Herring MK, Joseph G, Beitel S, Morrill TC, Mak J, Rivers P, Poe BP, Lynch B, Zhou Y, Zhang J, Kelleher A, Li Y, Dickerson M, Hanson E, Guenther K, Tong S, Bateman A, Reisdorf E, Barnes J, Azziz-Baumgartner E, Hunt DR, Arvay ML, Kutty P, Fry AM, Gaglani M. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. N Engl J Med. 2021 Jun 30: NEJMoA2107058.

**Parole chiave:** COVID-19, vaccini, vaccini a mRNA, efficacia, carica virale, SARS-CoV2, febbre

**Conflitti di interesse:** I seguenti autori dichiarano di avere conflitti di interesse: Groover K., Hegmann K., Herring M., Naleway A., Olsho L., Thiese M.

### Quali nutraceutici possono essere efficaci nel trattamento del dolore neuropatico?

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Il dolore neuropatico, causato da una lesione o da una patologia a carico del sistema nervoso somato-sensoriale, è una condizione cronica che colpisce dal 7 al 10% della popolazione e che riduce in modo significativo la qualità della vita del paziente, soprattutto a causa della mancanza di un armamentario farmaceutico soddisfacente. Il trattamento farmacologico di prima linea è rappresentato dagli anticonvulsivanti pregabalin e gabapentin, a cui si aggiungono i farmaci antidepressivi; che purtroppo non sempre risolvono completamente il sintomo e possono essere associati ad effetti collaterali importanti.

Per queste ragioni molto spesso i pazienti ricorrono a terapie non-farmacologiche in sostituzione o in aggiunta a quelle sopra citate. Insieme alla terapia cognitivo-comportamentale e alla fisioterapia, la supplementazione nutrizionale rappresenta uno degli approcci maggiormente scelti dai pazienti; sebbene i meccanismi d'azione e l'efficacia dei nutraceutici / fitoterapici non sia sempre nota e le conoscenze acquisite si fondono spesso su test preclinici.

In particolare, una carenza di zinco è associata a diversi disordini, in relazione al suo importante ruolo nel contenimento dello stress ossidativo e per l'azione anti-infiammatoria. Sebbene le evidenze cliniche siano ancora limitate, lo zinco si è dimostrato efficace in diversi modelli sperimentali di neuropatia. A questo riguardo, è stato descritto come un agente capace di contenere l'iperalgia attraverso la riduzione dei livelli di IL-1 beta e il fattore di crescita nervoso (NGF); dato particolarmente interessante visto che NGF è uno dei principali mediatori coinvolti nell'ipersensibilità associata al dolore neuropatico ed è un induttore della sostanza P, profondamente coinvolta nella percezione algogena.

Un ruolo chiave nella patogenesi del dolore neuropatico, in particolare nella trasduzione del dolore, è svolto dal recettore NMDA; pertanto non sorprende il potenziale ruolo svolto dal magnesio. Questo minerale è infatti un bloccante del recettore NMDA e- in diversi modelli sperimentali di dolore neuropatico - ha inibito il recettore attraverso la riduzione della sua fosforilazione a livello del midollo spinale. Un interessante dato di associazione tra magnesio solfato e metilprednisolone suggerisce l'utilità del nutraceutico in associazione alla terapia convenzionale. A fronte delle basi razionali e dei risultati preclinici, gli studi clinici non sono sempre concordi. A questo proposito alcuni trial clinici riportano l'assenza di effetti significativi

con una supplementazione a base di magnesio, sia in monoterapia che in associazione con ketamina; d'altra parte altri studi dimostrano la capacità dell'integrazione con magnesio di migliorare la sintomatologia dolora.

Stati carenziali di vitamina D sono stati associati a sindromi dolorose, infatti l'integrazione con vitamina D è stata esplorata in diverse manifestazioni di dolore neuropatico, tipico del paziente diabetico e di fibromialgia. Uno studio prospettico osservazionale eseguito su 51 pazienti affetti da diabete mellito, suggerisce che la supplementazione con vitamina D3 (dose media 2059 UI) può essere efficace nella riduzione del dolore, tuttavia mancando il braccio di controllo il risultato non può essere considerato conclusivo, essendoci la possibilità di bias; comunque un successivo studio randomizzato controllato ha confermato il risultato.

