



## **Newsletter numero 167 del 15.05.2015**

---

**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

- Effetto del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente sulla malattia pneumococcica invasiva in Inghilterra e nel Galles 4 anni dopo la sua introduzione: uno studio osservazionale di coorte
- Effetti dell'idroclorotiazide sullo stress ossidativo e sulla pressione arteriosa differenziale in pazienti ipertesi con ictus cronico: studio EMINENT
- Confronto diretto tra la sicurezza di tocilizumab e gli inibitori del fattore di necrosi tumorale nei pazienti affetti da artrite reumatoide nella pratica clinica: risultati dello studio REAL
- Eventi avversi gravi correlati alla medicina complementare ed alternativa in ambito pediatrico.

**Effetto del vaccino pneumococcico coniugato 13-valente sulla malattia pneumococcica invasiva in Inghilterra e nel Galles 4 anni dopo la sua introduzione: uno studio osservazionale di coorte***A cura del Prof. Andrea Tarozzi*

La malattia da pneumococco è una delle principali cause di morbilità e mortalità nei bambini. L'uso del vaccino pneumococcico coniugato 7-valente (PCV7) ha ridotto notevolmente l'incidenza di malattia pneumococcica invasiva di tipo PCV7, sia nei bambini vaccinati sia negli individui più anziani non vaccinati, a causa di una riduzione di sierotipi vaccinali. Tuttavia, la riduzione della malattia pneumococcica invasiva di tipo vaccinale è stata accompagnata da un aumento della malattia pneumococcica invasiva da sierotipi non vaccinali, come 19A e 7F, diminuendo così l'effetto di PCV7 sull'incidenza globale della malattia pneumococcica invasiva. I PCV contenenti dieci (PCV10) o tredici (PCV13) sierotipi sono stati sviluppati per fornire una protezione contro i principali sierotipi aggiuntivi e altri che, pur non essendo cause comuni di malattia pneumococcica invasiva in Nord America e in Europa, sono prevalenti in Africa e in altre condizioni di alta incidenza. La corrispondenza tra immunogenicità e protezione di questi vaccini varia tra i sierotipi: i dati registrati in Inghilterra e nel Galles confermano l'efficacia di quattro dei sei sierotipi aggiuntivi in PCV13, per il sierotipo 3 non è stata dimostrata una protezione significativa, e per il sierotipo 5 il numero di casi insufficienti non ha permesso delle conclusioni.

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare l'effetto di PCV13 sull'incidenza di malattia pneumococcica invasiva in Inghilterra e nel Galles dopo 4 anni dall'inizio del suo impiego nel programma di vaccinazione. È stato valutato, inoltre, l'effetto combinato di PCV7 e PCV13 rispetto al precedente programma di vaccinazione con PCV7.

Lo studio è stato condotto usando la banca dati della Salute Pubblica Inglese di segnalazioni elettroniche di malattie da pneumococco in Inghilterra e nel Galles. Questa banca dati nazionale di monitoraggio e sorveglianza delle malattie da pneumococco è la più grande a livello mondiale, con circa 5000 rapporti annuali di malattia pneumococcica invasiva, di cui oltre il 90% sono sierotipizzati.

L'analisi dei dati ha previsto il calcolo di tassi d'incidenza (IRR) di malattia pneumococcica invasiva, attraverso la regressione di Poisson, confrontando l'incidenza della malattia nel periodo di vaccinazione 2013/14 con PCV13 e nei 2 e 6 anni precedenti l'introduzione, rispettivamente, di PCV13 (luglio 2008 - giugno 2010; pre-PCV13) e di PCV7 (luglio 2000 - giugno 2006; pre-PCV7). Gli effetti di PCV13 e PCV7 sull'incidenza principale della malattia pneumococcica invasiva sono stati valutati, inizialmente, stratificando la malattia pneumococcica di tipo vaccinale e non vaccinale. La successiva analisi ha ulteriormente stratificato la malattia pneumococcica invasiva di tipo vaccinale in base ai sierotipi di PCV7 (sierotipo 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) e ai sierotipi aggiuntivi di PCV13 (sierotipo 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A). Lo studio d'incidenza principale ha previsto l'utilizzo di sei gruppi di età (<2, 2-4, 5-14, 15-44, 45-64, e ≥65 anni), mentre per l'analisi IRR specifica per sierotipo sono stati studiati gruppi con un intervallo di età più ampio (<5, 5-64, e ≥65 anni). In ultimo, gli IRR sono stati corretti per i dati mancanti di sierotipo e i cambiamenti di sensibilità di sorveglianza sanitaria nel corso del tempo.

