



Newsletter numero 316 del 15.03.2022

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

- Efficacia del vaccino BNT162b2 in pazienti con pregresso COVID-19
- Utilizzo di Nirmatrelvir per via orale in adulti ad alto rischio non ospedalizzati affetti da Covid-19
- Eventi avversi immuno-correlati nel trattamento del linfoma non-Hodgkin con inibitori dei checkpoint immunitari
- Effetto ansiolitico e miglioramento della qualità del sonno con l'estratto di verbena odorosa

Efficacia del vaccino BNT162b2 in pazienti con pregresso COVID-19*A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

L'infezione da coronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 - SARS-CoV-2), responsabile della malattia da coronavirus (COroNaVirus Disease 2019 -COVID-19), provoca una risposta immunitaria tale da fornire protezione nei confronti di infezioni ricorrenti. Tuttavia, la durata dell'immunità acquisita dopo l'infezione non è stata ancora completamente determinata. Pertanto, la vaccinazione è stata raccomandata dal Centers for Disease Control and Prevention statunitense e dal European Centre for Disease Prevention and Control anche a soggetti precedentemente positivi a SARS-CoV-2, sia asintomatici che sintomatici.

L'efficacia della vaccinazione contro COVID-19 in pazienti guariti è stata valutata da studi preliminari biologici ed epidemiologici condotti su piccole coorti e per brevi periodi di tempo. Inoltre, la variante B.1.617.2 (delta) di SARS-CoV-2 è diventata uno dei ceppi dominanti nel periodo pandemico, continuando a causare reinfezioni da SARS-CoV-2 e COVID-19. In Israele, il Ministero della Salute ha raccomandato la vaccinazione di tutti i pazienti con pregresso COVID-19 e guariti da almeno 3 mesi, a partire dal primo marzo 2021.

Recentemente, sulla rivista medico-scientifica The New England Journal of Medicine, sono stati pubblicati i risultati di uno studio osservazionale, condotto al fine di valutare l'efficacia del vaccino contro Covid-19 a RNA messaggero (mRNA) BNT162b2 nella prevenzione della reinfezione nei pazienti con pregresso COVID-19.

Lo studio, osservazionale e retrospettivo, è stato condotto utilizzando le cartelle cliniche elettroniche fornite dal Clalit Health Services, organizzazione sanitaria che copre circa il 52% della popolazione israeliana, i cui dati sociodemografici e clinici sono stati integrati con quanto riportato nel database COVID-19. In particolare, sono state selezionate i dati di pazienti con età compresa tra 16 e 110 anni, positivi a SARS-CoV-2 tra il 23 agosto 2020 e il 31 maggio 2021 con guarigione da COVID-19 avvenuta da almeno 100 giorni dall'analisi, senza vaccinazione prima dell'insorgenza della malattia. Per ogni paziente sono stati estratti i dati sociodemografici (età, sesso, popolazione di riferimento, stato socioeconomico) e i dati clinici (data di vaccinazione, risultati di test molecolari per SARS-CoV-2 e presenza di fattori di rischio come comorbidità, obesità e fumo). I dati sono stati stratificati per fascia d'età d'appartenenza (16-64 anni e over 65).

La popolazione in studio è stata suddivisa in gruppo pazienti vaccinati con BNT162b2 e gruppo pazienti non vaccinati. I pazienti sono stati inclusi nel gruppo non vaccinati entro i primi 7 giorni dalla somministrazione della prima dose del vaccino e nel gruppo vaccinati dopo il settimo giorno, tenendo conto del tempo necessario per lo sviluppo di una buona risposta immunitaria dopo la vaccinazione. Sono stati confrontati i tassi di infezione ricorrente tra pazienti vaccinati con BNT162b2 e non vaccinati, analizzati a partire dal 1° marzo 2021 con follow-up in un periodo compreso tra 100 e 190 giorni, fino al 26 novembre 2021. Il tasso di reinfezione da SARS-CoV-2 in pazienti con COVID-19 pregressa ha rappresentato l'outcome primario. Inoltre, è stata confrontata l'efficacia della vaccinazione in pazienti con una dose rispetto a coloro che hanno concluso il ciclo primario. L'associazione tra vaccinazione e reinfezione, definita come test molecolare positivo a SARS-CoV-2 dopo almeno 100 giorni dall'infezione primaria, è stata stimata mediante un modello multivariato di regressione a rischi proporzionali di Cox, dopo aggiustamento per fattori di rischio sociodemografici e clinici.