Un dato interessante emerge per le vitamine del complesso B (B2, B6 e B12), che sono state dimostrate in grado di migliorare l'allodinia tattile e la conduzione dei nervi sensoriali nei ratti diabetici. La vitamina B12 è stata testata in 6 studi clinici randomizzati controllati per trattare il dolore associato alla neuropatia diabetica, dimostrando un miglioramento rispetto al controllo e un miglioramento anche rispetto al baseline. A questo proposito, una miscela di folato, vitamina B12 e vitamina B6 ha dimostrato di migliorare la sintomatologia neuropatica (stimata somministrando il questionario Neuropathy Total Symptom Score, NTSS-6) dopo 16 settimane di trattamento. In modo simile, 48 pazienti affetti da neuropatia periferica che ricevevano un cocktail costituito da acido folico, vitamina B12 e uridina monofosfato riportavano una riduzione degli scores e una riduzione della necessità di analgesici. Il meccanismo d'azione alla base dell'efficacia dell'acido folico potrebbe essere l'inibizione delle metalloproteinasi di matrice (MMPs), coinvolte nella induzione del dolore; mentre attualmente non è ancora noto il meccanismo d'azione della vitamina B12, sebbene sia coinvolta nella mielinizzazione e quindi svolga un ruolo nella riparazione dei nervi.

In diversi modelli murini è stata testata anche la curcumina, dimostrando che il trattamento con questo polifenolo è associato ad una azione anti-infiammatoria, infatti si registra una riduzione dei livelli di TNFalfa e di IL-1beta e di ossido d'azoto; tuttavia non può essere escluso il coinvolgimento di altri target intracellulari, tra cui la cascata JAK2-STAT3 a livello degli astrociti spinali. A fronte di numerosi studi pre-clinici su modelli murini, gli studi clinici sono ancora limitati. Uno studio randomizzato e controllato eseguito su 141 pazienti affetti da dolore neuropatico erano trattati come terapia aggiuntiva con una formulazione a base di curcumina/piperina e acido lipoico. La terapia combinata è risultata più efficace nel controllo del dolore se comparata con la monoterapia a base di dexibuprofene; questo dato per quanto interessante non è sufficiente a confermare l'efficacia della curcumina, vista la presenza nella preparazione di acido lipoico, per il quale ci sono già numerose evidenze di azione nei confronti di vari modelli di neuropatia.

Recentemente è stata valutata l'erba di San Giovanni, o iperico, per il trattamento del dolore neuropatico, a questo riguardo uno studio preclinico ha dimostrato che l'estratto di iperico aveva un'efficacia sovrapponibile a quella dell'antidepressivo amitriptilina, con cui iperforina e ipericina - i costituenti farmacologicamente attivi - potrebbero condividere, almeno in parte, il meccanismo d'azione. In aggiunta ai risultati preclinici, un case-report suggerisce l'importanza dell'erba di San Giovanni nel controllo della nevralgia del trigemino. Da ricordare che l'erba di San Giovanni è un induttore della glicoproteina P e del citocromo P450, pertanto -se in monoterapia è sicura - deve essere posta estrema attenzione nelle terapie combinate.

In conclusione, a dispetto dei numerosi studi preclinici eseguiti su minerali, vitamine e prodotti nutraceutici, mancano ancora solide evidenze cliniche di sicurezza ed efficacia. Infatti l'efficacia clinica rimane spesso una necessità non soddisfatta, perciò sono auspicati studi di maggiori dimensioni e di buona qualità per poter arrivare a risultati conclusivi circa il reale valore terapeutico nella gestione del dolore neuropatico.

**Parole chiave:** neuropatia, dolore cronico, supplementazione, nutraceutici, fitoterapici.

**Fonte:** Abdelrahman, K.M.; Hackshaw, K.V. Nutritional Supplements for the Treatment of Neuropathic Pain. *Biomedicines* 2021, 9, 674. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060674>.

## 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 Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (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@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.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.

---

---