L'incidenza di malattia pneumococcica invasiva nel periodo 2013/14 diminuiva del 32% rispetto al periodo pre-PCV13 (incidenza 10,14 per 100000 nel 2008-10 vs 6,85 per 100000 nel 2013/14; IRR 0,68, 95% CI 0,64-0,72). Questa riduzione di incidenza era associata a una riduzione dell'86% dei sierotipi coperti da PCV7 (1,46 vs 0,20 per 100000; IRR 0,14, 0,10-0,18) e a una riduzione del 69% degli altri sei sierotipi coperti da PCV13 (4,48 vs 1,40 per 100000; IRR 0,31, 0,28-0,35). Quando l'incidenza 2013/2014 era confrontata con il periodo pre-PCV7, mostrava una riduzione complessiva del 56% della malattia pneumococcica invasiva (15,63 vs 6,85 per 100000; IRR 0,44, 95% CI 0,43-0,47). Rispetto al periodo pre-PCV13, l'incidenza dei sierotipi non PCV13 aumentava (incidenza di tutte le età 4,19 vs 5,25 per 100000; IRR 1,25, 95% CI 1,17-1,35) in relazione a un'ampia gamma di sierotipi nei bambini di età <5 anni, e nelle persone di età ≥45 anni. In particolare, nei bambini di età <5 anni, l'incidenza di sierotipi non PCV13, come 8, 15A, 15B/C, 22F 23B e 24 F, nel 2013/14 era

superiore rispetto al 2012/13 (età <2 anni: 12,03 vs 10,83 per 100000; età 2-4 anni: 4,08 vs 3,63 per 100000).

I risultati di questo studio evidenziano che i programmi di vaccinazione con PCV hanno ridotto di oltre il 50% l'incidenza complessiva della malattia pneumococcica invasiva negli ultimi 8 anni in Inghilterra e nel Galles. I risultati mostrano, inoltre, che la protezione di massa da PCV7 sta continuando insieme a una protezione indiretta simile nei confronti di sierotipi addizionali in PCV13.

Dall'analisi dello studio sono emerse alcune evidenze scientifiche rilevanti come una maggiore incidenza di malattia pneumococcica invasiva nel periodo 2013/14 nei bambini con età <5 anni riconducibile a un aumento di sierotipi non PCV13 rispetto al 2012/13. Questi risultati suggeriscono che se l'aumento continua il massimo beneficio del programma di vaccinazione con PCV13 nei bambini potrebbe essere già stato raggiunto. Questi risultati mostrano, inoltre, che i due sierotipi addizionali, 22F e 33F, contenuti nel vaccino 15-valente rappresentano solo il 17% del totale di sierotipi non PCV13 registrati nel 2013/14, e potrebbe essere insufficienti a coprire l'emergente malattia pneumococcica invasiva da sierotipi non vaccinali.

**Conflitti d'interesse:** alcuni autori dichiarano di aver lavorato in comitati consultivi per Pfizer e GlaxoSmithKline e di avere ricevuto finanziamenti per la ricerca dalla medesime aziende.

**Parole chiave:** malattia pneumococcica, vaccino pneumococcico coniugato 13-valente, studio osservazionale di coorte.

**Riferimenti bibliografici:** Waight et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015 Mar 19. pii: S1473-3099(15)70044-7.