Durante il periodo di studio, sono stati analizzati i dati di un totale di 149.032 pazienti con età media di 39,3 anni, di cui il 56% (n=83.356) ha ricevuto almeno una dose del vaccino BNT162b2. In particolare, l'81.0% (n=67.560) ha ricevuto una dose di vaccino, il 18.3% (n=15.251) due dosi e lo 0.7% (n=545) tre dosi. I fattori di rischio più frequenti nella popolazione erano l'obesità e il fumo.

Su 83.356 pazienti vaccinati, 354 sono andati incontro a reinfezione da SARS-CoV-2, con un tasso pari a 2,46 casi ogni 100.000 persone al giorno. Tra i non vaccinati, il tasso di reinfezione è risultato pari a 10,21 casi ogni 100.000 persone al giorno, dal momento che la positività a SARS-CoV-2 è stata riscontrata in 2168 su 65.676 pazienti guariti da COVID-19. Il tasso di reinfezione è risultato più basso tra gli over 65 rispetto alla fascia d'età compresa tra 16-64 anni, sia vaccinati (16-64 anni: 2,61 casi ogni 100.000 persone al giorno; over 65: 1,46

casi ogni 100.000 persone al giorno) che non vaccinati (16-64 anni: 10,79 casi ogni 100.000 persone al giorno; over 65: 3,02 casi ogni 100.000 persone al giorno).

L'hazard ratio aggiustato per fattori di rischio per la reinfezione nel gruppo vaccinato, rispetto al gruppo non vaccinato, è risultato pari a 0,18 (intervallo di confidenza [IC] 95%, 0,16-0,20) tra i pazienti di età compresa tra 16 e 64 anni e 0,40 (IC 95%, 0,24 a 0,64) tra coloro che avevano 65 anni o più. Pertanto, l'efficacia del vaccino è stata stimata dell'82% (IC 95%, da 80 a 84) tra i pazienti di età compresa tra 16 e 64 anni e del 60% (IC 95%, da 36 a 76) tra quelli di età compresa tra 65 e più vecchio. L'hazard ratio aggiustato per la reinfezione tra i pazienti che avevano ricevuto una dose di vaccino rispetto a quelli che avevano ricevuto due dosi era 0,98 (IC 95%, 0,64-1,50).

Lo studio ha evidenziato un minore rischio di reinfezione da SARS-CoV2 in pazienti con pregresso COVID-19 e vaccinati con almeno una dose di BNT162b2 rispetto ai non vaccinati, in particolare con età compresa tra i 16 e i 64 anni. Pertanto, la vaccinazione di pazienti guariti rappresenta una strategia necessaria per il contrasto della pandemia e la circolazione delle varianti preoccupanti, nonché per la tutela della salute pubblica.

Riferimento bibliografico: Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Beckenstein T, Peretz A, Netzer D, Yaron S, Arbel R. Effectiveness of the BNT162b2 Vaccine after Recovery from Covid-19. N Engl J Med. 2022 Feb 16.

Parole chiave: vaccino BNT162b2, efficacia, SARS-CoV-2, COVID-19, reinfezione

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere nessun attuale conflitto di interesse

Utilizzo di Nirmatrelvir per via orale in adulti ad alto rischio non ospedalizzati affetti da Covid-19

A cura della Dott.ssa Raffaella Di Napoli

La salute globale è ancora minacciata dall'infezione da sindrome respiratoria acuta grave causata da coronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome 2 - SARS-CoV-2) e dalla malattia a quest'ultimo associata (CORonaVirus Disease 2019 - Covid-19). È stato riscontrato un rischio più elevato di contrarre il Covid-19 grave in soggetti che presentano condizioni predisponenti o cliniche rilevanti, tra cui l'età avanzata, il fumo, le malattie cardiovascolari, il diabete, l'obesità e il cancro. La proteasi virale simil-3-chimotripsina SARS-CoV-2 (Mpro), enzima coinvolto nella trasformazione delle poliproteine virali in unità funzionali, è il bersaglio antivirale del Nirmatrelvir, farmaco capace di inibire l'attività e la replicazione del virus. Nirmatrelvir, assunto per via orale, essendo substrato del citocromo CYP3A4, viene somministrato in associazione ad una bassa dose (100 mg) di ritonavir, un inibitore del CYP3A4, al fine di migliorarne la farmacocinetica.

