



Newsletter numero 312 del 15.01.2022

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

- Molnupiravir per il trattamento orale del Covid-19 in pazienti non ospedalizzati
- Valutazione di efficacia e sicurezza del vaccino NVX-CoV2373 negli adulti
- Ruolo degli omega 3 nel trattamento e prevenzione delle osteoartriti

Molnupiravir per il trattamento orale del Covid-19 in pazienti non ospedalizzati*A cura della Dott.ssa Federica Fraenza*

La pandemia da coronavirus 2019 (Covid-19), causata dalla sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha visto quasi 270 milioni di casi confermati e oltre 5,2 milioni di decessi segnalati in tutto il mondo. Una parte sostanziale dei pazienti con Covid-19 necessita di ricovero, prevalentemente anziani e persone con condizioni preesistenti (ad es. obesità, diabete mellito e patologie cardiache gravi). Sono stati autorizzati diversi vaccini altamente efficaci nel ridurre l'incidenza dei ricoveri e dei decessi; tuttavia, la copertura vaccinale rimane insufficiente e si rendono necessarie terapie antivirali che riducano il rischio di progressione del Covid-19. Poiché gli studi hanno dimostrato la necessità di iniziare il trattamento il prima possibile dopo l'insorgenza dei sintomi, tali terapie sarebbero prontamente disponibili e facilmente somministrabili dai pazienti stessi. Molnupiravir è un profarmaco ribonucleoside a piccole molecole della N-idrossicitidina (NHC), che ha attività contro SARS-CoV-2 e altri virus a RNA. Dopo somministrazione orale di molnupiravir, l'NHC circola a livello sistemico ed è fosforilato a livello intracellulare a NHC trifosfato. L' NHC trifosfato è incorporato nell'RNA virale dalla RNA polimerasi virale e successivamente indirizza erroneamente la polimerasi virale per incorporare guanosina o adenosina durante la replicazione virale. Ciò porta a un accumulo di errori deleteri in tutto il genoma virale che alla fine rendono il virus non infettivo e incapace di replicarsi. Molnupiravir è stato valutato in diversi studi di fase 1 e 2. Sulla base delle analisi esposizione-risposta effettuate nell'ambito degli studi di fase 2, è stata selezionata una dose di 800 mg di molnupiravir per ulteriori valutazioni, inclusa quella prevista per la fase 3 dello studio MOVE-OUT in adulti a rischio non ospedalizzati, in cui l'insorgenza di segni o sintomi di Covid-19 si era manifestata non oltre 5 giorni prima.

Nel presente studio vengono riportati i risultati della fase 3 di MOVE-OUT, uno studio di fase 2-3, in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato, controllato con placebo, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di molnupiravir in adulti con Covid-19 non ospedalizzati.

Il 6 maggio 2021 è stata avviata la fase 3 di MOVE-OUT, sulla base dei buoni risultati di efficacia provenienti da un'analisi ad interim. Erano idonei per l'arruolamento gli adulti non ospedalizzati con malattia Covid-19 lieve o moderata. I criteri di inclusione erano l'infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio non più di 5 giorni prima, l'insorgenza di segni o sintomi non più di 5 giorni prima, almeno un segno o sintomo di Covid-19 e a almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di una malattia grave da Covid-19 (età >60 anni, cancro, malattia renale cronica, BPCO, obesità, malattie cardiache gravi o diabete mellito). I criteri di esclusione, invece, erano la necessità di ricovero per Covid-19 entro le 48 ore successive, la dialisi, la gravidanza, la riluttanza a usare la contraccezione durante il periodo di intervento e per almeno 4 giorni dopo il completamento del regime, una grave neutropenia, una conta piastrinica inferiore a 100.000 per microlitro e la vaccinazione SARS-CoV-2. Era consentito il trattamento standard con agenti antipiretici, agenti antinfiammatori e glucocorticoidi ma non l'utilizzo di terapie specifiche per Covid-19, come anticorpi monoclonali e remdesivir. I pazienti inclusi sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere molnupiravir (800 mg somministrati in quattro capsule da 200 mg) o placebo, somministrati per OS due volte al giorno per 5 giorni. La randomizzazione è stata stratificata in blocchi di quattro in base al tempo dall'inizio dei segni o sintomi (≤ 3 giorni vs > 3 giorni).