### **Effetti dell'idroclorotiazide sullo stress ossidativo e sulla pressione arteriosa differenziale in pazienti ipertesi con ictus cronico: studio EMINENT**

*A cura della Dott.ssa Francesca Groppa*

In diversi trial clinici, i diuretici tiazidici hanno mostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari. In aggiunta al loro effetto antipertensivo, sono stati riportati effetti antiossidanti e la riduzione della pressione arteriosa differenziale (o pressione di pulsazione, PP), forte predittore indipendente di rischio cardiovascolare in pazienti ipertesi. Sembrano quindi potenzialmente utili nel trattamento dell'ipertensione arteriosa in pazienti con pregresso ictus. Tuttavia, i diuretici sono poco prescritti a questa particolare categoria di pazienti a causa dei loro effetti avversi di tipo metabolico. Anche i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB), potrebbero, attraverso i loro effetti pleiotropici (vasodilatazione delle arterie cerebrali, effetti antinfiammatori e un miglioramento della resistenza all'insulina), avere un ruolo favorevole nel trattamento dell'ipertensione nei pazienti con storia di ictus.

L'uso concomitante di un diuretico tiazidico con un ARB, dati gli effetti complementari dei due farmaci, è utile per ridurre la pressione sanguigna. Tuttavia non è chiaro se i diuretici abbiano effetti antiossidanti più potenti o determinino una riduzione più significativa della PP rispetto ad altri antipertensivi non-diuretici, quando somministrati in associazione ad ARB.

L'obiettivo dello studio era determinare se l'idroclorotiazide ha maggiori effetti antiossidanti e riduce più marcatamente la pressione arteriosa differenziale, senza causare effetti avversi, in pazienti con storia di ictus in trattamento con losartan.

Lo studio EMINENT (Effects of sodium Management on the PP and oxidative stress IN hypertensive patients with chronic stroke) è uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, che è stato condotto in quattro ospedali in Giappone. Lo studio ha arruolato pazienti di età compresa tra 20 e 75 anni, con storia di ictus > 3 mesi prima della registrazione, in trattamento con ARB o ACE-inibitori (ACE-I) per ipertensione essenziale. I criteri di esclusione

erano i seguenti: insufficienza cardiaca (classe NYHA  $\geq 2$ ); creatininemia  $> 2.0$  mg/dL; emoglobina glicata (HbA1c)  $> 8.0\%$ ; alanina aminotransferasi (ALT)  $>$  tre volte il limite superiore normale; patologie cardiovascolari, inclusi ictus e infarto miocardico diagnosticati nei tre mesi precedenti l'arruolamento; trattamento in atto con diuretici. Il disegno dello studio prevedeva due mesi di screening e sei mesi di trattamento. All'inizio del periodo di screening, l'ARB o l'ACE-I con cui il paziente era in trattamento è stato sostituito con 50 mg/die di losartan, e nei due mesi sono state ottenute almeno due misurazioni della pressione sanguigna. I pazienti la cui pressione rimaneva  $> 140/90$  mmHg dopo il periodo di screening sono stati randomizzati 1:1 ad assumere losartan 50 mg e idroclorotiazide 12.5 mg in combinazione o a dosi fisse (gruppo diuretico), o un antipertensivo che non fosse un diuretico, un ARB, o un ACE-I, in aggiunta al losartan (gruppo non-diuretico). Quando la pressione era  $> 140/90$  mmHg, tutti gli antipertensivi erano permessi eccetto i diuretici, gli ARB e gli ACE-I. Durante lo screening, all'inizio, e al termine del periodo di trattamento, sono stati valutati i sintomi riportati dai soggetti, la PP a riposo, la frequenza cardiaca, e i parametri ematochimici, inclusi i livelli di potassio, acido urico, lipidi, creatinina, glucosio, HbA1c, proteina C-reattiva ad alta sensibilità, e malondialdeide-lipoproteine a bassa densità (MDA-LDL\*).

