



**Newsletter numero 314 del 15.02.2022**

**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

- Vaccinazione booster COVID-19 eterologa vs omologa in soggetti che hanno ricevuto precedentemente due dosi di vaccino CoronaVac in Brasile: uno studio di fase 4, di non-inferiorità, in singolo cieco e randomizzato (RHH-001)
- Sorveglianza post-marketing di farmaci biologici per malattie infiammatorie immuno-mediate attraverso una rete sanitaria italiana multi-database: il progetto VALORE
- Supplementazione dietetica e neuropatie periferiche indotte da chemioterapici: una nuova speranza?

**Vaccinazione booster COVID-19 eterologa vs omologa in soggetti che hanno ricevuto precedentemente due dosi di vaccino CoronaVac in Brasile: uno studio di fase 4, di non-inferiorità, in singolo cieco e randomizzato (RHH-001)**

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

Il vaccino SARS-CoV-2 a virus intero inattivato, CoronaVac, prodotto da Sinovac Life Sciences-Cina e Instituto Butantan-Brasile, è stato ampiamente utilizzato in programmi di vaccinazione su larga scala in molti Paesi. Negli studi randomizzati di fase 3, due dosi di CoronaVac hanno mostrato livelli variabili di efficacia a breve termine contro il COVID-19 sintomatico, con stime di efficacy ed effectiveness dell'83,5% in Turchia, del 50,7% in Brasile e del 65,9% in Cile. L'efficacia vaccinale contro il ricovero ospedaliero per COVID-19 era maggiore, con l'83,7% in Brasile e l'87,5% in Cile. Sebbene sia stato dimostrato che una terza dose di CoronaVac (booster omologo) è immunogenica, il potenziamento con un altro tipo di vaccino (booster eterologo) potrebbe fornire una maggiore immunità e protezione contro varianti preoccupanti. In uno studio randomizzato in Cina, il potenziamento eterologo di CoronaVac con il vaccino COVID-19 ricombinante per l'adenovirus di tipo-5 ha prodotto titoli anticorpali neutralizzanti maggiori rispetto al potenziamento omologo. Risultati simili sono stati osservati in Thailandia, in uno studio che confrontava il booster eterologo con ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) o BBIBP-CorV (Sinopharm), 3-4 mesi dopo CoronaVac.

Nel presente studio, sono state confrontate la sicurezza e l'immunogenicità di un booster eterologo rispetto ad un booster omologo, in adulti brasiliani che avevano precedentemente ricevuto due dosi di CoronaVac.

RHH-001 è uno studio di fase 4, randomizzato, in singolo cieco, volto a valutare la sicurezza e l'immunogenicità di una terza dose con vaccino ricombinante ChAdOx1 nCoV-19 a vettore adenovirale (AstraZeneca), con vaccino a mRNA (Pfizer/BioNTech) o con vaccino a vettore adenovirale ricombinante (Janssen), rispetto ad una terza dose omologa con CoronaVac. Sono stati inclusi nello studio tutti i soggetti di età maggiore o uguale a 18 anni, che avevano ricevuto le seconde dosi di CoronaVac 182 giorni (più o meno 30 giorni) prima dell'arruolamento e che avevano dato il consenso informato scritto. Sono state escluse donne in gravidanza o allattamento, soggetti con una storia di COVID-19 confermato in laboratorio o con gravi reazioni avverse correlate al vaccino, con disturbi emorragici noti, disturbi neurologici o storia di sindrome di Guillain-Barré, persone con malattie autoimmuni o che hanno assunto farmaci immunosoppressori entro 15 giorni dal vaccino, anticorpi monoclonali entro 9 mesi, immunoglobuline per via endovenosa o altri prodotti sperimentali.

