



**Newsletter numero 262 del 15.09.2019**

---

**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

- Tofacitinib nel trattamento della colite ulcerosa da moderata a severa: review sistematica, network meta-analisi e valutazione economica
- Studi dalla reale pratica clinica relativi a farmaci biologici utilizzati nel trattamento dell'asma: differenze e similitudini con i trial registrativi
- Una rassegna sistematica e meta-analisi sull'associazione tra antipsicotici di seconda generazione ed eventi avversi somatici gravi
- Vaccinazione per l'influenza: efficacia, indicazioni e limiti nella popolazione pediatrica
- Uso della medicina complementare ed alternativa nei pazienti autistici in età pediatrica

**Tofacitinib nel trattamento della colite ulcerosa da moderata a severa: review sistematica, network meta-analisi e valutazione economica**

A cura della Dott.ssa Sara Ferraro e del Dott. Marco Tuccori

Secondo analisi condotte nel Regno Unito, le terapie che possono essere impiegate nel trattamento di pazienti con colite ulcerosa (da moderata a severa) che non rispondono adeguatamente ai farmaci convenzionali comprendono i quattro farmaci biologici adalimumab, golimumab e infliximab (inibitori del tumor necrosis factor -TNF-) e vedolizumab (anti-integrina), e una small molecule somministrabile per via orale, tofacitinib. Tuttavia, sono pochi gli studi di confronto "head-to-head" condotti su queste terapie.

Lo studio ha lo scopo di confrontare tofacitinib con i farmaci biologici sia in termini di efficacia e sicurezza clinica, sia attraverso un'analisi costi-efficacia.

Al fine di individuare dati ed evidenze da trial clinici randomizzati, è stata condotta una review sistematica della letteratura secondo le linee guida PRISMA. Risposta clinica, remissione clinica e il tasso di infezioni serie sono stati sintetizzati attraverso una network meta-analisi. I risultati sono stati esaminati per confrontare i valori di costi-efficacia di tofacitinib e degli altri biologici con le terapie convenzionali, utilizzando un modello di Markov, che includeva i costi della malattia e le conseguenze del trattamento, nella prospettiva del Servizio Sanitario Inglese, NHS (National Healthcare Service). Le analisi sono state condotte separatamente per pazienti esposti alla terapia con inibitori del TNF e pazienti naïve al trattamento.

La presente network meta-analisi ha incluso diciassette trial clinici randomizzati, e i risultati hanno dimostrato che non è stata individuata alcuna differenza statisticamente significativa fra le due popolazioni (naïve ed esposti) analizzate in relazione ai farmaci in studio. Nei pazienti naïve al trattamento con anti-TNF, tutte le terapie si sono mostrate più efficaci rispetto a placebo, mentre nella popolazione di pazienti esposti al trattamento con inibitori del TNF, solo tofacitinib è risultato essere significativamente più efficace rispetto a placebo come terapia di induzione, e solo tofacitinib e vedolizumab hanno mostrato risultati di efficacia significativamente maggiori in termini di terapia di mantenimento. Al contrario, non sono state individuate differenze significative nell'incidenza di infezioni gravi in associazione ai trattamenti.

Il modello dell'analisi costi-efficacia, nel contesto del Servizio Sanitario Inglese, ha mostrato indici incrementali del tasso costi-efficacia per tofacitinib vs terapie convenzionali pari a £21.338 e £22.816 per quality-adjusted life year (QALY, indice di sopravvivenza combinato con qualità di vita) nei pazienti naïve al trattamento con anti-TNF e negli esposti, rispettivamente. In confronto ai farmaci biologici, tofacitinib sembra essere la terapia migliore in termini di costo-efficacia. Rispetto a vedolizumab, tofacitinib è associato a un numero simile di QALYs, ma ad un costo inferiore.

I risultati dello studio mostrano che tofacitinib è una terapia efficace per il trattamento della colite ulcerosa (da moderata a grave) e sembra rappresentare un utilizzo economicamente vantaggioso delle risorse del Servizio Sanitario Inglese.

**Parole chiave:** tofacitinib, colite ulcerosa, efficacia clinica, costo-efficacia

**Conflitti d'interesse:** AD, LMS e EW sono impiegati di Symmetron Ltd, che ha ricevuto fondi da Pfizer UK per questo progetto. CLR ha ricevuto fondi per questo progetto da Symmetron Ltd. CL e NB sono impiegati di Pfizer UK.