Sono stati arruolati 64 pazienti. Di questi, 56 sono stati randomizzati a uno dei due bracci, ma uno è stato perso al follow-up, per cui l'analisi è stata condotta su 55 pazienti (gruppo diuretico  $n=28$ , gruppo non-diuretico  $n=27$ ). Tra i due gruppi, al basale, non c'erano differenze significative in età, sesso, incidenza di diabete mellito e dislipidemia, pressione arteriosa sistolica (PAS), diastolica (PAD), PP e frequenza cardiaca. Dopo la randomizzazione, i calcio antagonisti erano prescritti più frequentemente nel gruppo non-diuretico ( $n=25$ , 93%) vs diuretico ( $n=18$ , 64%;  $p=0.027$ ). I parametri ematochimici a 6 mesi non differivano significativamente da quelli osservati al basale, eccetto per i livelli di acido urico ed HbA1c nel gruppo diuretico, entrambi aumentati, sebbene non al di sopra del limite normale (acido urico:  $5.3 \pm 1.2$  mg/dL al basale vs  $6.0 \pm 1.0$  mg/dL a 6 mesi,  $p < 0.001$ ; HbA1c:  $5.4 \pm 0.8\%$  al basale vs  $5.6 \pm 0.7\%$  a 6 mesi,  $p=0.008$ ). Rispetto al basale, a 6 mesi si è osservata una riduzione significativa dei valori della PAS in entrambi i gruppi (gruppo diuretico: da  $147 \pm 8$  mmHg a  $133 \pm 12$  mmHg,  $p < 0.001$ ; gruppo non diuretico: da  $148 \pm 7$  mmHg a  $134 \pm 10$  mmHg,  $p < 0.001$ ), e di quelli della PAD nel gruppo diuretico (da  $80 \pm 9$  mmHg a  $75 \pm 10$  mmHg,  $p=0.015$ ). Le variazioni dei valori di PAS e PAD non differivano significativamente tra i due gruppi (rispettivamente,  $p=0.911$  e  $p=0.265$ ). In entrambi i gruppi si è verificata una riduzione significativa della PP a 6 mesi (gruppo diuretico: da  $67 \pm 12$  mmHg a  $58 \pm 12$ ,  $p < 0.001$ ; gruppo non-diuretico: da  $72 \pm 12$  a  $61 \pm 12$ ,  $p < 0.001$ ), senza differenze tra i due ( $p=0.452$ ). L'espressione del marker di stress ossidativo MDA-LDL, e i livelli di hs-PCR non erano differenti a 6 mesi rispetto al basale. Per escludere gli effetti dovuti al differente utilizzo di calcio antagonisti nei due gruppi, sono stati confrontati i valori di PP e MDA-LDL solo nei pazienti che hanno ricevuto i suddetti farmaci. La PP media nel gruppo diuretico era  $65 \pm 14$  mmHg al basale e  $58 \pm 14$  mmHg a sei mesi ( $p=0.161$ ), mentre quella nel gruppo non-diuretico era  $71 \pm 12$  mmHg al basale e  $60 \pm 11$  mmHg a sei mesi ( $p=0.002$ ), senza differenze significative tra i due ( $p=0.268$ ). Al contrario, i valori di MDA-LDL sono rimasti invariati dal basale a 6 mesi in entrambi i gruppi (gruppo diuretico:  $103 \pm 35$  U/L al basale e  $118 \pm 54$  U/L a 6 mesi,  $p=0.327$ ; gruppo non-diuretico: rispettivamente  $111 \pm 38$  U/L e  $107 \pm 38$  U/L,  $p=0.728$ ;  $p=0.143$  per gruppo diuretico vs non-diuretico).

Lo studio ha una serie di limitazioni: la scarsa numerosità campionaria, la mancata valutazione di altri fattori confondenti che possono alterare il grado di stress ossidativo, quali fumo e supplementazione vitaminica, e la misurazione di MDA-LDL come unico marker di stress ossidativo.

In questo studio, il trattamento con idroclorotiazide non ha mostrato benefici aggiuntivi rispetto agli antipertensivi non-diuretici in termini di effetti antiossidanti o riduzione della pressione arteriosa differenziale.