I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere uno dei quattro diversi vaccini di richiamo, in un rapporto di 5:6:5:5, con dosaggio eterologo per AstraZeneca, Pfizer/BioNTech e Janssen, o dosaggio omologo per CoronaVac. Il rapporto di randomizzazione è stato scelto per ridurre al minimo lo spreco di vaccino. I partecipanti non erano a conoscenza del vaccino ricevuto fino alla seconda visita, 28 giorni dopo la vaccinazione. I campioni di sangue per l'immunogenicità sono stati prelevati prima della vaccinazione e a 28 giorni dalla stessa. Il personale dello studio, a differenza di quello di laboratorio, era a conoscenza della tipologia di vaccino somministrato.

Tutti i vaccini sono stati somministrati per via intramuscolare. Per misurare le risposte anti-spike, è stato effettuato un test immunologico, con limite superiore pari a 2 milioni di unità arbitrarie per millilitro (AU/mL) e limite inferiore di 1 AU/mL. I titoli di neutralizzazione degli anticorpi, invece, sono stati misurati, su un sottoinsieme casuale di 200 partecipanti, con una particella di pseudovirus a base di lentivirus che esprime la proteina spike D614 SARS-CoV-2.

L'outcome primario era la non inferiorità degli anticorpi IgG anti-spike, 28 giorni dopo la dose di richiamo, nei gruppi di richiamo eterologo rispetto al regime omologo. Gli outcome secondari includevano la neutralizzazione dei titoli anticorpali al giorno 28, i profili di reattogenicità locale e sistemica e la valutazione degli eventi avversi ed eventi avversi gravi. Lo studio ha utilizzato un disegno di non inferiorità, con l'ipotesi principale che l'IgG anti-spike indotto da booster eterologhi non sia inferiore agli anticorpi indotti dal booster omologo, utilizzando un margine di non inferiorità per i rapporti di media geometrica (GMR; eterologo vs omologo) di 0,67. I GMR sono stati calcolati prendendo l'anti-log della differenza media tra i gruppi. Gli intervalli di confidenza per il GMR con limiti inferiori maggiori di 0,67 sono stati considerati prove di non inferiorità.

Tra il 16 agosto e il 1 settembre 2021, 1240 partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a due gruppi di età (18-60 anni e 61 anni o più), di cui 1239 vaccinati. Il 97% (1205 partecipanti) è tornato per la visita del giorno 28 ed era idoneo per l'inclusione. I partecipanti inclusi avevano un'età compresa tra 21 e 98 anni (mediana 60 anni). Il tempo mediano dal ricevimento della seconda dose di CoronaVac è stato di 180 giorni (intervallo 152-210). Dei 1205 partecipanti, 729 (60,5%) erano donne e 814 (67,6%) erano caucasici, mentre la comorbidità preesistente più comune era l'ipertensione, presente in 365 (30,3%) partecipanti. La reazione avversa locale riscontrata più comunemente nei primi 7 giorni è stata il dolore al sito di iniezione (60% con AstraZeneca, 76% con Pfizer/BioNTech, 63% con Janssen e 39% con CoronaVac). Il mal di testa era comune per i soggetti che avevano ricevuto AstraZeneca (45%) e Janssen (49%), rispetto a Pfizer/BioNTech (30%) e CoronaVac (20%). La mialgia è stata anche comunemente segnalata per il 40% nel gruppo AstraZeneca, per il 23% in quello Pfizer/BioNTech, per il 43% in Janssen e per il 10% nel gruppo CoronaVac. Febbre e brividi erano comuni per AstraZeneca (11% e 26%) e Janssen (14% e 33%), ma non per Pfizer/BioNTech (2% e 9%) e CoronaVac (1% e 7%). Sono stati segnalati cinque eventi avversi gravi, di cui tre possibilmente correlati al vaccino ricevuto: nel gruppo Pfizer/BioNTech, una donna di 83 anni ha avuto un'embolia polmonare e una trombosi venosa profonda 2 giorni dopo la vaccinazione; nel gruppo AstraZeneca, una donna di 52 anni ha avuto un'emorragia sottocongiuntivale 2 giorni dopo la vaccinazione e un uomo di 71 anni ha avuto un'embolia polmonare 28 giorni dopo la vaccinazione. Invece, gli eventi avversi gravi non correlati includevano un caso di erisipela bollosa (nel gruppo Janssen) e un caso di malattia coronarica che richiedeva l'inserimento di stent (nel gruppo AstraZeneca). Tutti i partecipanti si sono ripresi e sono stati dimessi a casa. Durante lo studio non sono stati identificati casi di COVID-19. Non sono emerse differenze significative al basale nelle IgG anti-spike tra i quattro gruppi randomizzati. Al giorno 28 dalla vaccinazione booster, tutti i gruppi hanno avuto un aumento sostanziale delle concentrazioni di anticorpi.