Nel presente studio, gli autori hanno valutato l'efficacia, la carica virale e la sicurezza associate all'uso di nirmatrelvir più ritonavir, in adulti con Covid-19 sintomatico non ospedalizzati che erano ad alto rischio di progressione verso una forma più grave della malattia.

Lo studio, iniziato il 16 luglio e terminato il 9 dicembre 2021, di fase 2-3, in doppio cieco, randomizzato in rapporto 1:1 e controllato con placebo, ha previsto il reclutamento di soggetti adulti, di età superiore ai 18 anni, affetti da Covid-19. I pazienti non erano ospedalizzati, avevano almeno una condizione predisponente o clinica rilevante e i sintomi erano comparsi entro 5 giorni dall'arruolamento. Sono stati, invece, esclusi dallo studio tutti coloro che avevano avuto una precedente infezione da SARS-CoV-2 o che erano stati ricoverati per Covid-19.

I pazienti inclusi sono stati trattati con nirmatrelvir più ritonavir o con il placebo ogni 12 ore per 5 giorni (10 dosi in totale). La valutazione dell'efficacia di nirmatrelvir più ritonavir rispetto al placebo è stata eseguita in pazienti il cui trattamento era iniziato entro 3 o 5 giorni dall'inizio

dei segni e sintomi di Covid-19. Sono stati, inoltre, valutati gli endpoint primari al fine di valutare se l'effetto del trattamento variava in base a età, sesso, etnia, indice di massa corporea, stato sierologico al basale, carica virale, numero di condizioni coesistenti al basale e ulteriori fattori di rischio. L'analisi circa la carica virale è stata effettuata mediante tamponi nasofaringei o nasali raccolti al giorno 1 (basale) e nei giorni 3, 5, 10 e 14. Relativamente all'efficacia, l'endpoint primario dello studio prevedeva di confrontare la percentuale di pazienti con ospedalizzazione correlata a Covid-19 o morte per qualsiasi causa fino al giorno 28, del gruppo trattato con nirmatrelvir più ritonavir rispetto al placebo.

Relativamente al profilo di sicurezza, gli endpoint primari includevano la valutazione di eventi avversi gravi insorti sia durante che dopo il periodo di trattamento. Nei due gruppi che sono stati ospedalizzati per Covid-19 o deceduti sono state confrontate le proporzioni di pazienti mediante il metodo Kaplan-Meier in modo da includere anche coloro che o si sono ritirati prematuramente dallo studio o che non hanno effettuato i follow-up. Per il confronto è stato utilizzato un test z, con errori standard stimati dalla formula di Greenwood. I punti finali sono stati testati in sequenza per garantire un livello alfa generale di 0,05.

Sono stati arruolati 2.246 pazienti, provenienti da 343 centri di tutto il mondo, i quali sono stati randomizzati a ricevere nirmatrelvir più ritonavir (n=1.120) o placebo (n=1.126).

Nel gruppo nirmatrelvir più ritonavir 1.053 hanno completato il trattamento, rispetto ai 1.039 del gruppo placebo. I due gruppi presentavano caratteristiche simili: l'età media era 46 anni, l'etnia principalmente rappresentata era quella caucasica (71,5%), il sesso quello maschile (51,1%).

Dei pazienti che hanno completato il trattamento, 1.370 avevano due o più condizioni predisponenti o cliniche rilevanti, in particolare un BMI maggiore o uguale a 25 (80,5%), ipertensione (32,9%) e nel 39% dei casi i pazienti erano fumatori. Al momento della randomizzazione, 2.106 pazienti non avevano ricevuto anticorpi monoclonali per il trattamento del Covid-19 e 1.489 avevano ricevuto, entro tre giorni dall'inizio di sintomi, la prima dose di nirmatrelvir più ritonavir o di placebo.

I risultati dell'analisi mostrano che, al giorno 28, su 1.039 pazienti del gruppo nirmatrelvir più ritonavir, 8 (0,77%) sono stati ricoverati in ospedale per Covid-19 o sono morti per qualsiasi causa, rispetto ai 66/1.046 (6,31%) del gruppo placebo. Tale risultato mostra una riduzione del rischio relativo dell'87,8% nel gruppo di trattamento. I dati sulla carica virale di SARS-CoV-2, raccolti al basale e al giorno 5, mostrano una riduzione della stessa sia entro 3 che entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi nel gruppo nirmatrelvir più ritonavir rispetto al placebo.