**Parole chiave:** idroclorotiazide, stress ossidativo, pressione arteriosa differenziale, RCT.

**Conflitti di interesse:** uno degli autori ha ricevuto onorari da varie Aziende Farmaceutiche. Le ricerche per questo studio sono state finanziate da Aziende Farmaceutiche.

**Riferimento Bibliografico**

Hiroshi Nakane, Masahiro Kamouchi, Jun Hata, Setsuro Ibayashi, Kenji Kusuda, Tsuyoshi Omae, Tetsuhiko Nagao, Tetsuro Ago, Takanari Kitazono for the EMINENT Study Investigators. Effects of Hydrochlorothiazide on Oxidative Stress and Pulse Pressure in Hypertensive Patients with Chronic Stroke: The EMINENT Study. *Intern Med.* 2015;54: 573-577.

**Note**

\*La MDA si forma come sottoprodotto di una serie di reazioni ossidative, è altamente reattiva, ed è coinvolta nelle modificazioni ossidative del colesterolo LDL.

**Confronto diretto tra la sicurezza di tocilizumab e gli inibitori del fattore di necrosi tumorale nei pazienti affetti da artrite reumatoide nella pratica clinica: risultati dello studio REAL**

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

Tocilizumab (TCZ), un anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce l'interleuchina-6, approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide (RA) in Giappone nel 2008. Nel 2013, le linee guida *European League Against Rheumatism* per la valutazione di RA hanno riportato TCZ, gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNFIs) e abatacept come agenti biologici di prima linea nel trattamento di RA. Tuttavia, i dati di efficacia e sicurezza di TCZ sono molto limitati se paragonati a quelli di altri agenti biologici.

Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare direttamente la sicurezza di TCZ e TNFIs nei pazienti giapponesi con RA nella pratica clinica, riportando l'*incidence rate* (IR) per ciascuna categoria di *serious adverse events* (SAEs) per TCZ, e *hazard ratio* (HR) per SAEs e per le infezioni gravi (SIs).

Lo studio *Japanese RA patients on biologics for long-term safety* (REAL) di coorte, prospettico, multicentrico è stato condotto per valutare la sicurezza a lungo termine dei farmaci biologici nei pazienti affetti da RA. Hanno partecipato allo studio REAL 16 ospedali universitari e 11 ospedali di riferimento per RA, situati in Giappone. I criteri di arruolamento del REAL includevano i pazienti con diagnosi di RA secondo l'*American College of Rheumatology criteria* (1987), il consenso informato, e una qualsiasi situazione di trattamento (inizio terapia, switching, introduzione di un nuovo farmaco su una terapia già in corso con farmaci biologici o non-biologico al momento dell'arruolamento). L'arruolamento nel database REAL era previsto da giugno 2005 a gennaio 2012. I dati registrati al basale per ciascun paziente includevano dati demografici, attività di malattia, invalidità fisica, comorbidità, trattamenti farmacologici e dati di laboratorio. I dati dei pazienti venivano inviati semestralmente al *REAL Data Center at the Department of Pharmacovigilance of Tokyo Medical and Dental University*. Per valutare la disabilità di ciascun paziente è stata adottata la classificazione di Steinbrocker. Da marzo 2012 sono stati registrati nello studio REAL, 1945 pazienti con RA. Dei 1236 pazienti che avevano iniziato la terapia con un biologico, 302 avevano iniziato la terapia con TCZ (gruppo TCZ). I pazienti che avevano utilizzato sia TCZ che TNFIs in periodi differenti, sono stati assegnati al gruppo TCZ. Sono stati esclusi dall'analisi 630 pazienti che avevano iniziato TNFIs prima del 2008, poiché TCZ ha ricevuto l'autorizzazione per l'immissione in commercio nel 2008. Sono stati identificati 304 pazienti che avevano iniziato esclusivamente TNFIs tra il 2008 e il 2011 (gruppo TNFI). Il primo TNFI di ciascun paziente nel gruppo TNFI era infliximab per 117 pazienti, etanercept per 80 e adalimumab per 107. Nessun paziente ha iniziato la terapia con abatacept, golimumab o certolizumab pegol nello studio REAL durante il periodo di osservazione. Per i pazienti nel gruppo TCZ, come data di inizio per il periodo di osservazione è stata considerata la data di prima somministrazione di TCZ mentre per i pazienti nel gruppo TNFI, l'inizio del periodo di osservazione viene considerato a partire dalla prima somministrazione di TNFI tra il 2008 e il 2011. L'osservazione terminava un anno dalla data di inizio, al momento del decesso del paziente, con il paziente perso al follow-up, al momento dell'arruolamento in altri studi clinici, o quando la terapia con il biologico di interesse veniva sospesa per un periodo superiore a 90 giorni.