I titoli di neutralizzazione dello pseudovirus erano disponibili su un sottoinsieme casuale di 200 partecipanti. 6 mesi dopo la seconda dose di CoronaVac e prima del richiamo, 28 (14%) dei 194 partecipanti presentavano anticorpi neutralizzanti rilevabili in questo test. Questo valore era inferiore negli anziani rispetto agli adulti di età compresa tra 18 e 60 anni. Tutti i partecipanti ai tre gruppi di richiamo eterologhi avevano titoli di neutralizzazione superiori al limite inferiore di rilevamento 28 giorni dopo la vaccinazione, rispetto a 38 (83%) su 46 responder nel braccio omologo CoronaVac. Tutti i regimi eterologhi erano superiori al regime di boost omologo. I titoli anticorpali neutralizzanti, misurati con un test in vivo, erano al di sopra del limite inferiore di rilevamento in 75 (94%) degli 80 partecipanti testati al giorno 28 per la variante delta, e in 61 (76%) degli 80 partecipanti per la variante omicron.

In questo studio è stato dimostrato che una terza dose di richiamo con uno dei quattro vaccini testati fornisce un aumento sostanziale delle risposte anticorpali dopo due dosi di CoronaVac, quando somministrato circa 6 mesi dopo la seconda dose. Inoltre, l'utilizzo di tutti e quattro i

vaccini come dose booster è risultato sicuro ed efficace, fornendo una risposta immunitaria più robusta.

**Riferimento bibliografico:** Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study." Lancet (London, England) vol. 399,10324 (2022): 521-529.

**Conflitto di interesse:** Gli autori AJP e TL dichiarano un conflitto di interesse.

**Parole chiave:** vaccinazione COVID-19, omologa, eterologa, booster, coronavirus.

### **Sorveglianza post-marketing di farmaci biologici per malattie infiammatorie immuno-mediate attraverso una rete sanitaria italiana multi-database: il progetto VALORE**

*A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

L'introduzione di farmaci biologici innovativi ha permesso una migliore gestione delle malattie infiammatorie immuno-mediate (IMID) in ambito dermatologico, reumatologico e gastroenterologico. Dopo l'immissione in commercio, il trattamento di IMID con farmaci biologici, inclusi biosimilari, è stato associato a problemi di sicurezza, inclusi immunogenicità, infezioni e tumori maligni. Un altro interrogativo post-marketing ha riguardato la possibilità di intercambiare farmaci biologici originator con i rispettivi biosimilari, sollevando questioni sul presunto rischio di immunogenicità in seguito a switch, con tossicità e perdita dell'effetto farmacologico. A tal proposito, l'Agenzia Europea dei Medicinali (European Medicines Agency - EMA), in seguito ad analisi delle evidenze disponibili, ha concluso che non esistono sostanziali problemi di sicurezza nello switch da originator a biosimilare. Ciononostante, sarebbe opportuno analizzare la sicurezza dello switch da originator a biosimilari attraverso indagini nella reale pratica clinica sia attraverso studi clinici mirati pre-marketing che tramite una sorveglianza post-marketing intensificata. Indipendentemente dalla fonte dei dati, il monitoraggio dell'appropriata prescrizione e del profilo rischio-beneficio dei farmaci biologici, nonché dell'intercambiabilità di originator e biosimilari, richiede l'implementazione di reti di dati della reale pratica clinica su larga scala per una rapida valutazione post-marketing sistematica e comparativa dei farmaci biologici.

