



ISF

www.informazioneisfarmaci.it

Anno 35, n.1, 2011

In questo numero

Editoriale

1

**InFormAzione per tempi di tsunami.
Appunti di lettura per il 2011**

Gianni Tognoni

La Bussola

3

**Certolizumab pegol, Doripenem,
Nepafenac, Ossicodone+Naloxone**

Mauro Miselli

Rassegne

12

**La malattia pneumococcica tra vecchi
e nuovi vaccini**

Rosario Cavallo

Area Farmacia

Melatonina nei bambini

La Redazione

Allergie crociate tra pollini e alimenti

Gianluigi Rossi

Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Reggio Emilia



**FARMACIE
COMUNALI
RIUNITE**

Informazioni sui Farmaci



Informazioni sui Farmaci *non contiene, né prevede, inserzioni pubblicitarie.*
Aderisce all'ISDB

Direttore
ALBANO DEL FAVERO
Direttore CeRPEA, Perugia

Comitato di Redazione

CORRADO BARBUI
Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Psichiatria, Università di Verona

ELENA DALRIO
Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

ELISABETTA DE BASTIANI
Servizio Farmaceutico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento

ERMANNO GABBI
Unità Operativa di Malattie Infettive, Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

EMILIO MAESTRI
Endocrinologo, Azienda USL di Reggio Emilia

NICOLA MAGRINI
CEVEAS, Azienda USL di Modena

MAURO MISELLI
Consulente F.C.R. Reggio Emilia

NICOLA MONTANARO
Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Bologna

ALESSANDRO NAVAIO
Direttore UTIC, Ospedale Civile, Guastalla

ITALO PORTIOLI
Consulente Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

PIETRO RAGNI
Direzione Sanitaria, Azienda USL di Reggio Emilia

GIANNI TOGNONI
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano

DANIELA ZANFI
Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

Direzione, Redazione, Amministrazione
Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Tel. 0522/543450-1-2 - Fax 0522/550146
www.informazionisuifarmaci.it

Direttore responsabile
GIAN FRANCO NASI

Registrazione presso il Tribunale di Reggio Emilia del 30/1/1978



InFormAzione¹ per tempi di tsunami². Appunti di lettura per il 2011

Le referenze bibliografiche associate direttamente ai due termini (un po' particolari: per il modo materiale di scrittura, il primo; per la stranezza di una sua presenza in *IsF*, il secondo) attorno a cui si è pensato di aggregare le riflessioni di questo editoriale vorrebbero togliere subito l'idea di trovarsi di fronte ad una (banale) trovata per dare originalità ad un titolo.

Le referenze^{1,2} sono infatti molto tecniche e precise, e coincidono con un invito ad una loro lettura molto attenta, in quanto:

- sono tra le pubblicazioni più importanti degli ultimi mesi;
- sono molto pertinenti agli interessi di chi lavora, oggi, in sanità;
- introducono, ognuna in modo specifico, e, insieme, con una provocatoria complementarietà, ad una serie di altre "letture consigliate", che riprendono, confermano, sviluppano tematiche che sembrano proprio "raccomandabili", per un nuovo anno.

1 - InFormAzione¹ è il titolo del rapporto dell'OISG (Osservatorio Italiano sulla Salute Globale): *"dedicato all'informazione ed alla formazione, le basi essenziali per un agire consapevole che miri a ridurre le diseguaglianze"*: così "recita" la sua presentazione, cui si rimanda, non essendo qui ragionevole proporre anche solo una breve sintesi. Interessa invece – e molto – la ri-definizione (anche attraverso la sottolineatura grafica delle tre componenti della parola) dell'obiettivo di tutto il mondo dell'informazione sui farmaci: l'informazione è definita attraverso il suo obiettivo, che non è più solo un "oggetto" (farmaci; o sanità; o tecnologie; o legislazioni), ma un progetto: "ridurre le diseguaglianze". Se a questo apparente "corto-circuito"

di ragionamento corrisponde un certo senso di spaesamento, o di fastidio ("ri-ecco le esortazioni e le buone intenzioni generiche..."), può essere un bene: mette infatti nelle condizioni giuste per ricordare un'altra definizione (che dovrebbe essere di riferimento assoluto per chi ha interesse ad usare i farmaci in modo ragionevole), che è quella data per i farmaci essenziali: *tutti, e solo, quelli che aggiungono quantità e qualità alla vita della maggioranza di coloro che ne hanno bisogno*.

2 - Tocca al *New England Journal of Medicine*, in un articolo che dice quasi tutto con la cifra di anniversario e l'interrogativo posti nel titolo³, puntualizzare che questi corto-circuiti di somiglianze-rimandi a realtà verbalmente non coincidenti — salute-diseguaglianze; farmaci-salute — sono di fatto il problema principale di oggi. Oggi, come allora, continua, approfondita, una dissociazione di ruoli e di "civiltà":

- tra quello che dovrebbe essere (e non lo è) un "normale" (=professionale) comportamento di responsabilità-informazione-aggiornamento-presenza in carico complessiva dei problemi (e non principalmente delle diagnosi-preoccupazioni) da parte della medicina,
- e le politiche della società, che continuano a far finta di poter legiferare su settori staccati (farmaci; conflitti di interesse; efficienza economica; sistemi sanitari pubblici, o privati; ecc.), quando di fatto i problemi non sono (ovviamente!) separabili.

3 - La letteratura che constata, documenta, approfondisce, esemplifica in modo diversificato i

modi e le implicazioni di questa dissociazione è abbondante, e, per i luoghi in cui è pubblicata, "autorevole". Le referenze che vengono qui proposte sono puramente esemplificative: le ultime incontrate, prima di andare in stampa³⁻¹¹. Sembrano tra loro staccate, come la diseguaglianza dalla salute, ma non lo sono. E rimandano tutte, in modo reciprocamente complementare, alla domanda implicita nel titolo della prima citazione¹: c'è qualche azione possibile da fare, al di là dell'in-formarsi?

4 - E' forse tempo di ritornare alla seconda delle due citazioni "asociate" ai termini del titolo². Il testo cui si rimanda è importante per varie ragioni: *chi lo scrive* (due responsabili, entrambi indiani, una è una delle pochissime donne leader nel settore, di due dei dipartimenti più prestigiosi di salute pubblica, dai clinical trial alla genetica, non solo del Canada ma a livello mondiale); *il contesto di riferimento* (una serie di articoli, ed un editoriale, nello stesso numero di *Lancet*)¹²⁻¹⁵, che è uno dei tentativi più complessivi (e più dissociati? la risposta la può dare ognuna/o, solo se legge, magari accontentandosi degli abstract delle overview) per fare il punto sul "dove siamo" nel rischio cardiovascolare; *le proposte di lettura e di prospettiva* che vengono fatte (anche qui l'invito a leggere è inevitabile); e finalmente il *titolo*: che è molto suggestivo: e perciò ambiguo? Dice la importanza-gravità del problema, che viene fatto coincidere (ancor di più dopo lo tsunami-con-componente-nucleare) con il simbolo stesso della drammaticità? ne dice la imprevedibilità? O la possibile de-drammatizza-

zione? La caratteristica di destino, prodotto dalla "natura", più o meno "provocata" dagli umani, o ...?

Che InFormAzione è necessaria-possibile se le malattie cardiovascolari nel mondo sono uno tsunami? Ma è vero? E chi lo decide? Per rispondere con tsunami di trattamenti di farmaci, o con la vecchia regola di un "camminare attento, come quello dei minatori che nelle miniere sanno che la luce è necessaria, ma che i gas possono esplodere"¹⁶?

5 - Il cardiovascolare è il paradigma — oltre che una delle componenti più intensive, croniche, assistenzialmente gravose — della sanità. Ma anche della disuguaglianza. Quella sociale, tra nord e sud del mondo, tra Nord e Sud d'Italia (per esempio anche per l'obesità ed il diabete)¹⁷. E quella "dell'aggressività" con la quale si vogliono affrontare diagnosi, o malattie, trattamenti: toccando, o ignorando, o riconoscendone la in-modificabilità, gli "stili di vita" (che appartengono alla disuguaglianza-cultura? o alle ricette ± prescrittibili o rimborsabili)? L'atteggiamento rispetto a queste domande, lo si sa, è più

importante delle risposte, che continuano ad essere date, perfettamente tra loro contraddittorie¹⁸⁻²²: che azione per una in-formazione che obbliga al dubbio, alla gestione dell'incertezza, a ...?

Per concludere

Per chi non fosse ancora annoiato, o confuso, o irritato, dai tanti inviti ad "andare a vedere-leggere", non accontentandosi di riassunti pronti-all'uso, due ultime proposte. Nella linea "dolce" (che non significa rassegnata: tutt'altro) dell'ascolto: come di chi è cosciente, inevitabilmente, che nella sanità e nella società, si vive un tempo che è come nell'imperdibile ultimo film di Clint Eastwood, *HereAfter* "dopo-e-ancora-qui", rispetto agli tsunami dei cambiamenti di paradigma di priorità e valori.