**Riferimenti bibliografici:** Lohan C, Diamantopoulos A, LeReun C, et al. Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review, network meta-analysis and economic evaluation. *BMJ Open Gastro* 2019;6:e000302. doi:10.1136/bmjgast-2019-000302

**Studi dalla reale pratica clinica relativi a farmaci biologici utilizzati nel trattamento dell'asma: differenze e similitudini con i trial registrativi***A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

L'asma colpisce oltre 300 milioni di individui e si caratterizza per infiammazione cronica delle vie aeree con sintomi respiratori che includono dispnea, senso di costrizione toracica e tosse. Il trattamento si basa sull'uso cronico di farmaci antinfiammatori (corticosteroidi per inalazione - ICS) spesso combinato con broncodilatatori. Vista l'eterogeneità dei meccanismi immunologici alla base della patologia asmatica e del quadro clinico che caratterizza i pazienti asmatici gravi (circa il 5-10% dei pazienti), negli ultimi due decenni sono stati sviluppati nuovi farmaci biologici per il trattamento dell'asma grave. Il primo biologico introdotto sul mercato è stato omalizumab, anticorpo monoclonale anti-immunoglobulina E (IgE); successivamente sono stati autorizzati nuovi farmaci diretti contro l'interleuchina-5 (IL-5), l'IL-4 e l'IL-13. Per la maggior parte di tali farmaci i dati di efficacia e sicurezza si limitano ai risultati dei trial registrativi.

Al fine di confrontare il profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci biologici impiegati nel trattamento dell'asma grave, è stata condotta una revisione degli studi clinici condotti in un contesto di reale pratica clinica.

Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato derivato dal DNA ricombinante, che lega in maniera selettiva l'IgE umana. Normalmente, le IgE inducono il rilascio di istamina legandosi ai recettori presenti su mastociti e basofili. Omalizumab lega le IgE circolanti, impedendo il loro legame ai suddetti recettori e riducendo il rilascio di istamina e di altri mediatori della cascata allergica. Oltre 80 studi clinici hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di omalizumab come trattamento aggiuntivo per pazienti con asma persistente. Di questi, uno studio clinico randomizzato, di fase 2, condotto in doppio cieco, ha incluso 317 pazienti con asma moderata-grave non controllata e FEV1 medio del 71%. I pazienti, trattati con beclometasone dipropionato (BDP) per via inalatoria alla dose mediana di 800 µg/die e corticosteroidi orali alla dose di 10 mg/die, sono stati randomizzati a ricevere omalizumab 2,5 µg/kg o 5,8 µg/kg per via endovenosa ai giorni 0, 4, 7 e ogni 2 settimane o placebo. I risultati hanno mostrato una riduzione dei sintomi dell'asma pari al 47% e 49% nei pazienti trattati con dose bassa o alta di omalizumab vs. 24% nei pazienti nel braccio placebo, insieme a un miglioramento della qualità della vita. Il dosaggio di corticosteroidi per uso orale (OCS) è stato ridotto della metà nel 78% dei pazienti trattati con dosi elevate di omalizumab e nel 57% dei pazienti trattati con basso dosaggio, rispetto al 33% nel gruppo placebo, mentre il dosaggio di ICS è stato ridotto della metà nel 51% dei pazienti trattati con alte dosi e nel 49% dei pazienti trattati con basse dosi, rispetto al 38% dei pazienti nel gruppo placebo. I risultati di due studi randomizzati di fase 3, multicentrici, condotti in doppio cieco e controllati con placebo, hanno confermato i risultati della sperimentazione di fase II. Nel 2005 Humbert e coll. hanno condotto un ulteriore studio di fase III (studio INNOVATE) su 419 pazienti con asma grave. Dai risultati è emerso che il trattamento con omalizumab è stato associato ad una riduzione del tasso di esacerbazione grave del 50% e del tasso di visita al pronto soccorso del 44%. Un'analisi aggregata di sette studi clinici (incluso lo studio INNOVATE), per un totale di 4.308 pazienti, ha mostrato che i pazienti trattati con omalizumab hanno presentato una riduzione del 38,3% del tasso di esacerbazione e del 47% delle visite al pronto soccorso rispetto al placebo. In una revisione Cochrane di 25 studi clinici randomizzati, che hanno complessivamente coinvolto 6.382 pazienti, la somministrazione sottocutanea di omalizumab è stata associata ad una riduzione del tasso di esacerbazione e del tasso di ricovero ospedaliero. È stata, inoltre, riscontrata una riduzione del dosaggio di ICS (-118 mcg di BDP al giorno) nei pazienti trattati con il farmaco rispetto al gruppo placebo. Anche i risultati di uno studio condotto da Deschidre e coll. in 101 bambini con asma allergico grave hanno mostrato una riduzione del 72% del tasso di esacerbazione grave e del 88,5% del tasso di ospedalizzazione, unitamente a una riduzione della dose di mantenimento di ICS da una media di 703 µg a 488 µg di fluticasone al giorno e un aumento del FEV1 dall'88% al 92,1%. Simili risultati sono stati ottenuti da due studi italiani. Alhossan e coll. hanno condotto una meta-analisi di 25 studi condotti in un contesto di normale pratica clinica, al fine di valutare la risposta al trattamento, la funzionalità polmonare, la qualità della vita, l'uso di corticosteroidi, il controllo dei sintomi, le esacerbazioni e la frequenza dei ricoveri. I risultati hanno mostrato che la maggior parte dei pazienti trattati con