Segni e sintomi di Covid-19 sono stati riportati ogni giorno dai partecipanti in diari cartacei, come non presenti, lievi, moderati o gravi, dalla randomizzazione fino al giorno 29. I tamponi nasofaringei da utilizzare per la quantificazione dell'RNA SARS-CoV-2, attraverso l'uso della PCR, sono stati raccolti nei giorni 1, 3, 5 (visita di fine trattamento), 10, 15 e 29. In questi giorni sono state eseguite anche valutazioni dello stato di ricovero e dei parametri vitali, esami di laboratorio ed esami fisici. Gli eventi avversi sono stati valutati durante il periodo di trattamento e per 14 giorni dopo la fine dello stesso. I dati sugli eventi avversi gravi ritenuti dallo sperimentatore correlati al regime assegnato sono stati raccolti fino alla fine della partecipazione allo studio.

L'endpoint primario di efficacia era l'incidenza di ricovero (definito come ≥ 24 ore di cure acute in ospedale o struttura simile) per qualsiasi causa o la morte fino al giorno 29 nella

popolazione arruolata. Per i partecipanti che hanno abbandonato anticipatamente lo studio, è stato compiuto ogni sforzo per accertare lo stato di sopravvivenza e ospedalizzazione fino al giorno 29. L'end point di sicurezza primario, invece, era l'incidenza di eventi avversi. Gli esiti relativi alla sicurezza sono stati valutati in tutti i partecipanti che erano stati sottoposti a randomizzazione e avevano ricevuto almeno una dose di molnupiravir o placebo. Gli endpoint secondari di efficacia erano basati sulla scala di progressione clinica dell'OMS e sui segni e sintomi di Covid-19 riportati dai pazienti fino al giorno 29. Il miglioramento e la progressione dei segni e sintomi di Covid-19 sono stati definiti come qualsiasi riduzione e peggioramento, rispettivamente, della gravità dei sintomi di base. Il tempo alla risoluzione o all'attenuazione di segni o sintomi è stato definito come il numero di giorni dalla randomizzazione al primo dei 3 giorni consecutivi di risoluzione o attenuazione (senza successiva ricaduta entro il giorno 29) e il tempo alla progressione di segni o sintomi come il numero di giorni dalla randomizzazione al primo di 2 giorni consecutivi di peggioramento. Gli endpoint esplorativi includevano i cambiamenti medi della carica virale SARS-CoV-2 rispetto al basale.

Tutte le analisi statistiche sono state condotte con l'uso di SAS, versione 9.4 (SAS Institute).

Il campione analizzato includeva un totale di 1433 partecipanti, arruolati in 107 centri in 20 Paesi e sottoposti a randomizzazione. Ad eccezione del sesso, le caratteristiche demografiche e cliniche di base erano generalmente simili nei due gruppi di randomizzazione. Complessivamente, il 47,7% dei partecipanti aveva manifestato segni o sintomi circa 3 giorni prima la randomizzazione e il 44,5% aveva una malattia Covid-19 moderata. I fattori di rischio più comuni erano l'obesità (73,7%), l'età superiore a 60 anni (17,2%) e il diabete mellito (15,9%). Gli anticorpi nucleocapside SARS-CoV-2 al basale, indicanti un'infezione recente o precedente e non la vaccinazione, sono stati segnalati nel 19,8% dei partecipanti. Tra tutti i partecipanti sottoposti a randomizzazione e con dati di sequenza virale disponibili, le tre varianti SARS-CoV-2 più comuni erano la delta (58,1%), la mu (20,5%) e la gamma (10,7%). Lo stato di sopravvivenza al giorno 29 è stato confermato per tutti, tranne per un singolo partecipante del gruppo placebo, per il quale l'endpoint primario è stato valutato come ricovero in ospedale o morte. Per ulteriori due partecipanti, invece, non è stato possibile determinare lo stato di ricovero al giorno 29; questi tuttavia erano vivi al giorno 29 e quindi sono stati considerati vivi e non ricoverati in ospedale fino al giorno 29, secondo il piano di analisi prestabilito.