La prima è la lettura di un editoriale di un "saggio" della medicina, già editore storico del giornale cui ritorna con un contributo "divagante ma non troppo", per rimanere in tono con il titolo "musicale"²³: è un buon modello di InFormAzione.

La seconda è una lettura, nello stesso senso, in stile diverso, del bisogno di cambio culturale imposto dal vivere in tempi di tsunami. E'

una lettera dei protagonisti di uno dei più grandi progetti di InFormAzione che siano mai stati realizzati, qui "da noi", a Barbiana: ricordano, come antichi allievi di quella scuola, la regola d'oro per tutti coloro che vogliono essere cittadini in un mondo, che, dentro e fuori la sanità, si vorrebbe ricondurre alla ripetitività delle leggi, o alla rassegnazione alle emergenze-tsunami, "proibendo" l'intelligenza:

"In quanto alla loro vita di giovani sovrani domani, non posso dire ai miei ragazzi che l'unico modo d'amare la legge è d'obbedirla. Posso solo dir loro che essi dovranno tenere in tale onore le leggi degli uomini da osservarle quando sono giuste (cioè quando sono la forza del debole). Quando invece vedranno che non sono giuste (cioè quando avallano il sopruso del forte) essi dovranno battersi perché siano cambiate".

Nota Personale:

Questa nota "parte", mentre arriva la notizia dell'assassinio di Vittorio Arrigoni. Contro gli tsunami — falsi nelle informazioni che le "giustificano", e tragici nelle loro conseguenze — delle guerre e degli antiterrorismi, aveva riproposto all'infinito l'unica inform-azione della pace e della possibilità di restare umani.

Bibliografia

1. Salute globale. Informazione per cambiare. 4° Rapporto dell'Osservatorio Italiano sulla Salute globale. Pisa: Edizioni ETS, 2011.
2. Anand SS, Yusuf S. Stemming the global tsunami of cardiovascular disease. *Lancet* 2011; 377:529-32.
3. Avorn J. Teaching clinicians about drugs--50 years later, whose job is it? *N Engl J Med* 2011 364:1185-7.
4. Faden RR, Chalkidou K. Determining the value of drugs - the evolving British experience. *N Engl J Med* 2011; 364:1289-91.
5. Pflumm M. Drugs development is cheaper than widely claimed, experts say. *Nat Med* 2011; 17:395.
6. The dangers of the fast track. *Nat Med* 2011; 17:389.
7. Haywood TT, Kosel KC. The ACO model - a three-year financial loss? *N Engl J Med* 2011; 364:e27.
8. Roland M, Rosen R. English NHS embarks on controversial and risky market-style reforms in health care. *N Engl J Med* 2011; 364:1360-6.
9. Iriart C, Franco T, Merhy EE. The creation of the health consumer: challenges on health sector regulation after managed care era. *Global Health* 2011; 7: 2.
10. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d1199.
11. Almashat S, Preston C, Waterman T, Wolfe S. Public Citizen's Health Research Group. Rapidly increasing criminal and civil monetary penalties against the pharmaceutical industry: 1991 to 2010. <http://www.citizen.org/hrg1924>
12. An epidemic of risk factors for cardiovascular disease. *Lancet* 2011; 377:527.
13. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377:557-67.

14. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet* 2011; 377:568-77.
15. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Singh GM, Lin JK, Stevens GA, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Cholesterol). National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. *Lancet* 2011; 377:578-86.
16. Silverman WA. IN: Human experimentation: a guide step into the unknown. Oxford: Oxford University Press, 1985.
17. Lauro R, Nicolucci A. Facts and figures about the diabetes in Italy. IN: Public Health & Health Policy "an informed health policy on chronic diseases" 2011; 27-41
18. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity prevalence in the United States - up, down, or sideways? *N Engl J Med* 2011; 364:987-9.
19. Ingelfinger JR. Preemptive olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:970-1.
20. Dehghan A, Dupuis J, Barbalic M, Bis JC, Eiriksdottir G, Lu C, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in >80.000 subjects identifies multiple loci for C-reactive protein levels. *Circulation* 2011; 123:731-8.
21. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907-17.
22. Yancy CW. Is ideal cardiovascular health attainable? *Circulation* 2011; 123:835-7.
23. Davidoff F. Music Lessons: What Musicians Can Teach Doctors (and Other Health Professionals). *Ann Intern Med* 2011;154:426-9.

Certolizumab pegol

<p>Cimzia</p> <p>2 siringhe preriempite contenenti 200 mg di certolizumab in 1 ml + 2 salviettine imbevute di alcool</p> <p style="text-align: right;">UCB Pharma</p> <p style="text-align: right;">€ 920,55 (prezzo ex factory)</p> <p>Da conservare in frigorifero (2°C-8°C)</p> <p>Classe H. Farmaco ospedaliero. Disponibile in farmacia a carico del cittadino</p>	<p>Indicazioni registrate: <i>In combinazione con metotrexato (MTX) per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD), incluso il metotrexato, sia risultata inadeguata. In monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando un trattamento continuativo con MTX sia inappropriato.</i></p> <p>Dosaggio: <i>400 mg (2 iniezioni da 200 mg ciascuna in un giorno) alle settimane 0, 2 e 4, seguita da una dose di mantenimento di 200 mg ogni 2 settimane. I dati clinici indicano che la risposta clinica viene raggiunta entro 12 settimane di trattamento.</i></p>
--	---

Proprietà farmacologiche

Certolizumab pegol è un frammento Fab di un anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di necrosi tumorale (TNF alfa) coniugato con polietilenglicole (PEG). È stato registrato nell'ottobre del 2009 tramite procedura centralizzata europea nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR) sia in associazione al metotrexato (MTX) che in monoterapia in caso di intolleranza al MTX¹. In due precedenti occasioni (nel novembre del 2007 e nel marzo del 2008), l'EMA aveva espresso parere negativo alla richiesta di immissione in commercio per il trattamento del morbo di Crohn grave, giudicando i benefici del certolizumab non superiori ai suoi rischi². La FDA statunitense ha invece approvato il farmaco per questa indicazione.

Il TNF-alfa è una citochina pro-infiammatoria. Gli anticorpi e i frammenti anticorpali che legano il TNF alfa bloccano la cascata infiammatoria. Certolizumab è uno dei due bracci della Y della molecola dell'anticorpo chiamato Fab (Fragment antigen binding) che contiene un sito di combinazione con l'antigene. A differenza di infliximab e adalimumab che sono anticorpi completi, non contiene il frammen-

to cristallizzabile (Fc) e quindi non induce una citotossicità mediata dal complemento o mediata dalle cellule T anticorpo-dipendente, né induce apoptosi in linfociti e granulociti o granulazione dei neutrofili. Gli effetti di queste differenze nel meccanismo d'azione di questi farmaci non sono state stabilite. Somministrato per via sottocutanea, il certolizumab si lega sia al TNF solubile che a quello di membrana. La pegilazione, riducendo la clearance renale e la proteolisi, ne rallenta l'eliminazione; l'emivita plasmatica è di circa 14 giorni³. Il farmaco contiene composti proteici e viene prevedibilmente degradato a peptidi e aminoacidi ed eliminato per via renale. Non vi sono dati sufficienti per fornire raccomandazioni di dosaggio nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave³.

Efficacia clinica

Terapia in associazione a MTX

L'efficacia e la sicurezza di certolizumab sono state valutate in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, verso placebo, in pazienti di età ≥ 18 anni con AR attiva diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR): RA-I (RAPID 1)⁴ e RA-

II (RAPID 2)⁵.

I pazienti presentavano almeno 9 articolazioni tumefatte e dolenti e una malattia attiva da almeno 6 mesi, con valori di VES ≥ 30 mm/h o CRP >15 mg/l. In entrambi gli studi, i pazienti erano in trattamento con metotrexato (MTX) orale da almeno 6 mesi ad una dose stabile ≥ 10 mg/settimana da almeno 2 mesi. I pazienti (982 nel primo studio e 619 nel secondo), di età media di 52 anni, sono stati randomizzati a certolizumab per via sottocutanea 400 mg alle settimane 0, 2 e 4, seguiti da 200 mg o 400 mg ogni 2 settimane o a placebo. La durata del trattamento è stata rispettivamente di 52 e 24 settimane. Il protocollo prevedeva che i pazienti con risposta insufficiente (miglioramento <ACR20) alla 16^a settimana si ritirassero dallo studio. Il tasso di sospensioni per inefficacia è stato del 21% e 17% con certolizumab 200 mg e 400 mg vs 63% con placebo nello studio RAPID-1 e del 21%, 21% vs 81% nello studio RAPID-2.

La misura di esito principale dei due studi consisteva nella risposta ACR20, definita come riduzione minima del 20% delle articolazioni tumefatte o dolenti, associata ad un miglioramento analogo di 3 su 5 criteri addizionali: valutazione globale da parte del medi-

co, valutazione globale da parte del paziente, intensità del dolore, capacità funzionale (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) e indici di fase acuta (CRP e VES) alla settimana 24. Nei due studi, l'analisi dei dati effettuata col criterio dell'"intention to treat" ha evidenziato differenze significative con placebo nelle risposte ACR20 a partire dalla 1^a e 2^a settimana sino al termine degli studi. Certolizumab si è dimostrato superiore al placebo anche nelle risposte ACR50 e ACR70.