Su un totale di 606 pazienti (302 TCZ vs 304 TNFI), 82 hanno sviluppato SAEs (48 nel gruppo TCZ e 34 nel gruppo TNFI). Al basale, i pazienti nel gruppo TCZ avevano una durata della malattia più lunga ( $p < 0,001$ ), un'attività di malattia più elevata ( $p = 0,019$ ) ed utilizzavano più frequentemente i farmaci corticosteroidi ( $p < 0,001$ ) rispetto ai pazienti del gruppo TNFI. La percentuale di pazienti trattati con metotrexato (MTX) al basale, era significativamente minore nel gruppo TCZ rispetto al gruppo TNFI (53% vs 85,5%;  $p < 0,001$ ). L'IR crudo [per 100 anni-paziente (PY)] di SIs, era significativamente più alto nel gruppo TCZ in confronto al gruppo TNFI [TCZ 10,68 vs TNFI 3,03; rapporto IR (3,53; 95% CI 1,52-8,18)], ma non per SAEs [IR crudo 21,36 vs 14,72; rapporto IR (1,45; 95% CI 0,94-2,25)]. Tuttavia dopo aggiustamento per le covariate, il trattamento con TCZ non è risultato essere significativamente maggiore per SAEs [hazard ratio (HR) 1,28; 95% CI 0,75-2,19;  $p = 0,370$ ] o SIs (HR 2,23; 95% CI 0,93-5,37;  $p = 0,074$ ).

La categoria di SAE riportata con maggior frequenza è risultata essere l'infezione; l'IR di infezione non polmonare era maggiore per il gruppo TCZ in confronto a TNFI (7,57/100PY vs 1,73/100PY). Nel gruppo TCZ, le infezioni non polmonari più comuni erano quelle cutanee e quelle relative all'osso e alle articolazioni.

La differenza tra l'IR non aggiustato e quello aggiustato per SIs, tra i due gruppi, potrebbe essere avere alcune spiegazioni. L'analisi multivariata dimostra che la differenza nelle caratteristiche cliniche dei pazienti tra i due gruppi, ha influenzato la differenza dell'IR per SIs. L'uso di corticosteroidi per via orale ( $\geq 5$  mg/die), rappresenta un fattore di rischio per SIs e i pazienti del gruppo TCZ utilizzavano con maggior frequenza i corticosteroidi. Inoltre, sebbene dall'analisi non sia emerso un dato significativo ( $p = 0,067$ ), i pazienti del gruppo TCZ presentavano maggiore comorbidità rispetto a quelli del gruppo TNFI. Pertanto i pazienti del gruppo TCZ, potevano essere maggiormente predisposti ad infezioni rispetto a quelli del gruppo TNFI.

Questo studio presenta alcuni limiti: 1) l'analisi potrebbe essere stata soggetta a 'selection bias'; 2) sebbene possa esserci il rischio di *information bias* come *recall bias* e *reporting bias*, i dati dei pazienti sono stati registrati tramite un modello analogo a quello usato per la segnalazione di evento avverso, questo dovrebbe limitare errori di *misclassification* o sottostima delle SAEs; 3) la differenza significativa di percentuale tra i due gruppi trattati con MTX (53% vs 85,5%) potrebbe aver influenzato i risultati dell'analisi; 4) non è stato eseguito il confronto sull'efficacia tra i due gruppi, per la mancanza di dati sull'attività di malattia in diversi pazienti.