omalizumab ha ottenuto una risposta clinica buona o eccellente. Inoltre, un recente studio condotto in pazienti con asma allergica grave e trattati con omalizumab per 4 anni ha dimostrato che il farmaco è risultato particolarmente efficace in pazienti con elevati livelli sierici di eosinofili e di FENO, maggiore prevalenza di rinite e rinosinusite cronica con polipi nasali e maggiore necessità di trattamento con OCS. In conclusione, omalizumab ha dimostrato la sua efficacia in numerosi studi clinici condotti in un contesto di reale pratica clinica e, pertanto, può essere considerato un trattamento aggiuntivo efficace e sicuro in pazienti con asma allergica grave.

Il mepolizumab è stato il primo anticorpo monoclonale diretto contro IL-5 ad essere approvato per il trattamento dell'asma grave. Studi clinici randomizzati mostrano che mepolizumab è efficace nel ridurre le esacerbazioni, l'assunzione di OCS, nel migliorare la funzionalità polmonare e la qualità della vita. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio condotto in un contesto di normale pratica clinica, che ha confrontato le caratteristiche dei pazienti trattati con mepolizumab nella vita reale rispetto a coloro arruolati in studi clinici controllati e randomizzati, dimostrando che i primi erano più anziani, con una migliore funzionalità respiratoria, spesso corticosteroidi-dipendenti e controllati da una dose più elevata di prednisone. Inoltre, i pazienti trattati nella vita reale presentavano livelli sierici di eosinofili più elevati e maggiore prevalenza di rinosinusite cronica con polipi nasali. In un contesto di reale pratica clinica il mepolizumab, somministrato per almeno 6 mesi, ha ridotto la conta ematica di eosinofili, il tasso annuale di esacerbazione e la necessità di OCS, mostrando al contempo un buon profilo di tollerabilità (bassi tassi di abbandono, principalmente a causa di mancanza di efficacia e mai per eventi avversi gravi).

Il reslizumab, anticorpo monoclonale anti-IL5, somministrato per via endovenosa, è efficace nel ridurre il tasso di esacerbazione e la conta ematica di eosinofili, con miglioramento della funzionalità polmonare. Ad oggi un solo studio ha valutato l'efficacia del reslizumab in un contesto di vita reale, i cui risultati hanno mostrato che il farmaco è in grado di migliorare il controllo dell'asma e di ridurre la necessità di ricorrere alla terapia con OCS dal 72% al 52%.

Il benralizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 che lega la subunità  $\alpha$  del recettore IL-5 ed è in grado di determinare una riduzione della conta sierica di eosinofili e dei loro precursori attraverso un meccanismo basato sulla citotossicità cellulare mediata da anticorpi. Numerosi studi clinici hanno confermato l'efficacia del benralizumab nella riduzione delle esacerbazioni e nel migliorare la funzionalità polmonare, il controllo dell'asma e la qualità della vita, con un buon profilo di sicurezza. Al momento per benralizumab non si dispone di risultati di studi clinici condotti nella reale pratica clinica.