Un altro end point principale dello studio RAPID-1 consisteva nel danno strutturale articolare valutato radiograficamente ed espresso come variazioni del punteggio totale Sharp modificato (mTSS) che quantifica l'estensione delle erosioni ossee e il restringimento dello spazio articolare: più alto è il punteggio maggiore è il danno articolare⁴. Alla settimana 52, i pazienti trattati con certolizumab hanno mostrato una progressione radiografica significativamente più bassa rispetto ai pazienti che ricevevano placebo con una variazione del mTSS rispetto al basale di 0,4 e 0,2 unità (certolizumab 200 mg e 400 mg) vs 2,8 unità (placebo). Rispetto al placebo, certolizumab ha migliorato in misura significativa anche i singoli parametri addizionali ACR, dal numero delle articolazioni dolenti, alla VES, alla valutazione soggettiva dello stato di salute. Un numero significativamente più alto di pazienti del gruppo certolizumab ha inoltre riportato un miglioramento della capacità funzionale sulla base del questionario HAQ-DI. Il trattamento con certolizumab si è associato anche ad un aumento della produttività lavorativa, sia intra- che extra-domiciliare e delle attività sociali⁶.

Monoterapia

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, 220 pazienti con AR che non avevano ottenuto una risposta clinica soddisfacente con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), sono stati trattati con certolizumab pegol 400 mg o con placebo per via sottocutanea ogni 4 settimane⁷. L'end point primario a 24 settimane (risposta

Tabella. Risultati degli studi

Studio	ACR20	ACR50	ACR70
RAPID-1 (52 settimane) Placebo + MTX (n=199) CZP 200 mg + MTX (n=393) CZP 400 mg + MTX (n=390)	13,6 58,8 p<0,001 60,8 p<0,001	7,6 38,0 p<0,001 39,9 p<0,001	3,5 21,2 p<0,001 23,2 p<0,001
RAPID-2 (24 settimane) Placebo + MTX (n=127) CZP + MTX (n=246) CZP + MTX (n=246)	8,7 57,3 p<0,001 57,6 p<0,001	3,1 32,5 p<0,001 33,1 p<0,001	0,8 15,9 p<0,01 10,6 p<0,01
FAST4WARD (24 settimane) Placebo (n=109) CZP 400 mg (n=111)	9,3 45,5 p<0,001	3,7 22,7 p<0,001	0 5,5 p<0,05

ACR20) è risultato significativamente maggiore con certolizumab che con placebo (45,5 vs 9,3). Differenze statisticamente significative sono state osservate anche nell'ACR50 e ACR70 nonché nelle altre misure di esito secondarie.

Effetti indesiderati

Negli studi, il tasso di sospensioni di certolizumab per comparsa di reazioni avverse è stato del 5%³. Le infezioni hanno rappresentato gli effetti indesiderati più frequenti. L'incidenza di nuove infezioni è stata 0,91 per paziente/anno nel gruppo certolizumab e 0,72 per paziente/anno nel gruppo placebo. Le infezioni sono consistite principalmente in infezioni delle vie aeree superiori e inferiori, del tratto urinario e infezioni da herpes. Nei pazienti trattati con certolizumab sono risultati più numerosi anche i casi gravi (0,06 per paziente/anno) rispetto al gruppo placebo (0,02 per paziente/anno)³. Le infezioni gravi comprendevano sepsi (inclusa insufficienza multi-organo e shock settico), tubercolosi e infezioni opportunistiche (es. istoplasmosi, pneumocistosi, nocardiosi, candidiasi ed herpes zoster disseminato). Alcuni di questi eventi sono stati mortali.

Cefalea, ipertensione e lombalgia hanno interessato ciascuna una percentuale di pazienti compresa tra l'1% e il 10%. Stessa incidenza tra l'1% e il 10% hanno avuto le reazioni avverse a carico del sistema ematologico (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia).

Le patologie cardiache come cardiomiopatie (incluso lo scompenso), ischemie coronariche, aritmie (inclusa la fibrillazione atriale), palpitazioni hanno interessato in totale meno di 1 paziente su 100³. Negli studi, esclusi i tumori della cute non-melanoma, sono state osservate 30 neoplasie maligne, compresi 3 casi di linfoma. L'incidenza complessiva stimata di neoplasie maligne è di 725/100.000 persone/anno rispetto ad una incidenza media nella popolazione generale di 595/100.000.

La percentuale di pazienti con anticorpi verso certolizumab è stata del 7,7%. Un modello farmacodinamico basato sui dati degli studi clinici di fase III prevede che circa il 15% dei pazienti sviluppi anticorpi in 6 mesi al regime posologico raccomandato³. Questo numero diminuisce con l'aumento della dose concomitante di metotrexato.

L'1,5% dei pazienti ha manifestato dolore nella sede di iniezione, ma nessuno ha sospeso il trattamento per questo problema.

Controindicazioni

Certolizumab è controindicato in caso di insufficienza cardiaca moderata o grave (classe NYHA III e IV).

Avvertenze

L'RCP del farmaco raccomanda cautela nell'utilizzare certolizumab nei pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe NYHA I/II)³.

Costo

Inibitori TNF-alfa	Schema di trattamento	Costo annuo di mantenimento in €
Certolizumab pegol	200 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane	11.047
Adalimumab (<i>Humira</i>)	40 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane	11.183
Etanercept (<i>Enbrel</i>)	50 mg per via sottocutanea ogni settimana	11.491
Infliximab (<i>Remicade</i>)	3mg/kg per via endovenosa ogni 8 settimane (calcolo su paziente di 70kg)	5.595 (per difetto) 8.388 (per eccesso)

Certolizumab è un frammento di anticorpo diretto contro il TNF alfa. Negli studi, sia associato al metotrexato che in monoterapia, si è dimostrato più efficace del placebo nel controllare la sintomatologia e le limitazioni funzionali, migliorare la prognosi radiologica e la qualità di vita nei pazienti con artrite reumatoide. Non sono ad oggi disponibili studi comparativi con gli altri anti-TNF alfa – etanercept, infliximab e adalimumab - che consentano di definire la superiorità e la tollerabilità relativa dell'uno rispetto all'altro. In assenza di criteri forti per decidere con quale farmaco iniziare il primo trattamento, elementi clinici di cui tener conto nella scelta nel singolo paziente possono essere il rischio di riattivazione di tubercolosi (etanercept è il più sicuro), l'associazione con una malattia infiammatoria intestinale o con manifestazioni sistemiche e/o oculari (solo infliximab e adalimumab hanno la doppia indicazione e prove di efficacia in presenza di tali complicanze), la compliance, la comodità di somministrazione e la preferenza del paziente (infliximab è l'unico che richiede l'infusione endovenosa in regime di day hospital)⁸.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR). Certolizumab pegol (Cimzia). Procedure No. EMEA/H/001037/2009. www.emea.europa.eu/.
2. Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorisation for CIMZIA. Doc. Ref. EMEA/CHMP/145497/2008. www.emea.europa.eu/.
3. Cimzia. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
4. Keystone E et al. Certolizumab pegol + methotrexate is significantly more effective than placebo + methotrexate in active rheumatoid arthritis. Findings of 52-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3319-29.
5. Smolen JS et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus metho-

trexate in active rheumatoid arthritis: The RAPID e Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:797-804.

6. Kavanaugh A et al. Effect of certolizumab pegol with methotrexate on home and work place productivity and social activity in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2009; 61:1592-600.

7. Fleischmann R et al. Efficacy and safety o certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAS4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:805-11.

8. Trattamento dell'artrite reumatoide nell'adulto. Linee guida terapeutiche n.2, marzo 2010. Regione Emilia Romagna.

Doripenem

Doribax

Janssen-Cilag

10 flaconcini contenenti 500 mg di doripenem (come base anidra) in polvere per infusione endovenosa € 157,94 (prezzo ex factory)

Classe H. Monitoraggio intensivo. Esclusivo impiego ospedaliero.

Indicazioni registrate: Trattamento delle seguenti infezioni in pazienti adulti:

- Polmonite nosocomiale (compresa la polmonite indotta da ventilazione).
- Infezioni complicate intra-addominali.
- Infezioni complicate delle vie urinarie.

Dosaggio: 500 mg ogni 8 ore con tempi di infusione di 1 ora. Un tempo di infusione di 4 ore può essere più adatto per infezioni con patogeni meno sensibili (polmonite nosocomiale)

Proprietà farmacologiche

Doripenem è un nuovo antibiotico carbapenemico sintetico per uso endovenoso registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento della polmonite nosocomiale e delle infezioni complicate intra-addominali o urinarie¹.

Doripenem esercita la sua azione battericida tramite l'inibizione delle proteine leganti la penicillina che si traduce in un blocco della sintesi della parete cellulare batterica. Come imipenem e meropenem, è attivo contro un ampio spettro di batteri patogeni Gram-positivi e Gram-negativi e anaerobi. *In vitro* mostra maggiore attività nei confronti dello *Pseudomonas aeruginosa* rispetto a imipenem e meropenem² ed è attivo contro alcuni ceppi isolati di *Pseudomonas* resistenti ad altri carbapenemi^{3,4}. Microrganismi intrinsecamente resistenti al doripenem e agli altri carbapenemi sono lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e l'*Enterococcus faecium*.