Il progetto italiano VALORE per la valutazione post-marketing e il confronto del profilo beneficio-rischio dei farmaci originatori biologici rispetto ai biosimilari usati in dermatologia, reumatologia, gastroenterologia e oncematologia, sfrutta la rete di database sanitari, sorveglianza attiva e registri clinici. Il progetto, finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha istituito una rete distribuita multi-database di banche dati sinistri collegate a registri clinici distribuiti uniformemente sul territorio nazionale, allo scopo di condurre la sorveglianza post-marketing di farmaci biologici, inclusi i biosimilari, in pazienti italiani con IMID.

Lo studio, multi-database di coorte e retrospettivo, sfrutta i dati in forma anonima di quasi 50 milioni di abitanti (83,3% della popolazione italiana) estratti dalle banche dati sinistri di 13 regioni italiane (Abruzzo, Puglia, Basilicata, Campania, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria e Veneto). In particolare, sono stati utilizzati i registri degli abitanti, contenenti le informazioni su data di nascita sesso e iscrizione

al sistema sanitario regionale; database delle farmacie per le erogazioni dei farmaci ed il registro nascite. I farmaci sono stati categorizzati sulla base del sistema di classificazione anatomico, terapeutico e chimico e tramite codice nazionale dei farmaci (NDC), mentre la dose giornaliera definita (DDD) è stata utilizzata al fine di stimare l'esposizione al farmaco. In Italia, per ogni farmaco biologico prescritto in regime ambulatoriale, dispensato dalle farmacie ospedaliere, deve essere compilato un piano terapeutico da parte di un medico specialista dipendente del Servizio sanitario nazionale, che include il brand del farmaco, la posologia e l'indicazione per l'uso. In cinque regioni italiane (Puglia, Lazio, Friuli-Venezia Giulia, Veneto e Campania), i piani terapeutici elettronici possono essere collegati a livello individuale alle fonti dei dati sui sinistri.

Sono stati inclusi nello studio tutti soggetti a cui è stato dispensato almeno un farmaco biologico (farmaco indice) dal 1° gennaio 2010 al 31 dicembre 2019, identificando come data indice (ID) la data di prima somministrazione del medicinale. Alcuni pazienti hanno assunto, durante il periodo di studio, più farmaci biologici; pertanto, sono state considerate le ID specifiche per ogni farmaco biologico dello stesso paziente. I pazienti sono stati seguiti fino a decesso, trasferimento al di fuori del database o fino alla fine del periodo di studio. Sono stati analizzati i dati di tutti i farmaci biologici approvati per il trattamento delle IMID in Italia fino al 31 dicembre 2019 quali inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF)- $\alpha$  (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol), inibitori dell'interleuchina (anakinra, tocilizumab, secukinumab, ustekinumab, ixekizumab, brodalumab, sarilumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab) e immunosoppressori selettivi (abatacept, vedolizumab).

I dati sono stati analizzati attraverso "TheShinISS", un applicativo open-source sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità per la conduzione di analisi distribuite in studi di farmacoepidemiologia di tipo multi-database. Questo strumento esegue il controllo della qualità dei dati e genera un set di dati analitici anonimi e armonizzati da condividere per le analisi centralizzate dei dati. Inoltre, è stato realizzato un elenco dei dati di sicurezza sulla base di quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel piano di gestione del rischio (RMP). Al fine di valutare il potenziale della rete multi-database nelle analisi delle associazioni tra eventi avversi/farmaci biologici di interesse, sono stati selezionati tramite un'analisi della letteratura cinque eventi avversi con tassi di incidenza di fondo eterogenei (IR) ovvero infezioni gravi, compresa l'infezione da SARS-CoV-2, neoplasie, insufficienza cardiaca congestizia, tubercolosi e neurite ottica. Per ogni evento di interesse, è stata identificata la quantità di esposizione al farmaco in termini di anni persona (person years - PY), richiesta per consentire il rilevamento di un'associazione definita come debole, moderata, forte o molto forte. Inoltre, per ogni soggetto in trattamento con farmaco biologico, è stato calcolato il numero di giorni di terapia, in base al DDD e alla quantità di farmaco erogato per ogni anno, ed è stato calcolato il numero medio di PY di esposizione nella popolazione dello studio.