In ultimo, il dupilumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG4 che blocca IL-4 e IL-13, citochine coinvolte nell'induzione e nel mantenimento dell'infiammazione. Tre studi clinici randomizzati, condotti in doppio cieco e controllati con placebo, hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione sottocutanea di dupilumab nel trattamento dell'asma moderata-grave; il farmaco ha ridotto le esacerbazioni ed ha migliorato la funzionalità polmonare. I risultati di uno studio di fase III hanno confermato l'efficacia di dupilumab nel ridurre i tassi di esacerbazione e nel migliorare la funzionalità polmonare e il controllo dell'asma. Un'ulteriore studio di fase III, che ha arruolato pazienti di età  $\geq 12$  anni in terapia con OCS, ha dimostrato che dupilumab alla dose di 300 mg ogni 2 settimane (con una dose di carico di 600 mg) ha migliorato il controllo dell'asma associandosi ad una riduzione del tasso di esacerbazioni gravi e aumento del FEV1, nonché riduzione della dose di OCS. Per quel che concerne la sicurezza, tutti gli studi hanno dimostrato che l'incidenza complessiva di eventi avversi è risultata simile nei pazienti che hanno ricevuto dupilumab e placebo. Data la recente approvazione del farmaco, non si dispone di risultati di studi clinici condotti nella reale pratica clinica.

La medicina personalizzata rappresenta ormai una realtà consolidata nel trattamento dell'asma grave; negli ultimi anni è stato, infatti, possibile identificare nuovi bersagli immunologici e nuovi farmaci biologici, che hanno dimostrato la loro efficacia in termini di riduzione dei tassi di esacerbazione, miglioramento della funzionalità polmonare e della qualità della vita e riduzione della dose di corticosteroidi. Le evidenze dalla reale pratica clinica, disponibili per i farmaci anti-IgE e anti-IL5, hanno confermato il buon profilo di efficacia e sicurezza di tali farmaci.

Alla luce dei ben noti limiti della sperimentazione clinica premarketing (popolazione altamente selezionata e controllata, setting di cura omogeneo, durata eccessivamente limitata), è necessario raccogliere dati dalla reale pratica clinica al fine di approfondire le conoscenze circa il profilo di efficacia e tollerabilità dei nuovi farmaci biologici impiegati nel trattamento dell'asma grave, soprattutto per specifici gruppi di pazienti generalmente esclusi dagli studi clinici, come fumatori, bambini, adolescenti o anziani e pazienti con comorbidità.

**Riferimento bibliografico:** Heffler E, Paoletti G, Giorgis V, Puggioni F, Racca F, Del Giacco S, Bagnasco D, Caruso C, Brussino L, Rolla G, Canonica GW. Real-life studies of biologics used in asthma patients: key differences and similarities to trials. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Aug 12:1-8.

**Parole chiave:** asma, farmaci biologici, studi clinici, studi di real-life, medicina di precisione.

**Conflitti di interesse:** nessuno.

### Una rassegna sistematica e meta-analisi sull'associazione tra antipsicotici di seconda generazione ed eventi avversi somatici gravi

A cura del Dott. Domenico Motola

I farmaci antipsicotici possono causare gravi effetti collaterali acuti e contribuire quindi all'aumento della morbilità e mortalità in pazienti con gravi disturbi mentali. I dati provenienti da studi osservazionali negli utilizzatori di antipsicotici rispetto ai controlli non esposti evidenziano valori superiori incidenza di numerosi gravi ADR acute, come ad esempio tromboembolismo, chetoacidosi diabetica, aritmie cardiache, polmonite, lesioni epatiche, convulsioni, sindrome neurolettica maligna, leucocitopenia e agranulocitosi. I dati osservazionali potrebbero essere confusi da fattori come le differenze in gravità nella malattia, la presenza di comorbidità o altro.

Valutare se gli antipsicotici causano (direttamente o indirettamente) gravi effetti collaterali acuti di qualsiasi tipo aumentando quindi la morbilità e mortalità nei pazienti con disturbi mentali gravi sulla base di una rassegna dei principali studi clinici.

Revisione sistematica e meta-analisi con inclusione di studi randomizzati controllati (RCT) pubblicati fino al 2017 che confrontassero gli antipsicotici di seconda generazione vs placebo. Gli studi sono stati inclusi senza limitazioni in termini di popolazione (categoria diagnostica, età, sesso, etnia), regime di dosaggio, durata o anno di pubblicazione. Sono stati esclusi studi della durata di meno di 1 giorno e studi eseguiti in Cina continentale. Sono state contattate le aziende farmaceutiche, le autorità regolatorie dei farmaci e gli sperimentatori per ottenere dati aggiuntivi. L'end-point primario era il numero di pazienti con almeno un evento avverso somatico grave. Questo studio è stato registrato con il nome PROSPERO, numero CRD42016033930.