L'infusione endovenosa nell'arco di 1 ora di 500 mg di doripenem produce un picco plasmatico di 23 mcg/ml; il picco plasmatico con la stessa dose somministrata in 4 ore è di 8 mg/ml. Doripenem viene metabolizzato dalle deidropeptidasi in un metabolita microbiologicamente inattivo ed eliminato per via renale, per il 70% in forma immodificata⁵. L'emivita plasmatica media è di circa 1 ora. Nei soggetti affetti da insufficienza renale lieve (CrCl 51-79 ml/min), non è necessario un aggiustamento del dosaggio. Nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato (CrCl 31-50 ml/min) l'AUC aumenta di 2,8 volte e richiede un dimezzamento della dose, con la stessa frequenza di somministrazione; nei pazienti con insufficienza renale grave (CrCl ≤ 30 ml/min) l'AUC aumenta di oltre 5 volte e la dose deve essere di 250 mg ogni 12 ore⁵. Una seduta emodialitica elimina quasi il 50% di una dose di doripenem⁵.

Efficacia clinica

Polmonite nosocomiale

Due studi controllati, randomizzati, in aperto, di "non inferiorità", hanno

valutato l'efficacia di doripenem nel trattamento della polmonite nosocomiale^{6,7}.

Nel primo studio, 448 pazienti con sintomi e segni di polmonite ospedaliera sono stati trattati con doripenem (500 mg ogni 8 ore per infusione di 1 ora) o con piperacillina/tazobactam (4,5 g ogni 6 ore per infusione di 30 minuti). Dopo 72 ore, i pazienti eleggibili sono passati ad una terapia orale con levofloxacina (750 mg in monosomministrazione giornaliera) per la durata di 7-14 giorni⁶. Doripenem si è dimostrato "non inferiore" a piperacillina/tazobactam nel tasso di guarigione clinica sia nei 253 pazienti valutabili microbiologicamente (81,3% vs 79,8%) che nei pazienti randomizzati, trattati con almeno una dose di farmaco (cMITT clinical modified intention to treat, 69,5% vs 64,1%). Un maggior numero di pazienti con infezioni da Gram-negativi ha risposto sia a doripenem che a piperacillina/tazobactam, ma la differenza non è risultata statisticamente significativa.

Il secondo studio ha confrontato doripenem (500 mg ogni 8 ore con tempo di infusione di 4 ore) con imipenem (500 mg ogni 6 ore o 1 g ogni 8 ore con tempo di infusione di 30 e 60 minuti) in 531 pazienti⁷. Dopo 7-14 giorni di trattamento, le percentuali di guarigione clinica nei 248 pazienti valutabili microbiologicamente e nei pazienti cMITT (misure di esito principale) sono state simili, 68,3% e 59% con doripenem e 64,2% e 57,8% con imipenem. Nei pazienti con infezione documentata da *P. aeruginosa*, i tassi di eradicazione microbiologica sono risultati più alti con doripenem (13/20) rispetto a imipenem (5/14).

Nei due studi, il 50% dei pazienti presentava una polmonite indotta da ventilazione meccanica e un punteggio medio APACHE II (indicatore della gravità della malattia) >15; un terzo dei pazienti ha ricevuto in concomitanza amikacina (il 76% per più di 3 giorni) per la sospetta presenza di *P. aeruginosa*.

Infezioni intra-addominali complicate

I dati disponibili provengono da due studi randomizzati di "non inferiorità", in doppio cieco, dal

disegno identico, realizzati su un totale di 962 pazienti con infezioni intra-addominali complicate, in particolare peritonite secondaria ad appendicite (51%), perforazione del colon (20%), colecistite complicata e ascessi parenchimali^{1,8}. I pazienti, in condizioni cliniche non gravi (solo il 10% presentava un punteggio APACHE II >10), sono stati randomizzati a doripenem (500 mg ogni 8 ore per infusione di 1 ora) o a meropenem (1 g ogni 8 ore in bolo di 3-5 minuti). Dopo almeno 9 somministrazioni, i pazienti potevano essere trattati con amoxicillina + acido clavulanico per via orale (875/125 mg per 2/die). Nei due gruppi la durata mediana della terapia endovenosa è stata di 6 giorni e quella del ciclo antibiotico totale (endovenoso + orale) di 11 giorni. Le percentuali di guarigione clinica nei 634 pazienti valutabili microbiologicamente e nei pazienti cMITT a distanza di 21-60 giorni dall'ultima dose di farmaco sono state 85% e 76% nel gruppo doripenem vs 84% e 77% nel gruppo meropenem. Nelle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*, si sono registrati più esiti favorevoli nei pazienti del gruppo doripenem (18/19) rispetto a quelli del gruppo meropenem (15/19), ma la differenza non era significativa⁸.

Infezioni complicate delle vie urinarie

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su 753 pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite, doripenem (500 mg e.v. ogni 8 ore) si è dimostrato "non inferiore" a levofloxacina (250 mg e.v. in monosomministrazione quotidiana)⁹. Dopo 3 giorni di terapia endovenosa, i pazienti sono passati a levofloxacina orale per completare un ciclo antibiotico di 10 giorni. A distanza di 5-11 giorni dall'ultima somministrazione, il tasso di eradicazione microbiologica (end point primario) nei 545 pazienti valutabili è stato 82,1% con doripenem e 83,4% con levofloxacina.

Un secondo studio non comparativo, ad un solo braccio (n=423), aveva l'obiettivo di confermare la risposta al doripenem osservata nello studio precedente^{1,10}.

Effetti indesiderati

Relativamente al problema sicurezza, va premesso che dagli studi sono stati esclusi i pazienti immunocompromessi o con neutropenia grave e che soltanto la metà dei pazienti con polmonite nosocomiale era in condizioni gravi (punteggio APACHE II >15).

Considerati globalmente, gli eventi avversi più frequenti del doripenem sono stati cefalea (10%), diarrea (9%, compresi alcuni casi di colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile*) e nausea (8%)¹. Eventi avversi comuni (1%-10%) sono stati candidosi orale e vaginale nonché prurito e rash cutanei comprendenti dermatite allergica e bollosa, eritema, eruzioni maculo-papulari.

Nel trattamento della polmonite ospedaliera, l'incidenza e la tipologia degli effetti indesiderati è stata simile a quella dei farmaci di confronto: 16,1% e 17,2% nel gruppo doripenem vs 17,6% nel gruppo piperacillina/tazobactam vs 17,5% nel gruppo imipenem^{6,7}.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate nei pazienti con infezioni complicate intra-addominali (dove solo il 10% della popolazione aveva un punteggio APACHE II >10) sono state diarrea (11% in entrambi i gruppi), nausea (12% nel gruppo doripenem e 9,4% nel gruppo meropenem), flebiti (rispettivamente 7,5% e

5,5%) e cefalea (4,4% e 5,1%)^{1,8}.

Tra gli effetti indesiderati classificati come gravi vi sono stati 20 casi di insufficienza renale, 15 nei pazienti trattati con doripenem, 4 nei pazienti trattati con imipenem e 1 in quelli trattati con piperacillina/tazobactam¹.

Doripenem possiede una bassa affinità di legame con l'acido gamma-aminobutirrico e sperimentalmente ha mostrato una minore potenzialità convulsivante rispetto agli altri carbapenemi¹¹; negli studi non sono tuttavia emerse differenze nella incidenza (molto bassa) di attacchi epilettici rispetto agli altri carbapenemi, in particolare meropenem¹.

Interazioni

Come gli altri carbapenemi, doripenem può ridurre le concentrazioni plasmatiche dell'acido valproico cau-

sando una perdita del controllo delle convulsioni nei pazienti epilettici⁵.

Gravidanza

I dati clinici relativi alla esposizione in gravidanza sono molto limitati e gli studi su animali insufficienti per evidenziare possibili effetti teratogeni: doripenem non deve essere usato in gravidanza⁵.

Controindicazioni

Analogamente agli altri carbapenemi, doripenem non deve essere impiegato nei pazienti che hanno manifestato reazioni di ipersensibilità grave (reazione anafilattica) nei confronti della penicillina o di altri antibatterici beta-lattamici⁵.