Sono stati identificati un totale di 143602 pazienti in trattamento con farmaci biologici, con età media di 49,3 (deviazione standard -DS-  $\pm$  16,3) e un rapporto femmine/maschi pari a 1,2. La maggior parte dei soggetti arruolati presentava un'età > 65 anni (N=46.479; 32,4%), mentre tra i soggetti anziani, il 6,2% (n=8886) presentava un'età >80 anni. Inoltre, il 7,3% dei soggetti (N=10.457) aveva inferiore a 18 anni. La prevalenza annuale aggiustata per età dei soggetti in trattamento con biologi è passata da 0,7 per 1000 abitanti nel 2010 a 2,1 per 1000 abitanti nel 2019. La prevalenza più elevata di pazienti in trattamento con farmaci biologici è stata rilevata nelle regioni Puglia e Umbria (2,6 ogni 1000 abitanti per entrambe le regioni nel 2019). L'esposizione cumulativa è stata di 507.745 anni persona durante l'intero follow-up. In media, ogni utente aveva 3,5 PY di esposizione.

Relativamente alle classi di farmaci, gli inibitori del TNF $\alpha$  hanno presentato il maggior numero di consumatori (N=118.276 [82,4%]; PY 395.709 [77,9%]), seguiti dagli inibitori dell'interleuchina (N=36.942 [25,7%]; 83.704 PY [16,5%]) e dagli immunosoppressori selettivi

(N=16.918 [11,8%]; 25.300 PY [5,0%]). La distribuzione per singola molecola ha evidenziato, inoltre, adalimumab come farmaco biologico con maggior numero di utilizzatori (N=61.748 [43,0%]; 121.363 PY [23,9%]), insieme ad etanercept (N= 46.946 [32,7%]; 106.948 PY [21,0%]) e infliximab (N=25.127 [17,5%]; 123.136 PY [24,2%]), mentre sarilumab e brodalumab, , hanno mostrato il numero cumulativo più basso di utilizzatori ( N = 722 [0,5%]; 263 PY [< 0,1%] e N = 132 [0,1%] ; 35 PY [< 0,1%], rispettivamente), dovuto anche all'introduzione in commercio durante la fine del periodo di studio. Tra gli inibitori dell'interleuchina, è stato osservato il maggior numero di utilizzatori di ustekinumab (N= 12.648 [8,8%]; 44.309 PY [8,7%]), seguito da secukinumab (N = 12.564 [8,7%]; 14.467 PY [2,8%]).

Complessivamente, quasi il 30% dei soggetti in trattamento con biosimilari di inibitori del TNF $\alpha$  è stata identificata negli anni 2015-2019 (N=40.996). Di questi, il 46% (N=18.845) è passato dall'originator ai biosimilari, o viceversa, almeno una volta negli anni 2015-2019. La quota di consumo di biosimilari per tali farmaci biologici è aumentata nel tempo in tutte le regioni.

Infine, relativamente agli eventi di interesse, è emerso che per l'infezione da SARS-CoV-2, sarebbero necessari 12.439 PY di esposizione a qualsiasi farmaco biologico per rilevare un'associazione debole, che consentirebbe di indagare su nove dei 15 singoli farmaci in studio. Per la neurite ottica e le infezioni gravi (eventi con l'IR di fondo più basso e più alto), sarebbero necessari 43.311 e 104 PY di esposizione al farmaco per rilevare un'associazione "moderata", che consentirebbe l'indagine, rispettivamente, di 4 e di 14 dei 15 farmaci in studio.