Al giorno 29, la percentuale di partecipanti che era stata ricoverata o era morta era significativamente inferiore nel gruppo molnupiravir (7,3%) rispetto al gruppo placebo (14,1%). I partecipanti che ricevevano molnupiravir, inoltre, avevano un rischio inferiore di ospedalizzazione o morte fino al giorno 29: 6,8% nel gruppo molnupiravir rispetto al 9,7% nel gruppo placebo. Un'ulteriore analisi che ha valutato specificamente solo i ricoveri o i decessi correlati a Covid-19 ha mostrato che il 6,3% dei partecipanti del gruppo molnupiravir rispetto al 9,2% del gruppo placebo ha avuto un ricovero o un decesso correlato, secondo gli sperimentatori, a Covid-19. Tali risultati sono stati confermati anche da un'analisi time-to-event. Nel gruppo molnupiravir il rischio di morte era inferiore dell'89% rispetto al placebo (1 decesso vs 9 decessi, rispettivamente). Tutti i 10 partecipanti erano stati ricoverati in ospedale prima della morte e tutti sono stati considerati dagli sperimentatori correlati al Covid-19. Nella maggior parte dei sottogruppi prespecificati, la percentuale di partecipanti ricoverati in ospedale o deceduti era inferiore con molnupiravir rispetto al placebo, ma gli intervalli di confidenza associati indicano una sostanziale incertezza sull'entità di questi effetti. Sulla base della scala di progressione clinica dell'OMS, una percentuale maggiore di partecipanti nel gruppo molnupiravir rispetto al placebo ha mostrato migliori risultati entro il giorno 5. Per la maggior parte dei segni e sintomi di Covid-19, l'attenuazione o la risoluzione prolungata era più probabile nel gruppo molnupiravir rispetto al gruppo placebo.

Il trattamento con molnupiravir, inoltre, è stato associato a maggiori riduzioni, rispetto al basale, della carica virale media rispetto al placebo ai giorni 3, 5 (visita di fine trattamento) e 10.

Relativamente al profilo di sicurezza, la percentuale di partecipanti con almeno un evento avverso era simile nei due gruppi (30,4% nel gruppo molnupiravir e 33% nel gruppo placebo). I decessi risultanti da eventi avversi, nessuno dei quali è stato ritenuto dagli sperimentatori correlato al regime di trattamento, sono stati segnalati meno frequentemente nel gruppo molnupiravir rispetto al gruppo placebo. Dopo il giorno 29, si sono verificati altri tre decessi

dovuti a eventi avversi nel gruppo placebo, rispetto a un ulteriore decesso riportato nel gruppo molnupiravir.

Gli eventi avversi segnalati più frequentemente (quelli che si sono verificati in $\geq 2\%$ dei partecipanti in entrambi i gruppi) sono stati la polmonite da Covid-19 (che si è verificata nel 6,3% dei partecipanti nel gruppo molnupiravir rispetto al 9,6% di quelli nel gruppo placebo), diarrea (2,3% vs 3%) e polmonite batterica (2% vs 1,6%). Gli eventi avversi segnalati più raramente (che si sono verificati in $\geq 1\%$ dei partecipanti in entrambi i gruppi) e che sono stati ritenuti correlati al trattamento sono stati nausea (1,4% contro 0,7%) e vertigini (1,0% contro 0,7%).

In questo studio, molnupiravir, assunto per via orale in adulti non ospedalizzati e non vaccinati a rischio di malattia grave, non ha mostrato evidenti problemi di sicurezza ed è risultato efficace per il trattamento del Covid-19, quando somministrato entro 5 giorni dall'insorgenza di segni o sintomi.

Riferimento bibliografico: Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2021 Dec 16;NEJMoa2116044.