Costo

Farmaco	Dosaggio e.v.	Costo in € per 7-14 gg di trattamento
Doripenem	500 mg 3 volte al giorno	332-663
Imipenem/cilastatina (es. <i>Tienam</i>)	500 mg 2 volte al giorno	137-273
Meropenem (<i>Merrem</i>)	1 g 3 volte al giorno	408-815
Piperacillina/tazobactam (es. <i>Tazocin</i>)	4,5 g 3 volte al giorno	259-517
Levofloxacina (es. <i>Levoxacin</i>)	250-500 mg una volta al giorno	174-348

Doripenem è un nuovo antibiotico carbapenemico che va ad aggiungersi agli altri già presenti in commercio. I pochi dati disponibili non consentono di stabilire se la sua maggiore attività in vitro nei confronti dello *Pseudomonas aeruginosa* rispetto a imipenem e meropenem assuma rilevanza clinica in specifiche condizioni. Sulla base degli studi registrativi, tutti di "non inferiorità", non è possibile prefigurare indicazioni diverse da quelle degli altri carbapenemi. Doripenem va somministrato per via endovenosa nell'arco di 1 ora, mentre meropenem può essere infuso in bolo di 5 minuti (un vantaggio nei pazienti in restrizione idrica) o in 15-30 minuti.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report for Doribax. Procedure No. EMEA/H/C/000891. 01/08/2008. www.emea.europa.eu.
2. Sahn D. In vitro activity of doripenem. *Clin Infect Dis* 2009; 49:S11-S16.
3. Jones RN et al. Activity of doripenem (S-4661) against drug-resistant pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3136-40.
4. Mushtaq S et al. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3086-92.
5. Doribax. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
6. Réa-Neto A et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2113-26.
7. Chastre J et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of meropenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, ran-

domized study. *Crit Care Med* 2008; 36:1089-96.

8. Lucasti C et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther* 2008; 30:868-83.

9. Naber KG et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. *Antimicrob Agts Chemother* 2009; 53:3782-92.

10. Redman R et al. Safety and efficacy of intravenous doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis. *J Chemother* 2011; 22:384-91.

11. Horiuchi M et al. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics. *Toxicology* 2006; 222:114-24.

Nepafenac

<p>Nevanac <i>Alcon Laboratories</i></p> <p>Collirio 5 ml contenente 5 mg di nepafenac in sospensione (0,1%) (conservante: benzalconio cloruro) € 14,50</p> <p>Classe C del PTN. Monitoraggio intensivo</p>	<p>Indicazioni registrate: Prevenzione e trattamento del dolore e dell'infiammazione postoperatori associati alla chirurgia della cataratta.</p> <p>Dosaggio: Una goccia 3 volte al giorno, partendo dal giorno precedente l'intervento, continuando nel giorno dell'intervento e per le prime 2 settimane del periodo postoperatorio.</p>
--	--

Proprietà farmacologiche

Nepafenac è un antinfiammatorio non steroideo (FANS) in sospensione allo 0,1% registrato tramite procedura centralizzata europea nella prevenzione e nel trattamento del dolore e dell'infiammazione postoperatori associati alla chirurgia della cataratta¹.

Nepafenac è un pro-farmaco; applicato per via oftalmica, penetra nella cornea e viene convertito dalle *idrossilasi* del tessuto oculare (principalmente nella retina/coroide) in amfenac, il responsabile dell'azione inibitoria sulla ciclo-ossigenasi, l'enzima necessario per la produzione delle prostaglandine². Una singola goccia di nepafenac inibisce la sintesi di prostaglandine per 4-6 ore². I dati riguardanti la biodisponibilità oculare relativa e la potenza inibitoria verso la prostaglandina E2 (PG2) nei confronti del ketorolac in soluzione oftalmica 0,4% sono contraddittori^{3,4}.

Dopo somministrazione di una goccia del collirio in entrambi gli occhi 3 volte al giorno, le concentrazioni plasmatiche di nepafenac e del principale metabolita amfenac sono al limite della determinazione quantitativa².

Efficacia clinica

Verso placebo

Due studi randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo (vei-

colo), hanno valutato l'efficacia di nepafenac sospensione oftalmica allo 0,1% in pazienti sottoposti alla chirurgia della cataratta^{5,6}.

Nel primo studio, 212 adulti sono stati assegnati a 4 gruppi di trattamento: nepafenac una somministrazione/die, nepafenac due somministrazioni/die, nepafenac tre somministrazioni/die e placebo, partendo dal giorno prima dell'intervento per 2 settimane di seguito⁵. Dopo 14 giorni, la triplice somministrazione giornaliera si è rivelata la frequenza ottimale in termini di rapidità d'azione e di riduzione dell'infiammazione oculare.

Nel secondo studio (n=476), nepafenac e placebo sono stati instillati 3 volte al giorno iniziando dal giorno precedente l'intervento e continuando sino a 2 settimane del periodo post-operatorio⁶. Al 14° giorno, la percentuale di pazienti senza arrossamento oculare (misura di esito principale) è stata significativamente più alta nel gruppo nepafenac (62,6% vs 17,2% con placebo). Per tutta la durata dello studio, un maggior numero di pazienti trattati con nepafenac è risultato libero da dolore rispetto a quelli trattati col placebo (83-91% vs 42-46%).

Verso altri FANS

In uno studio in doppio cieco, 60 pazienti candidati a cheratectomia fotorefrattiva con laser (indicazione non registrata) sono stati randomizzati a nepafenac sospensione allo 0,03% o allo 0,1%, diclofenac soluzione allo 0,1%, somministrati 1 ora prima dell'intervento (2 gocce)

ed entro l'ora successiva (2 gocce), 4 e 8 ore dopo la prima dose postoperatoria (una goccia)⁷. Il 2° giorno, i pazienti trattati con nepafenac 0,1% hanno avuto meno dolore serale (punteggio medio 1,9 vs 3,1) e meno fotofobia mattutina (punteggio medio 1,2 vs 1,8) rispetto a quelli trattati con diclofenac, ma senza alcuna differenza nel ricorso a paracetamolo come antidolorifico.

In uno studio randomizzato condotto su 227 pazienti sottoposti a chirurgia della cataratta, nepafenac 0,1% si è dimostrato "non inferiore" a ketorolac 0,5% (somministrati il giorno precedente l'intervento e per i 14 giorni seguenti) nell'efficacia antinfiammatoria e analgesica, risultando "leggermente più gradevole all'instillazione"^{1,8}.

Nessuna differenza tra nepafenac 0,1% e ketorolac 0,4% è emersa in un altro studio randomizzato, in doppio cieco (n=183) per quanto riguarda gli esiti visivi e l'infiammazione della camera anteriore, anche se ketorolac è stato superiore in termini di controllo del dolore postoperatorio e grado di soddisfazione del paziente⁹.

Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più frequenti di nepafenac 0,1% collirio sono prurito oculare, dolore e sensazione di corpo estraneo nell'occhio^{1,2}. Come per altri FANS topici, vi è il rischio, raro ma importante, di gravi reazio-

ni di ipersensibilità, danno corneale, ritardo del processo di guarigione e sanguinamento^{1,2}.

Nello studio di confronto con ketorolac 0,5%, a fronte di una analoga incidenza di effetti indesiderati (circa 5%), nepafenac è risultato più frequentemente associato a formazione di croste sul bordo palpebrale (2,6%), mentre nei pazienti trattati con ketorolac è risultata prevalente l'iperemia congiuntivale (2,7%)⁸.

Avvertenze

Trattandosi di una sospensione, il

collirio di nepafenac deve essere agitato bene prima dell'uso².

Costo

Collirio	Dosaggio	Costo (€) per ciclo di trattamento (15 gg)
Nepafenac 0,5%	3 gocce/die	14,5
Ketorolac 0,5% 5 ml (<i>Acular</i>)	3 gocce/die	9,0
Diclofenac 0,1% 5ml (es. <i>Voltaren Ofta</i>)	3 gocce/die	6,9

Nepafenac è un FANS in collirio indicato nella prevenzione e nel trattamento dell'infiammazione e del dolore associati alla chirurgia della cataratta. Non presenta vantaggi in termini di efficacia e di tollerabilità nei confronti degli altri FANS per uso oftalmico e ha un costo doppio rispetto a quello del diclofenac che per di più è disponibile in preparazione monodose. Come sospensione (a differenza di diclofenac e ketorolac che sono soluzioni) richiede la collaborazione del paziente che deve agitare bene il flacone prima di ogni somministrazione.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report for Nevanac. Procedure No. EMEA/H/C/000818. 14/01/2008. www.emea.europa.eu.
2. *Nevanac*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Bucci FA et al. Prostaglandin E2 inhibition and aqueous concentration of ketorolac 0,4% (*acular LS*) and nepafenac 0,1% (*nevata*) in patients undergoing phacoemulsification. *Am J Ophthalmol* 2007; **144**:146-7.
4. Walters T et al. In vivo pharmacokinetics and in vivo pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J Cataract Surg* 2008; **33**:1539-45.
5. Maxwell WA et al. Nepafenac dosing frequency for ocular pain and inflammation associated with cataract surgery. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; **24**:593-9.
6. Lane SS et al. Nepafenac ophthalmic suspension 0,1% for the prevention and treatment of ocular inflammation associated with cataract surgery. *J Cataract Surg* 2007; **33**:53-58.
7. Colin J and Paquette B. Comparison of analgesic efficacy and safety of nepafenac ophthalmic suspension compared with diclofenac ophthalmic solution for ocular pain and photophobia after excimer laser surgery: a phase II, randomized, double-masked trial. *Clin Ther* 2006; **28**:527-36.
8. Nardi M et al. Analgesic and anti-inflammatory effectiveness of nepafenac 0,1% for cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 2007; **1**:527-33.
9. Duong HV et al. Ketorolac tromethamine LS 0,4% versus nepafenac 0,1% in patients having cataract surgery. Prospective randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2007; **33**:1925-9.