I rischi aggiustati per SAEs e SIs tra il gruppo TCZ e quello TNFI non sono risultati significativamente differenti nella pratica clinica, nonostante sia stato osservato un IR non aggiustato significativamente maggiore per SIs nel gruppo TCZ, probabilmente attribuibile ad una maggiore suscettibilità alle infezioni nei pazienti arruolati in questo gruppo

**Parole chiave:** tocilizumab vs TNFI, sicurezza in RA, studio di coorte prospettico.

**Conflitto di interessi:** Numerosi autori dichiarano conflitto di interesse per prestazioni professionali prestate per conto di aziende farmaceutiche collegate al mercato dei farmaci biologici utilizzati per artrite reumatoide.

#### Riferimenti bibliografici

Sakai R. *Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry*. Arthritis Research and Therapy 2015; 17:74.

#### Eventi avversi gravi correlati alla medicina complementare ed alternativa in ambito pediatrico

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il *National Institute of Health* definisce la medicina complementare e alternativa (*Complementary and Alternative Medicine, CAM*) come un insieme di pratiche che non ricadono nell'alveo della medicina scientifica convenzionale. La medicina complementare si associa

spesso alla medicina tradizionale e un esempio di ciò è rappresentato dall'associazione di agopuntura con farmaci antinfiammatori. La medicina alternativa viene impiegata al posto della medicina convenzionale e ne è esempio l'utilizzo di farmaci omeopatici nel trattamento delle allergie. L'utilizzo della CAM è molto diffuso nella popolazione pediatrica (circa nel 40% dei bambini sani ed in più del 75% dei bambini con patologie croniche), in quanto si ritiene che essa sia più "naturale" e di conseguenza associata ad una minore incidenza di eventi avversi se comparata alla medicina convenzionale. Nonostante l'ampio utilizzo, circa l'80% dei genitori non informa il pediatra dell'uso di CAM in associazione alla medicina convenzionale. Attualmente sono pochissimi gli studi che evidenziano eventi avversi associati alla CAM ed è difficile distinguere i casi gravi da quelli non gravi.

Scopo dello studio di seguito presentato è stato quello di identificare gli eventi avversi gravi associati all'utilizzo di CAM nei pazienti pediatrici, mediante un monitoraggio attivo condotto in Canada, nell'ambito del Canadian Pediatric Surveillance Program (CPSP).

Sono stati, pertanto, coinvolti pediatri canadesi che hanno arruolato pazienti di età < 18 anni nell'ambito del Programma CPSP, iniziativa nata dalla collaborazione tra la Società Pediatrica Canadese e la *Public Health Agency of Canada*. Il CPSP è un programma di sorveglianza che raccoglie mensilmente dati di un campione rappresentativo a livello nazionale di 2500 pediatri, al fine di monitorare patologie o altre condizioni rare che si manifestano nei bambini. Il suddetto programma ha valutato con successo oltre 50 disturbi dell'infanzia negli ultimi 18 anni. Tuttavia, il periodo preso in considerazione nello studio è stato di soli due anni, dal 1 Gennaio 2009 al 31 Dicembre 2010.

Durante il periodo considerato, i pediatri del CPSP hanno ricevuto mensilmente un questionario relativo alla possibilità di comparsa di un evento avverso grave correlato all'uso di CAM in pazienti pediatrici e, solo in caso di risposta positiva, il CPSP ha inviato ai pediatri una scheda più lunga per la raccolta dati. Il processo di valutazione è stato finalizzato a stabilire se il caso segnalato fosse grave. Un evento avverso è stato definito grave, secondo la classificazione del *National Institutes of Health*, nel caso avesse determinato ricovero del paziente, disabilità permanente o decesso. E' stato valutato, peraltro, se l'evento avverso fosse indiretto, ossia se avesse determinato un ritardo nella diagnosi/trattamento e/o una predisposizione inappropriata per una grave condizione medica. Le schede complete raccolte dal CPSP sono state poi inviate al Coordinatore dello studio, che ha analizzato in maniera riassuntiva ogni caso clinico in base alle informazioni fornite dai pediatri.