Parole chiave: Covid19, molnupiravir, trattamento del Covid19, malattia da coronavirus.

Valutazione di efficacia e sicurezza del vaccino NVX-CoV2373 negli adulti

A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano

Al fine di contrastare la pandemia correlata alla malattia da coronavirus (CORonaVirus Disease 2019 - Covid-19), causata dal coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 - SARS-CoV-2), sono stati progettati e immessi in commercio rapidamente diversi vaccini. I vaccini attualmente disponibili basati su diverse tecnologie, ma sfruttano tutti il potenziale antigenico della proteina spike, proteina virale che consente l'ingresso di SARS-CoV-2 all'interno della cellula ospite.

L'ultimo vaccino approvato in Europa è NVX-CoV2373, prodotto da Novavax, un vaccino stabile a temperature comprese tra 2 e 8°C, composto da trimeri proteici della proteina spike e da un adiuvante a base di saponina. Gli studi preliminari hanno evidenziato un'elevata efficacia, sicurezza e immunogenicità del vaccino nei confronti della malattia grave causata dalla variante B.1.351 (beta) e nei confronti della malattia a qualsiasi gravità correlata alla variante B.1.1.7 (alfa).

Recentemente, sulla rivista medico-scientifica The New England Journal of Medicine, sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase III "Prefusion Protein Subunit Vaccine Efficacy Novavax Trial-COVID-19" (PREVENT-19), volto a valutare efficacia e sicurezza del vaccino NVX-CoV2373 contro COVID-19 associato alle varianti alfa, beta, P.1 (gamma), B.1.427 e B.1.429 (epsilon) e B.1.526 (iota), in soggetti con età ≥ 18 anni.

Lo studio di fase 3, randomizzato, in cieco, controllato con placebo è stato condotto in 113 siti clinici negli Stati Uniti e 6 in Messico. Tra il 27 dicembre 2020 e il 18 febbraio 2021, sono stati inclusi nello studio un totale di 29.949, randomizzati con rapporto 2:1 per ricevere almeno una dose 0,5- ml di iniezioni intramuscolari di NVX-CoV2373 (5 µg/50 µg, n=19.714 partecipanti) o placebo salino a distanza di 21 giorni (n=9868).

I soggetti arruolati, di età ≥ 18 anni (età mediana = 47 anni), erano in buona condizione di salute o con patologie croniche stabili, comprese malattie polmonari, renali o cardiovascolari croniche, diabete mellito di tipo 2 o infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) ben controllata. Nessun paziente era stato affetto da COVID-19 prima dello studio. Tutti i pazienti