Ossicodone + Naloxone

Targin	Multipharma Pharmaceuticals	Indicazioni registrate: <i>Trattamento del dolore severo che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici.</i>
28 compresse 5 mg + 2,5 mg R.P.	€ 17,52	Dosaggio: <i>La dose iniziale abituale per un paziente mai trattato con oppioidi è di 10 mg/5mg di ossicodone/naloxone ad intervalli di 12 ore. I pazienti già in trattamento con oppioidi possono iniziare con dosi più alte in base alla precedente esperienza. In caso di inizio di terapia con oppioidi o di aggiustamento della dose è indicato Targin da 5mg/2,5 mg. La dose massima giornaliera è di 80mg/20mg.</i>
28 compresse 10 mg + 5 mg R.P.	€ 25,17	
28 compresse 20 mg + 10 mg R.P.	€ 43,79	
Classe A. Tab II D legge 49/2006		

Proprietà farmacologiche

Targin è una associazione di ossicodone e naloxone a dosaggio variabile, registrata nel trattamento del dolore grave tramite procedura di mutuo riconoscimento.

L'ossicodone è un oppioide semi-sintetico agonista puro dei recettori mu e kappa del cervello, del midollo spinale e degli organi periferici. Rappresenta una alternativa alla morfina orale di pari efficacia e tollerabilità nel trattamento del dolore grave. La stitichezza è uno dei più frequenti effetti indesiderati degli oppioidi per il quale non si instaura tolleranza; è legato all'attivazione dei recettori mu intestinali che si traduce in una riduzione della motilità e della peristalsi gastrointestinale, in una diminuzione delle secrezioni e in un aumento dell'assorbimento di liquidi. Naloxone è un antagonista di tutti i tipi di recettori per gli oppioidi. Somministrato per via orale, subisce un metabolismo di primo passaggio epatico che ne riduce la biodisponibilità a meno del 3%, rendendo improbabili effetti clinici a livello sistemico¹. Il suo compito è quello di "contrastare la stipsi indotta dall'ossicodone, bloccandone l'azione a livello dei recettori per gli oppioidi del tratto gastrointestinale"¹. Nei pazienti con ridotta funzionalità epatica e renale, l'assorbimento sistemico di naloxone aumenta in modo consistente¹ e questo può rappresentare un problema in una popolazione

anziana.

Dopo somministrazione orale, ossicodone ha un buon assorbimento. Raggiunge concentrazioni plasmatiche di picco dopo circa 3 ore e ha una durata d'azione di circa 12 ore. Viene metabolizzato a livello epatico dal citocromo P450 a norossicodone e ossimorfone e a vari glucuronidi coniugati inattivi che vengono eliminati con le urine. Il profilo farmacocinetico dell'ossicodone presente nell'associazione è equivalente a quello dell'ossicodone somministrato separatamente in compresse a rilascio prolungato².

Efficacia clinica

Tre studi hanno valutato l'efficacia analgesica dell'associazione ossicodone/naloxone in pazienti con dolore non-oncologico cronico da moderato a grave³⁻⁵.

Il primo studio aveva l'obiettivo di dimostrare la superiorità dell'associazione sul placebo e l'assenza di interferenze del naloxone sull'attività analgesica dell'ossicodone: ha coinvolto 463 pazienti con lombalgia cronica, in trattamento stabile da almeno 2 settimane con oppioidi (a dosi equivalenti a 10-40 mg/die di ossicodone)³. Dopo una prima fase di screening e una successiva di *run in* che prevedevano la riduzione graduale dell'oppioide e la sua sostituzione con ossicodone a cessione immediata (dose target di 20 mg o 40

mg al giorno), i pazienti sono stati randomizzati a ossicodone/naloxone 10 mg/5 mg o 20 mg/10 mg ogni 12 ore (n=154), a ossicodone a rilascio prolungato 10 mg o 20 mg ogni 12 ore (n=151) o a placebo (n=158) in una fase in doppio cieco della durata di 12 settimane. La misura di esito principale era rappresentata dal tempo tra l'assunzione della prima dose di farmaco e la comparsa di eventi dolorosi ricorrenti definiti come inadeguato controllo del dolore ("dolore persistente per 24 ore" di intensità ≥ 5 nella scala da 0 a 10 e ricorso ad analgesici di salvataggio per almeno 2 volte al giorno) per 2 giorni di seguito. Il periodo libero da dolore è risultato significativamente più alto nei gruppi in trattamento attivo rispetto al placebo, senza alcuna differenza tra l'associazione ossicodone/naloxone e il solo ossicodone (a conferma della loro equivalenza analgesica).

Il secondo studio ha coinvolto 322 pazienti adulti con dolore cronico non oncologico e con stipsi (definita come meno di 3 evacuazioni intestinali spontanee durante gli ultimi 7 giorni) indotta dall'assunzione regolare di oppioidi (dosi equivalenti a 20-50 mg/die di ossicodone)⁴. Dopo una prima fase di *run in* durante la quale sono passati a ossicodone a rilascio prolungato, i pazienti sono stati randomizzati all'associazione ossicodone/naloxone o al solo ossicodone a rilascio prolungato per 12 settimane. L'end point principale era rappresentato dal punteggio medio

“Anno nuovo... inserto nuovo”

“Area Farmacia” è il nome che abbiamo scelto per queste pagine destinate ad ospitare articoli di preminente interesse per il farmacista. Il titolo della rubrica non è certo originale ma è stato scelto per conferirle immediata riconoscibilità. Originali nel senso dell'attualità cercheranno invece di essere tutti i contributi che verranno ospitati di volta in volta.

In un tempo di grandi cambiamenti nel mondo della farmacia, e con cittadini sempre più esigenti e consumatori informati, il farmacista che lavora in farmacia deve rimanere un interlocutore sanitario importante. Per questo è essenziale che mantenga il più possibile aggiornate le sue conoscenze anche in un mercato che si amplia sempre di più oltre i confini dei farmaci.

La collocazione di questo inserto nelle 4 pagine centrali di ogni numero del Bollettino consente di staccarle e di farne una pubblicazione a se stante, eventualmente da raccogliere a parte.

Melatonina nei bambini

L'ormai confermata irreperibilità della specialità a base di niaprazina in sciroppo (*Nopron*), largamente utilizzata fino a poco tempo fa nei bambini con disturbi del sonno, ha dirottato molte richieste dei pediatri e delle mamme verso i numerosi integratori disponibili in farmacia a base di melatonina. Vi sono dati disponibili relativamente all'efficacia e sicurezza di questi prodotti nei bambini?

a cura della Redazione

Che cos'è la melatonina

La melatonina (N-acetyl-5-metossi-triptamina) è un neuro-ormone prodotto da una ghiandola posta alla base del cervello chiamata ghiandola pineale o epifisi ed è considerato l'ormone responsabile del ritmo circadiano sonno-veglia nei mammiferi. La sintesi e il rilascio di melatonina sono stimolati dal buio e inibiti dalla luce: per questo la secrezione dell'ormone aumenta progressivamente nelle ore serali, raggiunge il culmine durante la notte (tra le 2 e le 4 a.m.), scende al minimo la mattina e rimane molto bassa durante il giorno. In condizioni di oscurità, quando le cellule nervose della retina non vengono più colpite dalla luce, l'epifisi viene stimolata a produrre melatonina. Grazie dunque alla secrezione di questo ormone, sulla base dell'alternarsi della luce e del buio, viene regolato il ritmo sonno-veglia in quasi tutti gli esseri viventi. La produzione dell'ormone è massima nella prima infanzia, rallenta dopo i 20 anni e comincia a decrescere dai 45 anni in poi, sino a scomparire quasi del tutto in tarda età. Dato il suo ruolo fisiologico, la melatonina inizialmente è stata utilizzata per regolarizzare il sonno nelle persone non vedenti, le quali, non avendo percezione dell'alternarsi del giorno o della notte, possono manifestare disturbi del sonno le-

gati allo sfasamento dell'orologio biologico a cui si accompagnano malessere generale, stanchezza e diminuzione dell'appetito. Simili problemi possono comparire anche in coloro che compiono lunghi viaggi intercontinentali attraversando diversi fusi orari (“jet-lag”) o nei lavoratori turnisti. Nonostante siano stati effettuati molti studi in diverse situazioni esistono tutt'ora pareri discordanti sulla sua reale efficacia nel ridurre il tempo di addormentamento o migliorare la qualità del sonno.

La melatonina nei bambini

Anche se alcuni dati dimostrano qualche beneficio nell'induzione del sonno e nel prolungamento della sua durata, complessivamente le evidenze disponibili in letteratura sono troppo limitate per poter definire la reale efficacia della melatonina nell'insonnia dei bambini “sani”, quelli cioè che semplicemente fanno fatica a dormire. Sono relative inoltre ad una fascia d'età maggiore rispetto a quella generalmente più problematica dei primi anni di vita. Gli unici 2 studi pubblicati, randomizzati in doppio cieco e controllati verso placebo (vedi tabella 1), non sono esenti da limiti dovuti soprattutto all'esiguo numero di soggetti reclutati e alla difformità delle misure utilizzate per valutare il miglioramento del sonno.