Sono stati identificati un totale di 597 RCT, riguardanti 108.664 partecipanti. Di questi, 314 (67.642 partecipanti) con dettagli sui singoli eventi avversi gravi disponibili costituivano il set di dati principale per la meta-analisi. L'88% di questi erano di 13 settimane di durata o di durata più breve (mediana 6 settimane). Si stima che almeno un evento avverso somatico grave abbia colpito un numero di pazienti compreso tra 698 (1,6%) e 862 (2,02%) dei 42.600 pazienti con esposti ad antipsicotici, e tra 343 (1,37%) e 419 (1,67%) dei 25.042 pazienti con placebo. Gli odds ratio (OR) erano 1,24 (IC 95% 1,08-1,42) e 1,24 (1,10-1,41) in base alla stima minima e massima, rispettivamente. Nelle analisi per sottogruppi predefinite, è emerso un rischio maggiore nei pazienti più anziani (> 65 anni; OR 1,56, IC 95% 1,22-1,98; 1,58, 1,25-1,99) rispetto agli adulti (18-65 anni; 1,09, 0,91-1,29; 1,10, 0,95-1,28); allo stesso modo in bambini o adolescenti (<18 anni) sebbene l'evidenza fosse più incerta (1,49, 0,81-2,75; 1,54, 0,85-2,77). Gli eventi avversi psichiatrici gravi (esito secondario) sono stati segnalati in un numero di pazienti esposti compreso tra 1038 (2,43%) e 1161 (2,72%) tra i 42.606 pazienti assegnati in modo casuale agli antipsicotici e tra 846 (3,39%) a 921 (3,69%) dei 24.992 pazienti esposti a placebo. Gli OR di erano 0,64 (95% CI 0,58-0,71) e 0,67 (95%

CI 0,61-0,73) in base sul numero minimo e massimo di pazienti, rispettivamente. Questi risultati indicano un aumentato rischio di eventi avversi psichiatrici gravi in pazienti esposti a placebo. L'analisi di sensibilità ha dato risultati simili.

In questa revisione sistematica e meta-analisi di 597 studi randomizzati controllati (108.664 partecipanti), sono emerse evidenze di un aumento rischio di eventi avversi somatici gravi nei pazienti trattati con farmaci antipsicotici rispetto ai pazienti trattato con placebo. Questo risultato è stato coerente in diversi analisi di sensibilità. Le analisi dei sottogruppi suggeriscono l'età come un potenziale modificatore dell'effetto del trattamento con il massimo rischio riscontrato negli studi nei pazienti più anziani, ma anche negli studi con bambini o adolescenti, sebbene per questi ultimi l'associazione fosse più debole. Un punto di forza dell'analisi è che lo studio era basato su studi randomizzati con una grande dimensione totale del campione (67.642 pazienti di 314 studi nella meta-analisi degli eventi avversi somatici gravi). I limiti principali riguardano la mancanza dei dettagli sugli eventi avversi gravi, la circostanza che gli studi fossero finanziati da case farmaceutiche con il rischio teorico di una sottostima degli eventi avversi gravi, la bassa aderenza dei pazienti ai farmaci in studio potrebbe aver diluito l'effetto differenziale, infine da evidenziare la breve durata della maggior parte degli studi analizzati (88%,  $\leq 3$  mesi). Nonostante questi limiti, la presente analisi dimostra che l'esposizione agli antipsicotici può indurre o aggravare eventi avversi somatici gravi, come già suggerito dagli studi osservazionali. I pazienti anziani, i bambini e gli adolescenti sembrano particolarmente vulnerabili. Per la pratica clinica, è stato osservato che la maggior parte degli eventi avversi non erano correlati al tipo di principio attivo. Il rischio di questi effetti collaterali non è trascurabile e ci sono possibili sottostime, tuttavia potrebbe essere accettabile per i benefici clinici dei farmaci antipsicotici nella riduzione dei sintomi.

In conclusione, gli antipsicotici causano gravi eventi avversi somatici a breve termine che si verificano indipendentemente dal tipo di farmaco. Pertanto, i medici devono essere consapevoli che gli antipsicotici sono potenzialmente tossici, in particolare nella popolazione anziana che presenta ulteriori fattori di rischio e possibilmente anche nei bambini e negli adolescenti.