Nel periodo in studio, tramite la rete multi-database del progetto VALORE sono stati identificati 143.602 pazienti in trattamento con biologici provenienti da 13 regioni italiane, consentendo la sorveglianza post-marketing su larga scala di singoli farmaci biologici per un'ampia gamma di risultati di sicurezza clinicamente rilevanti, inclusa l'infezione da SARS-CoV-2. Attraverso il progetto VALORE, potrebbe essere possibile generare evidenze sulla valutazione comparativa del rapporto rischio-beneficio nel real world sui singoli farmaci biologici, nonché sull'intercambiabilità tra originator e relativi biosimilari.

**Riferimento bibliografico:** Trifirò G, Isgrò V, Ingrasciotta Y, Ientile V, L'Abbate L, Foti SS, Belleudi V, Poggi F, Fontana A, Moretti U, Lora R, Sabaini A, Senesi I, Sorrentino C, Puzo MR, Padula A, Fusco M, Giordana R, Solfrini V, Puccini A, Rossi P, Del Zotto S, Leoni O, Zanforlini M, Ancona D, Bavaro V, Garau D, Ledda S, Scondotto S, Allotta A, Tuccori M, Gini R, Bucaneve G, Franchini D, Cavazzana A, Biasi V, Spila Alegiani S, Massari M; VALORE Project Collaborators. Large-Scale Postmarketing Surveillance of Biological Drugs for Immune-Mediated Inflammatory Diseases Through an Italian Distributed Multi-Database Healthcare Network: The VALORE Project. *BioDrugs*. 2021 Nov;35(6):749-764.

**Parole chiave:** farmaci biologici, farmaci biosimilari, sicurezza, swith

**Conflitto di interesse:** Trifirò G, Ingrasciotta Y e Gini R presentano conflitto di interesse, per il quale si rimanda riferimento bibliografico.

## Supplementazione dietetica e neuropatie periferiche indotte da chemioterapici: una nuova speranza?

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Le neuropatie periferiche rappresentano una delle principali manifestazioni della neurotossicità da chemioterapici, è il sintomo che più frequentemente affligge questi pazienti e quello che reduce la qualità della vita e il decorso della chemioterapia stessa. I meccanismi cellulari alla

base di questo tipo di neurotossicità sono ancora poco chiari e dunque anche gli strumenti farmacologici a disposizione per prevenirli e/o attenuarli sono limitati.

Gli autori del lavoro in esame hanno considerato le evidenze cliniche e precliniche di efficacia di alcuni rimedi naturali, rappresentati da supplementazione della dieta con vitamine, nutraceutici o estratti di origine vegetale.

Tra i nutraceutici, acetil-L-carnitina ha ricevuto grande attenzione, in virtù dei suoi effetti neuroprotettivi e neurotrofici. Sebbene alcuni studi non siano concordi con queste conclusioni, dall'analisi della maggior parte dei trial clinici emerge che la supplementazione con acetil-L-carnitina reduce la severità delle neuropatie e il dolore, sia in caso di chemioterapia con paclitaxel, oxaliplatino che cisplatino.

L'intervento con vitamine del gruppo B, in particolare B12, è stato esaminato in quanto una sua carenza è stata associata a neuropatie, parestesie e atassia; tuttavia gli studi clinici in cui è stata testata una supplementazione con vitamina B12 in pazienti in trattamento con chemioterapici dimostrano l'assenza di effetti significativi. Pertanto una integrazione con vitamina B12 allo stato attuale non può essere incoraggiata, anche perchè un uso prolungato di questo micronutriente è associato ad un aumentato rischio di cancro colon-rettale.