Area Farmacia

Studio	Popolazione	Trattamento	Misurazione dell'esito	Risultati
Smits MG (2001)	40 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni con insonnia cronica (11 bambini con sindrome da deficit dell'attenzione-iperattività, egualmente distribuiti nei 2 gruppi).	Melatonina 5 mg/die vs. placebo (alle 6 p.m.) per 4 settimane	- diario del sonno (compilato dal genitore) - actigrafo	- anticipo del tempo in cui il bambino va a letto spontaneamente (27 minuti prima rispetto al placebo; $p < 0,05$); - anticipo dell'inizio del sonno (59 minuti prima rispetto al placebo; $p < 0,05$); - tempo d'addormentamento non statisticamente differente tra melatonina e placebo; - maggiore durata totale del sonno (40 min vs. 4 min placebo; $p < 0,05$).
Smits MG (2003)	62 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni con insonnia cronica.	Melatonina 5 mg/die vs. placebo (alle 7 p.m.) per 4 settimane	- diario del sonno (compilato dal genitore) - questionari sullo stato di salute	- anticipo dell'inizio del sonno (57 minuti prima rispetto al placebo; $p < 0,05$); - anticipo del risveglio (9 minuti prima rispetto al placebo; $p < 0,05$); - riduzione del tempo d'addormentamento (17 minuti prima rispetto al placebo; $p < 0,05$).

La maggior parte degli studi pubblicati in età pediatrica in cui la melatonina ha dimostrato qualche limitato beneficio nell'induzione del sonno hanno invece arruolato bambini non vedenti con alterazioni del ritmo sonno-veglia o con disturbi del sonno associati a problemi neurologici, psichiatrici o comportamentali di vario tipo (es. sindrome da deficit dell'attenzione-iperattività, epilessia, deficit neurologici, autismo); molti di questi studi sono però stati condotti in aperto o non controllati con placebo o su campioni molto piccoli di soggetti.

L'assunzione della melatonina sembra essere sicura sul breve periodo (3 mesi). I più comuni effetti indesiderati riportati sono lieve cefalea, vertigini e nausea, raramente è stata segnalata stanchezza e sonnolenza al mattino. Nello studio di Smits del 2001 un bambino dopo 4 mesi dall'inizio del trattamento ha manifestato epilessia di grado lieve, controllata con sodio valproato 500mg/die; il bambino ha continuato con melatonina e sodio valproato senza ulteriori episodi convulsivi. Non esistono invece dati di sicurezza sull'impiego di melatonina a lungo termine; ulteriore cautela va adoperata alla luce del fatto che questo ormone è coinvolto nell'inibizione dello sviluppo delle gonadi e nel controllo dell'estro. La somministrazione di melatonina non sembra comunque influenzare la produzione e secrezione endogena dell'ormone. La melatonina è disponibile in far-

macia come integratore al dosaggio di 1-3-5 mg in formulazioni orali o sublinguali da assumere alla sera 30-60 minuti prima di coricarsi a seconda del prodotto. Le formulazioni a lento rilascio sono preferibili perché consentono il mantenimento di adeguati livelli di melatonina durante tutta la notte, utili soprattutto in caso di frequenti risvegli notturni; ciò è importante perché questo ormone viene eliminato dall'organismo molto velocemente. La melatonina deve essere utilizzata con cautela in caso di depressione, convulsioni e insufficienza epatica.

In conclusione

I disturbi del sonno nei bambini sono comuni e spesso difficili da trattare. E' importante che i geni-

tori rimangano in stretto contatto col pediatra prima di somministrare qualsiasi integratore o farmaco contro l'insonnia. Il provvedimento suggerito da molti medici è di insegnare ai genitori a lavorare con il bambino per sviluppare una buona "igiene del sonno" adottando alcune semplici misure comportamentali, importanti per favorire l'addormentamento e il mantenimento del sonno nel bambino, così come nell'adulto. I cambiamenti nello stile di vita, tra cui limitare la televisione prima di andare a letto, stabilire una routine serale, ad es. lavare i denti, leggere un libro e andare a dormire insieme allo stesso orario ogni notte (anche nel weekend), possono essere tutto ciò che è necessario per aiutare il sonno del bambino.

In alcuni paesi europei è in commercio da qualche tempo anche una specialità in compresse a rilascio prolungato 2 mg (*Circadin*), registrata però nel trattamento dell'insonnia primaria nei pazienti di età superiore a 55 anni. Nella scheda tecnica sono indicati alcuni farmaci che, avendo una comune via di metabolizzazione (enzimi del gruppo CYP1A), potrebbero potenzialmente interagire con la melatonina (fluvoxamina, cimetidina, chinolonici, 5- o 8-metossipsoralene, carbamazepina, rifampicina); la maggior parte non sono però di uso pediatrico e inoltre gli studi di interazione sono stati condotti negli adulti.

Bibliografia di riferimento

- 25 Febbraio 2011 Nota informativa in merito a NOPRON sciropo <http://www.sanofi-aventis.it/it/it/layout.jsp?cnt=8D3FA65C-02C7-4708-B111-AA9C0A24E673>
- Smits MG et al. Melatonin for Chronic Sleep Onset Insomnia in Children: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Child Neurol.* 2001; 16:86-92.
- Smits MG et al. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:1286-93.
- *Circadin* Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
- Verucci E et al. La melatonina: quale ruolo in pediatria? *Medico e Bambino* 2003; 22:389-392.
- Babineau S et al. Medications for insomnia treatment in children. *Am Fam Physician* 2008; 77:358-9.
- Buck M The Use of Melatonin in Children With Sleep Disturbances. *Pediatr Pharm* 2003; 9(11).

Allergie crociate tra pollini e alimenti

Vi sono rapporti tra allergia ai pollini ed allergie alimentari? Questa domanda viene posta spesso all'allergologo. La risposta è affermativa, anche se è necessario fare chiarezza su alcuni aspetti.

a cura del
Dr. Gianluigi Rossi
 Specialista Allergologo
 AUSL Reggio Emilia

Una idea, errata, da confutare è quella che la dieta possa favorire l'insorgenza di una allergia ai pollini. Accade infatti il contrario. La sensibilizzazione allergica verso i pollini (acquisita principalmente attraverso il contatto con le mucose dell'occhio, del naso e del cavo orale, meno facilmente attraverso l'intestino e la cute) può, in alcuni soggetti, favorire la comparsa di manifestazioni allergiche verso alimenti di tipo vegetale. Quindi l'allergia alimentare è conseguenza di quella respiratoria, non viceversa.

Quanto è frequente questo fenomeno? Non vi sono dati di assoluta certezza. Indicativamente si può ritenere che interessi non più del 20-30 % dei soggetti allergici al polline di betulacee e di graminacee. Meno frequentemente possono essere coinvolti gli allergici a pollini di altre piante, come le composite.

La relazione tra allergia respiratoria ed allergia alimentare è circoscritta agli alimenti vegetali e non coinvolge alimenti di origine animale come latte, uova, carne, pesce. Vi sono infatti particolari sostanze (glicoproteine) condivise tra polline e frutta (non dimentichiamo che il frutto origina da un fiore fecondato da polline) ed alcune di queste sostanze hanno potere allergizzante. Si tratta dei cosiddetti "pan-allergeni", cioè sostanze allergeniche ampiamente diffuse all'interno del mondo vegetale.

La ricerca allergologica in questi ultimi anni ha compiuto progressi davvero notevoli nello studio dei

pan-allergeni, i principali dei quali sono stati raggruppati in alcune famiglie, contraddistinte da nomi o sigle particolari come PR-10, LTP (Lipid Transfer Proteins), profiline, TLP (Thaumatococcus-like-Proteins) ed altre ancora, di cui oggi conosciamo la struttura chimica e molte proprietà biologiche ed immunologiche.

Le principali famiglie di pan-allergeni coinvolte nella allergia incrociata tra pollini e frutta sono le profiline e, soprattutto, le PR-10, in particolare una loro varietà denominata Bet v 1-like in quanto condivisa con il polline della betulla. Si tratta di sostanze caratterizzate da una spiccata labilità sia nei confronti del calore che dell'azione dei succhi digestivi. Pertanto le PR-10, che sono particolarmente abbondanti nella polpa della frutta, scompaiono con la cottura. Inoltre possono causare allergia solo prima di arrivare allo stomaco, ove vengono inattivate dai succhi gastrici. Di conseguenza, i sintomi di allergia sono limitati al cavo orale (prurito alla lingua, al palato, alla gola, gonfiore e senso di formicolio alle labbra) e si manifestano solo per ingestione di frutta fresca. Tale allergia viene definita "sindrome orale allergica" ed è appunto tipica dei soggetti allergici al polline di betulla (che riconoscono principalmente le molecole Bet v 1-like presenti nella mela e negli altri frutti della famiglia delle rosacee quali prugna, albicocca, ciliegia, ecc.) ed al polline di graminacee (che riconoscono frequentemente profiline presenti nel melone e nell'anguria).