Relativamente al profilo di sicurezza, l'incidenza degli eventi avversi è stata simile sia nei ricevuti di nirmatrelvir più ritonavir (22,6%) sia nel placebo (23,9%). Gli eventi avversi riportati più frequentemente tra i pazienti che hanno ricevuto nirmatrelvir più ritonavir sono stati disgeusia (5,6% vs 0,3% del gruppo placebo), diarrea (3,1% vs 1,6%), aumento del D-dimero (1,9% vs 2,8%), aumento dell'alanina aminotransferasi (1,5% vs 2,4%), cefalea (1,4% vs 1,3%), diminuzione della clearance renale della creatinina (1,4% vs 1,6%), nausea (1,4% vs 1,7%) e vomito (1,1% vs 0,8%). Tali eventi avversi non erano gravi, generalmente di grado 1 o 2, e si risolvevano spontaneamente. Gli eventi avversi che, secondo gli studiosi, erano correlati al trattamento (disgeusia e diarrea) si sono manifestati più frequentemente nel gruppo nirmatrelvir più ritonavir (7,8%) rispetto al placebo (3,8%). Invece, gli eventi avversi più severi, di grado 3 o 4, sono insorti maggiormente nel gruppo placebo rispetto a quello di trattamento (8,3% vs 4,1%). Tra i ricevuti nirmatrelvir più ritonavir, gli eventi avversi gravi manifestatisi con maggiore frequenza includevano polmonite da Covid-19, Covid-19 e riduzione della clearance della creatinina renale. Nessuno, tuttavia, è stato considerato dallo sperimentatore correlato al trattamento o al placebo. Gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del farmaco in studio o del placebo in più di un paziente, in entrambi i gruppi di trattamento, sono stati polmonite da Covid-19, nausea, ridotta clearance renale della creatinina, vomito, Covid-19, diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, polmonite, diminuzione della conta dei globuli bianchi e disgeusia.

Dai risultati del presente studio è emerso che il trattamento con nirmatrelvir più ritonavir, somministrato all'inizio della malattia Covid-19, può ridurre sia il rischio di progressione verso una forma più grave della malattia dell'89%, sia la carica virale di SARS-CoV-2, senza evidenti problemi di sicurezza.

Parole chiave: sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2, nirmatrelvir + ritonavir, efficacia, sicurezza, studio clinico di fase 2-3

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

Riferimento: Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Feb 16.

Eventi avversi immuno-correlati nel trattamento del linfoma non-Hodgkin con inibitori dei checkpoint immunitari

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

Gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI), una nuova classe di agenti terapeutici contro il cancro, sembrano svolgere un ruolo importante nella gestione dei linfomi non-Hodgkin (NHL). Gli ICI sono stati approvati per il trattamento di diverse neoplasie maligne, tra cui melanoma metastatico, carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule, carcinoma renale metastatico, linfoma di Hodgkin refrattario, linfoma mediastinico primario refrattario a cellule B (PMBCL, solo dalla Food and Drug Administration), cancro metastatico della vescica e cancro avanzato della testa e del collo. Tuttavia, la tossicità osservata in seguito al trattamento con gli ICI è immuno-correlata, a differenza di altri trattamenti oncologici. Tali eventi avversi (irAE) sono dovuti a un'eccessiva stimolazione del sistema immunitario da parte delle molecole CTLA-4 (antigene 4 del linfocita T citotossico), PD-1 (proteina 1 di morte cellulare programmata) e PD-L1 (ligando della proteina 1 di morte cellulare programmata), le quali costituiscono i bersagli molecolari di tali farmaci. Le irAE, che possono interessare qualsiasi distretto dell'organismo, possono manifestarsi sia durante il trattamento che alla fine dello stesso. È plausibile che i pazienti in trattamento con gli ICI sviluppino tali eventi avversi, inizialmente in forma lieve, poi in maniera significativamente peggiore. Sebbene le irAE ematologiche indotte dagli inibitori di PD-1 o PD-L1 siano rare e potenzialmente pericolose per la vita, quelle più comuni includono neutropenia, anemia emolitica autoimmune, trombocitopenia immunitaria e anemia aplastica. Le irAE extra-ematologiche sono generalmente di lieve entità, se gestite tempestivamente, e includono soprattutto polmonite interstiziale, colite, tiroidite, epatite, rash cutaneo, vitiligine, ipofisite, diabete mellito autoimmune, disfunzione renale, miastenia grave, neuropatia, miosite e uveite.