sono stati sottoposti ad analisi sierologica per la nucleoproteina anti-SARS-CoV-2 e a tampone molecolare. I partecipanti sono, inoltre, stati stratificati per età (da 18 a 64 anni o ≥ 65 anni). L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla stima dell'efficacia di NVX-CoV2373 nella prevenzione di una prima occorrenza di Covid-19 sintomatico lieve, moderata, o grave, confermato tramite tampone molecolare, con insorgenza almeno 7 giorni dopo la seconda dose del vaccino. I sintomi di sospetto Covid-19 sono stati segnalati quotidianamente dai partecipanti tramite un diario elettronico e, quando i sintomi specificati sono stati segnalati per 2 o più giorni consecutivi, i partecipanti hanno effettuato quattro tamponi nasali e si sono sottoposti a visita medica in clinica. I casi di Covid-19 sono stati considerati confermati quando almeno uno dei quattro campioni di tampone nasale è risultato positivo per SARS-CoV-2 RNA mediante RT-PCR. Dai tamponi positivi è stato effettuato il sequenziamento dell'intero genoma e l'assegnazione del clade e del lignaggio. L'endpoint secondario era rappresentato dall'efficacia del vaccino di NVX-CoV2373 per la prevenzione dei casi di Covid-19 confermati non associati a una variante preoccupante o a una variante di interesse e dalla stima dell'efficacia del vaccino contro Covid-19 moderato (febbre alta e evidenza oggettiva di infezione delle basse vie respiratorie) o grave (presenza di tachipnea, tachicardia clinicamente significativa, o ipossia, necessità di supporto respiratorio intensivo, grave disfunzione di uno o più sistemi di organi, ricovero in terapia intensiva o decesso). I dati sono stati stratificati per razza, gruppo etnico, età e condizioni coesistenti associate ad un aumentato rischio di complicanze gravi di Covid-19. L'efficacia del vaccino è stata definita come $(1-RR) \times 100$, dove RR è il rischio relativo dell'end point di interesse basato sull'incidenza nel gruppo NVX-CoV2373 rispetto a quello nel gruppo placebo. Al fine di stimare il rischio relativo stimato e l'intervallo di confidenza (IC) al 95% è stata applicata di una regressione di Poisson con una robusta varianza dell'errore. I limiti fissati per il successo nell'analisi di efficacia primaria erano da 30% a 50%, con IC al 95%. L'efficacia è stata valutata sulla popolazione completa ($n=29.582$), mentre l'efficacia primaria era basata sulla popolazione dell'analisi di efficacia per protocollo ($n=25.452$, di cui 17.312 riceventi NVX-CoV2373 e 8140 riceventi placebo). I motivi principali dell'esclusione dalla popolazione dell'analisi di efficacia per protocollo includevano la positività al basale per la nucleoproteina anti-SARS-CoV-2 o l'RNA SARS-CoV-2 al test RT-PCR, la mancata somministrazione di entrambe le dosi, l'apertura del cieco o altro evento di censura. Per l'analisi della sicurezza, a ciascun partecipante è stato consegnato un diario elettronico per la raccolta di dati sugli eventi avversi locali e sistemici sollecitati per 7 giorni dopo ogni iniezione. Inoltre, sono stati raccolti i dati relativi ad eventi avversi non sollecitati dalla prima dose fino a 28 giorni dopo la seconda dose, mentre i dati sugli eventi avversi gravi, gli eventi avversi di particolare interesse e gli eventi avversi richiedenti assistenza medica sono stati raccolti dalla prima dose fino al cutoff dei dati. Al basale, il 6,3% dei riceventi NVX-CoV2373 e il 6,9% dei riceventi placebo nella popolazione dell'analisi di sicurezza erano sieropositivi o RT-PCR-positivi per SARS-CoV-2.

Tra i due gruppi, le caratteristiche della popolazione al basale erano bilanciate. Il 48.2% della popolazione in studio era di genere femminile, il 75.9% era caucasico, l'11.0% nero o afroamericano, il 6.2% come nativo americano o nativo dell'Alaska e il 21.5% come ispanico o latino, il 47.3% presentava una o più condizioni coesistenti sono state segnalate dal 47,3% dei partecipanti e l'11,8% dei partecipanti aveva ≥ 65 anni.

Nella popolazione dell'analisi completa, l'incidenza di Covid-19 è stata di 21,2 casi ogni 1000 anni persona (IC 95%, da 16,2 a 27,7) nel gruppo NVX-CoV2373 e 51,9 casi ogni 1000 anni persona (IC 95%, da 40,9 a 66,0) nel gruppo placebo dopo la prima dose 1. Tra i 25.452 partecipanti nella popolazione dell'analisi di efficacia per protocollo, si sono manifestati 77 casi di Covid-19 confermati, di cui 14 casi in NVX-CoV2373 riceventi e 63 nei riceventi placebo (incidenza, 3,3 casi per 1000 anni-persona - IC 95%, da 1,6 a 6,9 - e 34,0 casi per 1000 anni-persona - IC 95%, da 20,7-55,9 - rispettivamente). Pertanto, efficacia del vaccino è stata stimata come pari a 90,4% (IC 95%, da 82,9 a 94,6; $P < 0,001$). Il tasso di nuovi casi di Covid-19 tra i destinatari di NVX-CoV2373 è stato più alto durante i primi 42 giorni. Successivamente, l'incidenza di nuovi casi è diminuita nel gruppo vaccino ed è aumentata nel gruppo placebo.