Al fine di una valutazione indipendente e attendibile, il Coordinatore dello studio ha, inoltre, inviato l'analisi riassuntiva dei singoli casi e le schede raccolta dati lunghe a due giudici esterni. Gli strumenti per la valutazione di un singolo evento sono stati:

- l'algoritmo di Naranjo, considerato il "gold standard" per la valutazione del nesso di causalità tra l'assunzione di un farmaco e l'insorgenza di un evento;
- quando appropriato, la scala Horn per la valutazione delle interazioni tra farmaci;
- l'algoritmo WHO.

In seguito all'applicazione degli strumenti di valutazione menzionati, è stato assegnato un punteggio di causalità (improbabile, possibile, probabile o certa).

Durante i 2 anni di studio, i pediatri canadesi hanno evidenziato e segnalato 12 eventi avversi associati all'uso di CAM; degli eventi analizzati (N=9), 8 (67% del totale) sono risultati gravi; in particolare, gli eventi avversi segnalati hanno incluso: progressione della patologia di base, anafilassi, dolore e debolezza muscolare, perdita di peso, allucinazioni e delirio, morbo di Crohn, vomito, irritabilità e disidratazione, ipertensione e riduzione dei valori dell'ormone paratiroideo ed ipervitaminosi D, dolori muscolari e paralisi. Il restante caso, risultato non grave, ha interessato un paziente di 2 anni che ha probabilmente presentato una mancata efficacia in seguito all'assunzione di un CAM per il trattamento di una lesione cutanea infetta.

Dall'applicazione dell'algoritmo di Naranjo/scala Horn/algoritmo WHO, il nesso causale è risultato "probabile" in 6 casi e "possibile" nei restanti 2 casi.

In conclusione, tale studio ha identificato 8 casi gravi di eventi avversi correlati all'assunzione di un CAM; relativamente alla valutazione del nesso di causalità, 6 casi sono risultati probabili e 2 possibili.

Il presente studio è uno dei pochi ad aver valutato gli eventi avversi gravi correlati all'uso di CAM in ambito pediatrico, coinvolgendo circa 2500 pediatri e oltre 7 milioni di pazienti pediatrici. Un simile lavoro, condotto da Lim A e pubblicato nel 2011 su Arch Dis Child, aveva identificato gli eventi avversi gravi correlati al trattamento con CAM nella popolazione pediatrica.

Vi sono stati, tuttavia, una serie di bias (*potential response bias, non-response bias, recall bias e attrition bias*) che occorre tenere in considerazione. Dall'analisi dei risultati del presente studio, emerge, difatti, una sotto-segnalazione dei casi di eventi avverso correlati all'uso di CAM. Al fine di facilitare la segnalazione di eventi avversi da CAM e incoraggiare il paziente nell'informare il medico curante circa un eventuale trattamento in corso con CAM, è stato distribuito materiale informativo negli studi medici. La non conoscenza da parte del medico dell'eventuale terapia CAM a cui è sottoposto il paziente, soprattutto pediatrico, può compromettere la salute del paziente stesso.

**Parole chiave:** effetti avversi, pediatria, medicina alternativa

#### Riferimenti bibliografici

L. Zorzela, H, Boonb, S. Miorc, J. Yagere, A. Grossf, S. Vohraa *Serious adverse events associated with pediatric complementary and alternative medicine*. European Journal of Integrative Medicine Volume 6, Issue 4, August 2014, Pages 467-472.

---

---

## 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/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Prof. Andrea Tarozzi (Università di Bologna) Dott.ssa Francesca Groppa (Università di Padova) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)





### 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/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), 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

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.