Alla luce di tale profilo di tossicità, diverse sono le domande che i clinici si pongono: gli ICI possono essere somministrati a pazienti con malattie autoimmuni? Se i pazienti sviluppano irAE possono continuare l'immunoterapia? Inoltre, il sito, la gravità, la tempistica di insorgenza e la gestione delle irAE potrebbero influenzare l'efficacia degli ICI?

La combinazione di più trattamenti immunoterapici potrebbe far sì che i clinici si interfaccino con una maggiore incidenza e gravità di irAE. La maggior parte dei dati ad oggi disponibili provengono da studi clinici effettuati su pazienti con neoplasie solide. Poche informazioni, invece, si hanno sui linfomi, in particolare sul NHL, per il quale gli ICI non sono stati ancora approvati a livello mondiale.

Nel presente studio, gli autori valutano l'efficacia e la risposta al trattamento con ICI in pazienti affetti da NHL recidivante/refrattario (R/R).

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo/prospettico su pazienti con NHL R/R trattati con ICI. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale (Comitato Etico Area Vasta Emilia Centrale di Bologna, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna) e iscritto al Registro Italiano degli Studi Osservazionali. I pazienti hanno fornito il consenso informato firmato, a seconda dei casi, in conformità con la Dichiarazione di Helsinki.

L'obiettivo primario dello studio era determinare l'incidenza di irAE in pazienti affetti da NHL sottoposti a trattamento con ICI, valutando anche il tipo, la gravità e la tempistica di insorgenza, la gestione, l'esito e la relazione di questi eventi con i farmaci in studio. Gli obiettivi secondari erano l'attività e il controllo della malattia da parte degli ICI, insieme alla