**Parole chiave:** Antipsicotici, eventi avversi, rassegna sistematica, meta-analisi

**Conflitti d'interesse:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

#### **Riferimento bibliografico**

Johannes Schneider-Thoma, Orestis Efthimiou, Irene Bighelli, Carola Dörries, Maximilian Huhn, Marc Krause, Leonie Reichelt, Hannah Röder, Toshi A Furukawa, John M Davis, Stefan Leucht. Second-generation antipsychotic drugs and short-term somatic serious adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30223-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30223-8)

#### **Vaccinazione per l'influenza: efficacia, indicazioni e limiti nella popolazione pediatrica**

*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Il vaccino antinfluenzale è considerato il modo più efficace per prevenire l'influenza. Ciononostante, ogni anno la copertura vaccinale della popolazione pediatrica è inferiore rispetto a quella raccomandata.

Obiettivo di questa review è di presentare e discutere l'efficacia di campo, le indicazioni e i limiti del vaccino antinfluenzale.

Nonostante l'uso del vaccino antinfluenzale sia raccomandato dagli anni Sessanta, le prime linee guida che hanno consigliato l'utilizzo di questo vaccino in età pediatrica risalgono ai primi anni del nuovo secolo e hanno riguardato i bambini con patologie ad alto rischio. A tutt'oggi, il beneficio della vaccinazione dei bambini con malattie croniche è indubbio anche se non è stato



provato che la strategia vaccinale, basata esclusivamente sulla protezione diretta dei bambini ad alto rischio, sia efficace nel prevenire la morbilità dell'influenza, così come la mortalità.

Sia i bambini sani che quelli malati cronici (soprattutto di età inferiore ai 5 anni), sono i soggetti a più alto rischio per complicazioni correlate all'influenza quali co-infezioni batteriche, crisi convulsive, encefaliti/encefalopatie, pericardite e miocardite fulminante. L'estensione del programma vaccinale antinfluenzale a tutti i bambini ha come obiettivo quello di ridurre l'impatto dell'influenza sulla salute pubblica e di diminuire la trasmissione di questa malattia. La riduzione della trasmissione dell'influenza, a sua volta, diminuisce il numero di morti correlati all'influenza nella popolazione adulta e anziana. Per questi motivi, la pratica vaccinale antinfluenzale ha anche un ottimo rapporto costi/benefici.

Nel 2004, il comitato sull'utilizzo dei vaccini (Advisory Committee on Immunization Practices) Statunitense ha raccomandato l'uso del vaccino antinfluenzale nei bambini sani di età compresa tra i 6 e i 23 mesi e nel 2010 ha esteso la raccomandazione sull'uso del vaccino anche ai bambini sopra i 2 anni. Nel mondo, pochi stati (ad esempio Canada e Australia) raccomandano il vaccino antinfluenzale in tutti i bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 5 anni. In Europa nella stagione 2017-18, solo 6 su 30 stati hanno raccomandato il vaccino antinfluenzale a tutti i bambini e adolescenti sani. Molte ragioni spiegano il perché esistono diverse politiche vaccinali.

Innanzitutto, esiste il problema economico. In secondo luogo, il vaccino antinfluenzale richiede uno sforzo organizzativo ulteriore in un'età in cui già vengono effettuate le vaccinazioni previste da calendario vaccinale di ciascun paese. D'altra parte, gli autori ritengono che l'estensione della vaccinazione antinfluenzale a tutta la popolazione pediatrica conferisca ad un paese un grande beneficio in termini di uguaglianza sociale.

Un dibattito interessante è quello sull'efficacia di campo del vaccino antinfluenzale. Il fatto è che l'efficacia di campo del vaccino antinfluenzale nell'intera popolazione è diversa da stagione a stagione, in funzione dell'età dei soggetti vaccinati, del numero di vaccinazioni fatte precedentemente e del paese in cui viene effettuato lo studio. È possibile che incida anche il tipo di vaccino (inattivato o vivo attenuato - LAIV), come è stato preparato il vaccino, lo stato nutrizionale del soggetto e tanti altri parametri.

Premessa l'estrema variabilità di risposta, i dati relativamente all'efficacia di campo (EC) del vaccino in età pediatrica, al momento, sono i seguenti:

1) Nei bambini sopra i due anni, il vaccino trivalente inattivato mostra una EC superiore al LAIV (fino al 70% vs 30%) contro il ceppo A/H1N1pdm09 ma simile EC contro il ceppo A/H3N2 e B. Il vaccino quadrivalente inattivato basato su una sola subunità ha una EC compresa tra il 45% e il 65% contro ogni tipo di influenza. Secondo alcuni autori la EC è più alta per i bambini di 1-5 anni che per quelli di età superiore.