Risultati simili per l'efficacia del vaccino sono stati ottenuti dopo 7 giorni dalla somministrazione della seconda dose. In particolare, sono stati riscontrati un totale di 85 casi di Covid-19, 16 nel gruppo NVX-CoV2373 (3,7 casi per 1000 anni-persona - IC 95%, da 1,8 a 7,4) e 69 nel gruppo placebo (34,6 casi per 1000 anni-persona - IC 95%, da 22,3 a 53,6), con un'efficacia stimata del vaccino dell'89,3% (IC al 95%, da 81,6 a 93,8). Tutti i casi riportati nei

vaccinati erano di gravità lieve, mentre 14 casi da moderati (n=10) a gravi (n=4) si sono verificati nel gruppo placebo, ottenendo un'efficacia del vaccino contro Covid-19 da moderata a grave di 100 % (IC 95%, da 87,0 a 100). L'efficacia del vaccino contro il Covid-19 confermato primario tra i partecipanti ad alto rischio di contrarre Covid-19 o di sue complicanze di era del 91,0% (IC 95%, da 83,6 a 95,0). Nella stratificazione per gruppi etnici, l'efficacia del vaccino è risultata inferiore tra gli ispanici/latini rispetto ad altri sottogruppi (67,3%; IC 95%, da 18,7 a 86,8).

È stato sequenziato il genoma di SARS-CoV-2 proveniente da 61 tamponi nasali positivi su 77 partecipanti (79%). Le sequenze di 48 di questi 61 campioni sono state identificate come varianti di preoccupazione o interesse e 13 sono state identificate come altre varianti. La variante alfa è stata quella maggiormente identificata tra le varianti preoccupanti (31 su 35, 89%). L'efficacia del vaccino contro questa variante è stata del 93,6% (IC al 95%, da 81,7 a 97,8) mentre l'efficacia del vaccino contro qualsiasi variante di preoccupazione o interesse è stata del 92,6% (IC al 95%, da 83,6 a 96,7). L'efficacia del vaccino contro le altre varianti è stata stimata pari al 100% (95% CI, da 85,8 a 100).

Gli eventi avversi locali e sistemici sollecitati sono stati prevalentemente da lievi a moderati e transitori e si sono manifestati con maggiore frequenza nel gruppo vaccino rispetto al gruppo placebo. In particolare, la frequenza di qualsiasi evento locale è risultata pari 58% per il vaccino e 21,1% per il placebo dopo la prima dose e pari a 78,9% e 21,7% rispettivamente dopo la seconda dose, mentre qualsiasi evento avverso sistemico la frequenza era pari a 47,7% e 40,0%, rispettivamente, dopo la dose 1 e 69,5% e 35,9% dopo la dose 2. Gli eventi avversi locali sollecitati più frequentemente riportati sono stati indolenzimento e dolore al sito di iniezione, a prescindere dalla dose, della durata mediana di due giorni. Le reazioni locali gravi (grado ≥ 3) si sono manifestate raramente e con una frequenza maggiore nel gruppo NVX-CoV2373 rispetto al gruppo placebo, in particolare dopo la dose 2 (1,1% dei riceventi NVX-CoV2373 e <1% dei riceventi placebo dopo la dose 1 e 6,7% e <1%, rispettivamente, dopo la dose 2). Gli eventi avversi sistemici sollecitati più comuni, durati circa 1 giorno, sono stati cefalea, mialgia, affaticamento e malessere. Anche in questo caso, sia per gli eventi gravi (2,4% dei riceventi NVX-CoV2373 e 2,1% dei riceventi placebo dopo la dose 1 e 12,1% e 2,1%, rispettivamente, dopo la dose 2) che non gravi, è stata riscontrata una maggiore frequenza degli eventi dopo la somministrazione del vaccino e dopo la seconda dose di vaccino. La febbre si è manifestata in meno dell'1% dei partecipanti di ciascun gruppo dopo ciascuna dose.