loro relazione con l'insorgenza delle irAE. I pazienti sono rimasti in follow-up fino alla risoluzione delle stesse. Il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato definito come la somma dei tassi di risposta completa (CR) e di risposta parziale (PR) al termine del trattamento con ICI. Il miglior tasso di risposta è stato definito come la somma dei tassi di CR e PR raggiunti in qualsiasi momento, durante il trattamento, da ciascun paziente. La sopravvivenza globale (OS) è stata definita come il tempo dall'inizio della terapia alla morte per qualsiasi causa. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata misurata dall'inizio della terapia alla progressione, ricaduta o morte per qualsiasi causa. La sopravvivenza libera da malattia (DFS) è stata calcolata per i pazienti con CR dalla prima documentazione di risposta alla data di recidiva o morte per linfoma o tossicità acuta del trattamento. La sicurezza e la tollerabilità sono state valutate registrando l'incidenza, la gravità e il tipo di qualsiasi evento avverso secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute. È stato richiesto un minimo di 12 mesi di follow-up affinché le analisi valutassero le irAE tardive. I dati demografici, le caratteristiche dei pazienti e le irAE sono state riassunte da statistiche descrittive. Le variabili continue sono state riportate come mediana (intervallo) per i dati non normalmente distribuiti e confrontate utilizzando il test t di Student o il test U di Mann Whitney. Le variabili categoriali sono state riportate come frequenze assolute e relative e confrontate utilizzando il test esatto di Fisher o il test del chi quadrato, a seconda dei casi. Sono state testate le correlazioni tra insorgenza di irAE, efficacia degli ICI e sopravvivenza dei pazienti. Le funzioni di sopravvivenza sono state stimate utilizzando il metodo Kaplan-Meier. Sono stati arruolati 32 pazienti con NHL (12 maschi e 20 femmine), trattati tra settembre 2014 e febbraio 2019. L'età mediana alla diagnosi era di 31 anni e avevano una mediana di 3 terapie precedenti. Diciotto pazienti sono stati sottoposti a trattamento con pembrolizumab, 12 a nivolumab in combinazione con BV, 1 paziente a nivolumab e 1 a tislelizumab, con una mediana di 5 cicli. Non è stata necessaria alcuna riduzione della dose per gli ICI, tuttavia in 21 pazienti è stata necessaria un'interruzione anticipata del farmaco: 18 a causa di progressione della malattia, 1 a causa del passaggio a trapianto di cellule staminali autologhe, 2 a causa di sepsi con insufficienza cardiaca, insufficienza renale acuta e polmonite interstiziale ed epatite acuta. Il miglior tasso di risposta è stato del 43,8% (31,6% di CR), con 10 CR, 4 PR, 5 malattie stabili (SD) e 13 PD. L'ORR era del 37,5% (tasso CR 31,6%), con 10 CR, 2 PR, 2 SD e 18 PD. Dieci pazienti (31,3%) hanno sviluppato almeno 1 irAE per un totale di 17 irAE (2 di grado ≥ 3): 1 paziente ha sviluppato 4 irAE, 1 paziente ha avuto 3 irAE, 2 pazienti ha avuto 2 irAE e 6 pazienti 1 irAE. Due di questi 10 pazienti avevano un'endocrinopatia (non la stessa irAE sviluppata durante il trattamento con ICI) e nessuno di loro aveva familiarità per malattie autoimmuni. Tutte le irAE riscontrate si sono risolte spontaneamente. Il tempo mediano che ha portato all'insorgenza delle irAE è stato di 69 giorni, con un tempo di risoluzione mediano di 16 giorni. Non si sono verificate irAE tardive (cioè dopo la fine del trattamento). Nessuna differenza statisticamente significativa nella frequenza delle irAE è stata riscontrata tra i diversi ICI. Non sono state trovate, inoltre, correlazioni tra le caratteristiche dei pazienti (età, sesso, malattie autoimmuni) e insorgenza di irAE. Dieci irAE su 17 (58,8%) interessavano ghiandole endocrine. In particolare, cinque pazienti hanno sviluppato ipotiroidismo ad esordio improvviso in tempi diversi (da 16 a 44 settimane dopo l'inizio del trattamento con ICI). Un paziente trattato con pembrolizumab ha avuto una tireotossicosi iniziale a 6 settimane che si è trasformata in ipotiroidismo dopo 9 settimane. Due dei 5 pazienti con ipotiroidismo avevano autoanticorpi anti-tiroide positivi (perossidasi anti-tiroide e anti-tireoglobulina), mentre nessuno aveva recettori anti-TSH (ormone stimolante la tiroide) rilevabili. Tutti i soggetti ipotiroidei hanno iniziato la terapia con l-tiroxina per tutta la vita. All'ultimo follow-up, 3 dei 5 pazienti con irAE erano in CR continua, 1 ancora in PR e 1 ha avuto una ricaduta dopo un PR iniziale.

L'insorgenza di irAE richiede una pronta e attenta consultazione da parte dei clinici al fine di stabilire le misure ottimali in grado di trattare e contenere le stesse. Poiché le irAE possono interessare vari organi, è fondamentale un approccio multidisciplinare, oltre all'instaurazione di un sistema cooperativo all'interno di un ospedale. I dati sulle irAE presentati in questo studio sono i primi, a conoscenza degli autori, ad essere raccolti in modo prospettico in pazienti affetti da NHL in trattamento con ICI. Con il crescente uso dell'immunoterapia per il trattamento dei linfomi, i medici devono essere consapevoli delle irAE correlate all'utilizzo di tali farmaci, della loro gestione e del loro monitoraggio, al fine di intraprendere le azioni

migliori per evitare l'interruzione del trattamento e, di conseguenza, la perdita di risposta da parte dei pazienti.

Riferimento bibliografico: Argnani L, Casadei B, Pelusi C, et al. Immune-related adverse events in the treatment of non-Hodgkin lymphoma with immune checkpoint inhibitors. *Sci Rep.* 2022;12(1):1753. Published 2022 Feb 2.

Conflitto di interesse: gli autori non dichiarano conflitti di interesse.