2) Gli studi sui bambini di età compresa tra i 6 e i 24 mesi sono pochi e contraddittori. Infatti, la EC del vaccino trivalente inattivato varia dal 18% all'85%. Studi di efficacia su bambini di 6-36 mesi hanno mostrato che il nuovo vaccino quadrivalente inattivato è attivo nel 51% dei casi contro qualsiasi virus di tipo A e B e nel 68% contro ceppi simili a quelli con cui è stato preparato il vaccino. I dati di EC non sono disponibili, ma ci si aspetta che la EC sia simile all'efficacia.

Uno dei limiti della politica vaccinale antinfluenzale è che non esistono raccomandazioni relative alla necessità o meno di effettuare il vaccino dell'influenza a bambini di età inferiore ai 6 mesi. Questi bambini hanno un più alto rischio di avere un'influenza grave e più alta frequenza di ospedalizzazione. Ovviamente il rischio è più grande se il bambino soffre di una patologia cronica. Tra l'altro il vaccino non è approvato per essere somministrato a bambini di età inferiore ai 6 mesi e, quindi, le prescrizioni possono essere fatte solo off-label anche nel caso di bambini con patologie croniche rilevanti. L'unico modo approvato per proteggere i bambini piccoli è somministrare il vaccino alla madre durante la gravidanza con un'efficacia del 50-60%. D'altra parte, non è chiaro quale sia il momento migliore per somministrare il vaccino alla madre. Inoltre, non sono stati effettuati studi di sicurezza nel lungo termine.

Un altro problema che ostacola la diffusione del vaccino antinfluenzale è la necessità, nel bambino naïve, di effettuare l'iniezione di 2 dosi di vaccino distanziate non più di 28 giorni. Studi dimostrano che la seconda dose non è sempre somministrata.

Nonostante il vaccino attenuato sia la prima scelta nell'età pediatrica, il vaccino antinfluenzale LAIV appare interessante perché favorisce la produzione di IgA protettive, promuove sia

l'immunità umorale che cellulare e può aumentare l'aderenza dal momento che viene somministrato sotto forma di spray nasale.

Per aumentare la percentuale di risposta al vaccino nell'anziano è stata sperimentata la somministrazione di una dose 4 volte superiore a quella presente nel vaccino standard. Questa dose è sicura e più immunogenica. Recenti studi hanno utilizzato questa formulazione anche nell'età pediatrica e risposte migliori si sono osservate nei bambini con leucemia o tumori solidi e nei bambini trapiantati. Non si è osservata una risposta migliore nei bambini con HIV. Il vaccino ha dimostrato un buon profilo di sicurezza in tutti i gruppi. Questo dosaggio non è stato testato né nei bambini di età inferiore ai 2 anni, né nei bambini immunocompromessi.

Un altro approccio per aumentare la risposta al vaccino è quello di usare l'adiuvante MF59R. Recentemente è stato testato il vaccino quadrivalente somministrato insieme a questo adiuvante su una coorte di bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 5 anni. Nei bambini di età compresa tra i 6 e i 24 mesi l'adiuvante ha aumentato la protezione rispetto al vaccino senza adiuvante. Inoltre, la protezione dal virus dell'influenza è presente anche solo dopo il primo inoculo effettuato in bambini naïve. Il profilo di sicurezza del vaccino con adiuvante è simile a quello del vaccino senza adiuvante. Studi ulteriori sono in corso.

Recentemente è stato approvato l'uso nei bambini del vaccino inattivato quadrivalente derivato da culture cellulare (e non da cultura su uova). Questo vaccino potrebbe rappresentare un avanzamento dal momento che evita gli adattamenti del virus alla cultura nell'uovo e riduce il tempo necessario per la preparazione del vaccino.

Nella popolazione pediatrica sana e con patologie croniche, la copertura vaccinale contro l'influenza è più bassa di quella raccomandata. Ragionevolmente, i fattori che contribuiscono a questo fenomeno sono numerosi e includono l'incertezza relativa alla popolazione che deve fare il vaccino e l'efficacia di campo del vaccino inferiore nei bambini rispetto agli adulti. Infine, non è ancora chiaro quali siano le risposte immunitarie indotte nel bambino dalla infezione influenzale. Chiarire questi punti aiuterà a disegnare strategie vaccinali accettate universalmente.