Gli eventi avversi non sollecitati erano leggermente più frequenti tra i soggetti che avevano ricevuto NVX-CoV2373 rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo (rispettivamente 16,3% e 14,8%). Le frequenze degli eventi avversi richiedenti assistenza medica, eventi avversi gravi, eventi avversi di particolare interesse correlati a Covid-19 e potenziali condizioni mediche immuno-mediate sono state bilanciate tra i due gruppi. Non sono stati osservati episodi di anafilassi, Covid-19 potenziato associato al vaccino, sindrome di Guillain-Barré, miocardite o pericardite o trombosi con trombocitopenia indotta dal vaccino. Infine, la mortalità per tutte le cause è stata bilanciata tra i due gruppi (0.5%).

Dallo studio, NVX-CoV2373 risulta avere un profilo di efficacia e sicurezza favorevole, attivo nei confronti delle varianti preoccupanti e di interesse. La stabilità e i requisiti di facile conservazione (fino a 6 mesi a temperature di frigorifero) lo rendono adatto per l'implementazione globale. L'efficacia di NVX-CoV2373 nella prevenzione del Covid-19 da moderato a grave e di qualsiasi Covid-19 sintomatico nelle persone ad alto rischio di Covid-19 e sue complicanze fanno di tale vaccino un ulteriore importante strumento nel controllo della pandemia e delle sue conseguenze sanitarie ed economiche più gravi.

Riferimento: Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, Harper WL, Duncanson DM, McArthur MA, Florescu DF, McClelland RS, Garcia-Fragoso V, Riesenberger RA, Musante DB, Fried DL, Safirstein BE, McKenzie M, Jeanfreau RJ, Kingsley JK, Henderson JA, Lane DC, Ruíz-Palacios GM, Corey L, Neuzil KM, Coombs RW, Greninger AL, Hutter J, Ake JA, Smith K, Woo W, Cho I, Glenn GM, Dubovsky F; 2019nCoV-301 Study Group. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med.* 2021 Dec 15

Parole chiave: vaccini covid-19, novavax, efficacia, sicurezza, varianti preoccupanti

Conflitto di interesse: Alcuni autori dichiarano di avere conflitto di interesse

Ruolo degli omega 3 nel trattamento e prevenzione delle osteoartriti

A cura della Prof.ssa Lara Testai

L'osteoartrite (OA) è una patologia degenerativa a carico delle articolazioni e associata alla perdita della cartilagine con progressivo danno a carico dell'osso, ad infiammazione locale e sistemica e dolore. Il 15% circa della popolazione ne soffre, ma questa percentuale sale fino oltre il 60% nella popolazione anziana. Inoltre, un fattore di rischio per l'OA è rappresentato dall'obesità, infatti l'incremento della massa corporea da una parte carica ulteriormente le articolazioni e dall'altra promuove l'infiltrazione di macrofagi a livello sinoviale, innescando la loro polarizzazione verso il fenotipo pro-infiammatorio, fenomeno che contribuisce ad aggravare lo stato di infiammazione e quindi il danno a livello articolare. Dal punto di vista clinico i principali sintomi sono gonfiore, arrossamento e dolore, ma è noto che lo stato infiammatorio crea le condizioni per le modificazioni strutturali a livello delle articolazioni, e in particolare a livello della membrana sinoviale. Inoltre, le citochine pro-infiammatorie IL-1beta e TNFalfa determinano attivazione degli osteoclasti, responsabili del riassorbimento dell'osso e quindi della progressione della patologia.

Essendo una condizione multifattoriale e fortemente debilitante, dove attualmente l'impianto di protesi è l'unico intervento risolutivo ma spesso accompagnato da dolore, un trattamento farmacologico soddisfacente sarebbe estremamente utile; tuttavia, al momento i farmaci maggiormente impiegati, farmaci anti-infiammatori non steroidei, se da una parte possono limitare i sintomi dall'altra parte non rallentano la progressione della patologia.

In questo contesto, un'alternativa alla terapia e alla profilassi dell'OA può essere rappresentata dall'impiego di nutraceutici; tra questi gli autori del presente lavoro hanno fatto il focus sugli acidi grassi polinsaturi omega 3 (PUFA-3), componenti importanti anche della dieta mediterranea.