Parole chiave: inibitori dei checkpoint immunitari, reazioni avverse immunologiche, linfoma non-Hodgkin

Effetto ansiolitico e miglioramento della qualità del sonno con l'estratto di verbena odorosa

A cura della Prof.ssa Lara Testai

L'ansia è una condizione temporanea che normalmente fa parte della vita, tuttavia quando essa diventa prolungata può impattare negativamente sulle attività quotidiane e peggiorare la qualità della vita. Per evitare l'impiego di farmaci della classe delle benzodiazepine o antidepressivi, con effetti avversi importanti, spesso i pazienti ricorrono a prodotti di origine naturale. L'estratto di foglie di verbena lemon (*Lippia citriodora*, fam. Verberaceae), più comunemente nota come verbena odorosa, è impiegato nella medicina popolare per varie condizioni, compresa la febbre, i problemi digestivi, l'insonnia e l'ansia; tuttavia gli studi clinici sono ancora poco numerosi.

Gli autori hanno condotto uno studio clinico randomizzato (1:1) doppio cieco contro placebo, con l'obiettivo di valutare la capacità di un estratto di verbena odorosa, standardizzato al 28% di fenilpropanoidi, di cui il 24% corrispondente a verbascoside, di alleviare lo stress e migliorare la qualità del sonno.

Lo studio, della durata di 8 settimane seguite da 4 settimane di wash-out, è stato condotto su un totale di 40 persone, selezionate in base alla scala PSS (perceived stress scale) come pazienti con moderato livello di stress e in base alla scala PSQI (Pittsburgh sleep quality index) come pazienti con ridotta qualità del sonno. I pazienti arruolati sono stati istruiti ad assumere 1 capsula al giorno (contenente 400mg di estratto o il placebo) 1-2 ore prima di coricarsi. Per valutare lo stress e la qualità del sonno, gli autori dello studio hanno impiegato i due questionari validati (PSS e PSQI) e dei test funzionali (BMI, parametri pressori, frequenza cardiaca, livelli di cortisolo e sistema Fitbit).

Dopo due mesi di trattamento con il nutraceutico, i pazienti del gruppo di intervento riportavano un miglioramento dello stress, infatti lo score raggiunto con la scala PSS risultava ridotto in modo significativo (10,7%) e analogamente i livelli di cortisolo risultavano ridotti del 15,6% se confrontati con il baseline. Anche dopo il mese di wash-out l'effetto risultava significativo. Dall'analisi tra i due gruppi emergeva una tendenza alla riduzione ($p=0.08$), ma nessuna differenza statisticamente significativa.

Riguardo al questionario PSQI emergeva un miglioramento significativo della qualità del sonno già a partire dal primo mese di integrazione con il nutraceutico. Dopo 8 settimane si raggiungeva una riduzione dello score del 12,2% e si arrivava al 25,9% dopo il wash-out, se confrontato con il baseline. Inoltre attraverso il sistema Fitbit era analizzata la qualità e la durata del sonno, evidenziando che nel gruppo trattato con l'estratto la fase REM aumentava ed era significativamente minore il numero di volte che i pazienti si svegliavano durante le ore di sonno; in altre parole aumentava il tempo che loro trascorrevano nella fase di sonno più profondo. Rispetto al gruppo placebo, una differenza statisticamente significativa emergeva nel gruppo delle donne, dimostrando di essere il genere più sensibile al trattamento nutraceutico.

In conclusione, lo studio dimostra che l'impiego dell'estratto di verbena odorosa può contribuire al miglioramento della qualità del sonno e dello stato di ansia. Tali risultati sono irrobustiti da precedenti studi in cui è stato dimostrato che verbascoside, presente nell'estratto, è in grado di legarsi al recettore GABAA nello stesso sito delle benzodiazepine.

Altri studi suggeriscono che il derivato fenilpropanoide abbia effetti positivi sulla espressione di BDNF e delle ammine biogene. Pertanto, sebbene questo studio manchi di un metodo accurato per la misurazione del sonno, sulla base delle evidenze accumulate è plausibile che l'impiego di questo estratto possa essere consigliato nelle situazioni di stress e insonnia lieve-moderata e che possa quindi rappresentare una alternativa all'impiego di farmaci con più pesanti effetti avversi.

Parole chiave: qualità del sonno, Lippia citriodora (Verbenaceae), verbascoside, recettore GABAA, azione ansiolitica.

Fonte: Martínez-Rodríguez, A.; Martínez-Olcina, M.; Mora, J.; Navarro, P.; Caturla, N.; Jones, J. Anxiolytic Effect and Improved Sleep Quality in Individuals Taking Lippia citriodora Extract. *Nutrients* 2022, 14, 218. <https://doi.org/10.3390/nu14010218>.

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 Raffaella Di Napoli (Università della Campania) 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.