**Conflitti di interesse:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse.

**Parole chiave:** vaccino antinfluenzale, età pediatrica, efficacia

#### Riferimenti bibliografici

Mameli C et al. Influenza Vaccination: Effectiveness, Indications, and Limits in the Pediatric Population. *Frontiers in Pediatrics* 1 July 2019 | Volume 7 | Article 317 doi: 10.3389/fped.2019.00317

### Uso della medicina complementare ed alternativa nei pazienti autistici in età pediatrica

A cura della Prof.ssa Lara Testai

L'uso della medicina complementare ed alternativa è in crescita nei pazienti in età pediatrica, specialmente come coadiuvante per patologie croniche, incluso i disordini dello spettro autistico. E' riportato dai familiari dei pazienti il ricorso a supplementi multivitaminici o monocomponenti, sebbene non sia sempre chiaro il razionale del loro uso; pertanto gli autori di questo lavoro si prefiggono l'obiettivo di analizzare le ragioni del loro impiego ed il profilo di sicurezza ed efficacia, su una popolazione di 210 pazienti autistici inclusi nello studio.

Il 79,5% dei genitori dichiarano di ricorrere almeno ad un supplemento dietetico per il proprio figlio, di questi l'83% sono considerati sicuri, mentre il 3,8% è considerato non sicuro. Inoltre una quota minima, ma significativa (13,3%) di supplementi, non è classificabile in nessuna delle due categorie, per mancanza di evidence-based.

I 5 supplementi maggiormente impiegati sono risultati i multivitaminici (77,8%), la vitamina D (44,9%), gli omega 3 (42,5%), i probiotici (36,5%) ed il magnesio (28,1%). Anche altri supplementi, come acido lipoico, curcumina, N-acetil cisteina e melatonina, sono stati menzionati.



Le ragioni che spingono i genitori ad impiegare supplementi dietetici sono da ricondurre principalmente alla necessità di migliorare la dieta del bambino, stimolare le funzioni del sistema immunitario e/o aumentare la durata/qualità del sonno. Infine da un numero limitato di interviste emerge la necessità di migliorare il benessere intestinale.

Infatti è riportato in letteratura che i bambini sofferenti di autismo spesso hanno un deficit vitaminico e di calcio, come conseguenza della preferenza di selettivi alimenti o di un alterato assorbimento intestinale. A questo proposito, di recente la vitamina D è stata suggerita per il trattamento dell'autismo; infatti uno studio clinico suggerisce che l'uso per 3 mesi di vitamina D3 può avere effetti benefici. Tuttavia il dato appare ancora preliminare e dunque sono necessari studi su un numero più ampio di pazienti prima di trarre conclusioni.

In linea generale per tutti i supplementi è necessaria una ricerca più rigorosa e sistematica, visto che le evidenze si fondano su piccoli numeri di pazienti. Analoga considerazione può essere fatta per l'impiego di diete speciali, inclusa la dieta gluten-free e quella priva di lattosio; pochi studi sono disponibili e spesso inconcludenti ed ambigui.

Il motivo di un uso poco rigoroso dei supplementi dietetici può essere anche collegato al rapporto con i professionisti che seguono i pazienti. La quasi totalità dei genitori si dichiara insoddisfatta o solo parzialmente soddisfatta del pediatra/ medico di famiglia e il 72,4% dichiara di non avere un dietista/nutrizionista di riferimento. In verità oltre il 30% dei genitori riferisce scarsa comunicazione con il professionista sanitario, non ritenendo opportuno riferire il ricorso alla medicina complementare ed alternativa, per mancanza di tempo o scarsa fiducia nel professionista stesso; questa scarsa comunicazione innalza il rischio di potenziali interazioni con farmaci e/o alimenti.

In conclusione, gli autori del lavoro concludono che a causa delle poche evidenze scientifiche ad oggi disponibili, sono necessari in futuro ulteriori studi per individuare le migliori strategie supplementari per trattare i pazienti affetti da disturbi dello spettro autistico.

**Parole chiave:** disturbi dello spettro autistico, paziente pediatrico, supplementi dietetici.

**Bibliografia:**

Dietary and supplement-based complementary and alternative medicine use in pediatric autism spectrum disorder. Trudeau M. S., Madden R. F., Parnell J. A., Gibbard W. B., Shearer J. *Nutrients*, 2019, 11:1783.

---

---

## 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 Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF****Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

---

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

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

---

**DISCLAIMER – Leggere attentamente**

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

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

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

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

---

---