L'acido docosaesanoico (DHA), insieme all'acido eicosapentaenoico (EPA), è fortemente raccomandato nella dieta quotidiana e abbondante nel pesce. Studi in vitro ed in vivo dimostrano che DHA ha effetti positivi sul remodelling dell'osso, in particolare riduce l'espressione dei geni coinvolti nel suo riassorbimento, preservando così la massa ossea. Inoltre DHA rallenta la degradazione della cartilagine, riducendo l'angiogenesi a livello della cartilagine calcificata e inibendo l'espressione delle metallo proteinasi, in particolare MMP-13, anzi sono disponibili evidenze che suggeriscono la capacità di DHA di aumentare lo spessore della cartilagine a livello delle articolazioni.

E' ben noto che i PUFA-3 assunti attraverso l'alimentazione influenzano la composizione delle membrane fosfolipidiche che ricoprono la superficie delle cartilagini, offrendo così una protezione nei confronti dell'avvio dei processi degenerativi tipici dell'OA e riducendo la sua gravità. Comunque il principale meccanismo attraverso il quale DHA esercita effetti protettivi è rappresentato dall'azione anti-infiammatoria, soprattutto nei pazienti che soffrono di una condizione di obesità. In generale, una dieta ricca in PUFA-3 è correlata positivamente a più alti livelli di adiponectina e ad una risposta anti-infiammatoria. Inoltre studi clinici dimostrano che una dieta ricca in PUFA-3 è inversamente associata al danno strutturale dell'osso e al dolore; a questo proposito si registra un minor ricorso ai farmaci anti-infiammatori non steroidei o ad altri tipi di analgesici. Inoltre un recente trial clinico randomizzato e controllato dimostra effetti benefici sulla percezione del dolore, soprattutto lombare e a livello delle ginocchia, derivanti dalla combinazione di EPA ed L-serina (amminoacido che migliora la funzione nervosa). I PUFA-3, sostituendosi agli acidi grassi poli-insaturi omega 6 (PUFA-6), sono considerati precursori degli eicosanoidi con funzione anti-infiammatoria; quindi privilegiare una dieta in cui si riduce l'intake di acidi grassi saturi a vantaggio dei poli-insaturi e soprattutto riducendo il rapporto PUFA-6/PUFA-3 significa ridurre il pathway NF-kB/p65/MMP-13 e quindi contenere l'infiammazione.

Dunque, diverse evidenze precliniche e cliniche suggeriscono gli effetti condroprotettivi dei PUFA-3, individuandoli come potenziali nutraceutici utili per prevenire i processi degenerativi a carico delle articolazioni e la perdita della cartilagine nell'OA, grazie a molteplici proprietà; infatti, all'azione anti-infiammatoria si aggiungono anche l'azione anti-angiogenica e anti-apoptotica e l'effetto positivo sulla percezione del dolore. Nell'ottica di spiegare i meccanismi molecolari coinvolti negli effetti positivi osservati con i PUFA, grande interesse stanno ricevendo due metaboliti attivi dei PUFA-3: maresine e resolvine. Le prime, in particolare la maresina-1 è associata a riduzione dei livelli di MMP-13 e di diversi markers di infiammazione (inclusa IL-1beta). Invece alti livelli di resolvine sono stati registrati a livello del fluido sinoviale in condizioni di risoluzione dell'infiammazione e sono responsabili della transizione dei macrofagi dal fenotipo pro-infiammatorio a quello anti-infiammatorio in un modello di OA associato ad obesità.

Parole chiave: condroprotezione, nutraceutici, obesità, acidi grassi poli-insaturi, infiammazione.

Fonte: Oppedisano F, Bulotta RM, Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Ilari S, Serra M, Muscoli C, Gratteri S, Palma E, Mollace V. The Role of Nutraceuticals in Osteoarthritis Prevention and Treatment: Focus on n-3 PUFAs. Oxid Med Cell Longev. 2021 Dec 10;2021:4878562.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

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

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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

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