Una supplementazione con vitamina E è spesso consigliata in caso di neuropatia diabetica, visto che l'importante effetto antiossidante può proteggere le membrane cellulari dallo stress ossidativo e prevenire quindi il danno neuronale. Molte evidenze concordano sull'efficacia della vitamina E anche nella prevenzione delle neuropatie da chemioterapici; tuttavia il suo impiego non è completamente sicuro, visto che è stato osservato un aumento del 17% del rischio di cancro alla prostata.

Facendo il fuoco sugli estratti di origine vegetale, usati da millenni per il trattamento di diverse condizioni patologiche, incluso il dolore, osserviamo purtroppo solo limitate evidenze cliniche e la maggior parte delle conoscenze derivano dalla sperimentazione su diversi modelli animali di neuropatia.

Tra le sostanze di origine vegetale troviamo una preparazione della medicina giapponese costituita da 10 erbe miscelate in precise proporzioni, nota con il nome di Goshajinkigan, e prescritta in Giappone per alleviare i sintomi delle neuropatie diabetiche. Il suo effetto protettivo è legato, probabilmente, alla sua capacità di ridurre l'espressione dei recettori TRPA1 e TRPM8, coinvolti nell'ipersensibilità al freddo. Ci sono studi che dimostrano la capacità della preparazione della medicina giapponese di ridurre l'ipersensibilità al freddo indotta da oxaliplatino, ma i risultati sull'allodinia indotta dal chemioterapico non sono sempre concordi. A questo proposito, gli autori riportano i risultati di uno studio clinico in cui la supplementazione con Goshajinkigan era stata usata per prevenire la neuropatia provocata dal trattamento con FOLFOX6. I risultati dello studio sono incoraggianti, riportando una riduzione importante dell'incidenza di neuropatie periferiche rispetto al controllo dopo 10 cicli di chemioterapia, senza eventi avversi significativi. Anche altri studi confermano l'efficacia dell'integrazione e sembrano esserci forti ragioni razionali per il suo impiego in questo contesto, tuttavia gli autori evidenziano spesso l'assenza di un braccio di controllo e il fatto che tutti gli studi siano stati condotti sulla popolazione giapponese. Quest'ultimo dato non è da sottovalutare, visto che non è possibile scartare l'ipotesi che ci siano effetti legati all'etnia o alla razza.

Citrullus colocynthis, Matricaria chamomilla, Salvia officinalis, Cinnamomum cassia e Curcuma longa sono piante medicinali con provata efficacia in diversi modelli sperimentali di neuropatia, diabetica o indotta da chemioterapici, dove l'effetto anti-infiammatorio dei costituenti farmacologicamente attivi sembra essere cruciale; tuttavia al momento non sono disponibili studi clinici che ne supportino l'impiego nell'uomo.

L'acido grasso omega-3 acido docosaesanoico e l'acido alfa-lipoico hanno dimostrato di ridurre la severità delle neuropatie indotte da trattamento con bortezomib in pazienti con mieloma

multiplo: la quasi totalità dei pazienti inseriti nello studio non aveva esperienza di dolore neuropatico. In particolare acido alfa-lipoico sembra efficace per il contenimento della allodinia meccanica e al freddo.

In conclusione, emerge che sono disponibili diverse sostanze di origine naturale la cui supplementazione dietetica potrebbe essere utile per la prevenzione/trattamento dei sintomi delle neuropatie periferiche associate con il trattamento chemioterapico, tuttavia non sempre il loro profilo di sicurezza è soddisfacente e ulteriori studi sono auspicabili per comprendere il loro reale valore clinico.

Parole chiave: neurotossicità, neuropatia, chemioterapia, botanicals, vitamine, nutraceutici.

Fonte: Szklener, K.; Szklener, S.; Michalski, A.; Żak, K.; Kuryło, W.; Rejdak, K.; Mańdziuk, S. Dietary Supplements in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A New Hope? *Nutrients* 2022, 14, 625. <https://doi.org/10.3390/nu14030625>.

## 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 Barbara Stelitano (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

**[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)**

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



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

## DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

## RICEZIONE NEWSLETTER

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

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