Area Farmacia

Si può quindi dire che, normalmente, l'allergia alimentare legata alla pollinosi non sia clinicamente grave, limitandosi essenzialmente al cavo orale senza diffondersi nell'organismo. Tuttavia, non bisogna credere che tutte le allergie per la frutta siano patologie banali. Vi sono infatti dei pan-allergeni (LTP in particolare) che sono stabili sia al calore che ai succhi gastrici. Le persone sensibilizzate a tali sostanze (che sono diffuse in molti frutti e verdure ma sono poco diffuse nei pollini, ad esempio sono del tutto assenti nel polline di graminacee) possono manifestare sintomi di allergia generalizzata (orticaria diffusa, edemi delle mucose, ostruzione respiratoria, in alcuni casi anche shock anafilattico) dopo ingestione di frutta e/o verdura, anche cotta. Tali persone, molto spesso, non sono allergiche ai pollini ma esclusivamente a frutta e verdura. La maggior parte delle reazioni gravi di allergia alimentare (anafilattiche) che si verificano in Italia e che devono essere trattate con adrenalina auto-iniettabile oppure in Pronto Soccorso sono dovute alle Lipid Transfer Proteins presenti nelle frutta.

Il problema si complica se consideriamo che alcuni frutti di largo consumo (ad esempio pesca e nocciola) possono contenere sia allergeni labili (PR 10) che stabili (LTP). Quindi l'eventuale allergia nei loro confronti presenta un livello di rischio molto diverso a seconda della componente verso cui è rivolta la sensibilizzazione allergica. In altre parole l'allergia alla nocciola si può manifestare con una semplice sindrome orale allergica (soggetti sensibilizzati a PR 10, solitamente affetti da pollinosi) oppure con sintomi anafilattici (sensibilizzati a LTP, solitamente non pollinosici).

Risulta pertanto evidente l'importanza della diagnosi allergologica che quando necessario deve anche avvalersi delle metodiche più avanzate (allergologia molecola-

re) che forniscono informazioni più precise rispetto alle indagini tradizionali (test cutanei e ricerca IgE specifiche) che, utilizzando come materiali diagnostici estratti che contengono una miscela dei vari componenti, indicano l'eventuale positività (sensibilizzazione) verso una determinata fonte allergenica ma non sono in grado di determinare verso quale componente dell'estratto la persona è sensibilizzata.

Esiste una cura per questo tipo di allergie? Certamente, in caso di sintomi allergici dopo ingestione di alimenti vegetali è necessario evitarli in seguito, con molta attenzione nel caso in cui la sintomatologia sia stata di tipo generale e non limitata al cavo orale oppure quando la sindrome orale allergica si sia presentata in soggetti sensibilizzati a proteine stabili (es. LTP) che presentano la potenzialità di indurre reazioni generalizzate. Nel caso invece il soggetto, anche se sensibilizzato, non presenti sintomi dopo ingestione dell'alimento non è opportuno che elimini l'alimento in via preventiva. Tuttavia, nel caso in cui la sensibilizzazione sia rivolta verso LTP, sarà utile fare attenzione ad eventuali sintomi anche lievi (ad es. sensazione di prurito al cavo orale) che sono premonitori di allergie più gravi. E' consigliabile che i soggetti sensibilizzati a LTP, anche se asintomatici, sbuccino sempre la frutta e la verdura (le LTP sono concentrate principalmente nella buccia) ed evitino sforzi fisici intensi subito dopo avere mangiato pesche (principali fonti di LTP) o bevuto succhi alla pesca.

Infine va detto che l'immunoterapia specifica (vaccino) per il polline di graminacee o di betulla in alcuni casi può diminuire, oltre ai sintomi tipici della pollinosi (rinite, congiuntivite, asma) anche quelli alimentari correlati alla frutta, tuttavia questo effetto non si ottiene in tutti i soggetti vaccinati.

Attualmente sono allo studio vac-

cini specifici per l'allergia alle componenti "pericolose" dei vegetali (LTP in particolare), i quali tuttavia non possono essere utilizzati di routine essendo ancora in uno stadio sperimentale.

Bibliografia di riferimento

- Alessandri C et al. Allergia alla frutta fresca in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 05/2008:6-15.
- Alessandri C et al. Molecular allergology approach to allergic diseases in the paediatric age. Ital J Pediatr 2009 5;35:29.
- Asero R et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multi-centre study. Int Arch Allergy Immunol 2009 150:271-7.
- Asero R Lipid Transfer Proteins Cross-reactivity Assessed in the Office In Vivo and In Vitro: Pros and Cons. J Investig Allergol Clin Immunol 2011; 21: 129-136.
- Hauser M et al. Panallergens and their impact on the allergic patient. Allergy Asthma Clin Immunol 2010 18;6:1.

sulla Bowel Function Index (BFI), una scala di autovalutazione della funzione intestinale a 3 items che misurano la facilità della evacuazione (0-100; 0 = nessuna difficoltà, 100 = gravi difficoltà), il senso di incompleta evacuazione (0-100; 0 = assente, 100 = molto forte) e il giudizio personale sulla stitichezza (0-100; 0 = assente, 100 = molto ostinata). Durante le prime 4 settimane di trattamento in doppio cieco, il punteggio BFI si è ridotto da 62 a 35 (-27) nel gruppo ossicodone/naloxone e da 61 a 52 (-9) nel gruppo ossicodone corrispondente ad un miglioramento del 15%. Secondo l'RCP, nell'ultima settimana, i pazienti trattati con ossicodone/naloxone hanno avuto una evacuazione intestinale spontanea in più rispetto ai pazienti che hanno continuato ad usare dosaggi comparabili di ossicodone in monoterapia (3,5 vs 2,4)¹. Durante le prime 4 settimane, anche l'uso di lassativi è stato significativamente più basso nel gruppo ossicodone/naloxone (31% vs 55%), ma non è chiaro in che misura il passaggio ad un "trattamento standard" con bisacodile previsto dal protocollo abbia influenzato questo dato. Risultati analoghi sono stati ottenuti nel terzo RCT, avente la stessa impostazione, condotto su 265 pazienti in trattamento stabile con oppioidi (dosi equivalenti a 60-80 mg/die di ossicodone)⁵. Dopo 4 settimane di trattamento, il punteggio BFI si è

ridotto di circa 15 punti nel gruppo ossicodone/naloxone rispetto a quello trattato con solo ossicodone. L'analisi congiunta dei due studi della durata di 12 settimane indica che in una popolazione relativamente giovane (i pazienti avevano una età media di 58 anni) con dolore cronico moderato-grave prevalentemente di origine muscolo-scheletrica (da lombalgia od osteoartrosi), l'associazione ossicodone/naloxone ha una efficacia analgesica "non inferiore" a quella dell'ossicodone in monoterapia e si associa ad un miglioramento medio di 15 punti (su una scala da 0 a 100) della funzione intestinale a partire dalla prima settimana di trattamento⁶.

In una estensione in aperto dei due studi precedenti, 379 pazienti hanno continuato ad assumere il farmaco per altre 52 settimane⁷. Il punteggio medio alla voce "dolore nelle ultime 24 ore", valutato con l'ausilio di una scala modificata, la Brief Pain Inventory (BPI), si è mantenuto basso anche a 12 mesi, mentre il punteggio relativo alla funzione intestinale (BFI) è diminuito da 36 a 21. Al termine del follow up, l'8,5% dei pazienti risultava in trattamento regolare con un lassativo.

Un altro studio osservazione in aperto, realizzato su 7.836 pazienti con dolore grave di varia origine (3/4 dei quali già trattati in precedenza con oppioidi), per gli evidenti limiti di impostazione (es. assenza di criteri

di inclusione, di randomizzazione, di controlli) non consente di trarre conclusioni affidabili⁸.

Effetti indesiderati

Nei due studi di confronto diretto, l'incidenza e la tipologia degli effetti indesiderati, generalmente di lieve o modesta entità, sono risultate complessivamente simili nel gruppo ossicodone/naloxone e nel gruppo ossicodone (61% vs 57,3%)⁶. Gli eventi avversi gastrointestinali hanno interessato un paziente su 5 in entrambi i gruppi, con una maggiore incidenza di diarrea (5,1% vs 3,7%) e dolore addominale (3,8% vs 2,4%) tra i pazienti trattati con l'associazione e di stitichezza nei pazienti trattati col solo ossicodone (3,4% vs 0,7%)⁶. La diarrea è un possibile effetto del naloxone¹.

Nei pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine con alte dosi di oppioidi, il passaggio all'associazione ossicodone/naloxone può provocare una sindrome da astinenza¹.

Costo

L'associazione ossicodone/naloxone, a parità di dosaggio, ha un costo superiore del 35% (40 mg), 54% (20 mg) e 93% (10 mg) a quello del solo ossicodone a rilascio prolungato.

Targin è una associazione orale a rilascio prolungato contenente un agonista dei recettori degli oppiacei, l'ossicodone, e un antagonista, il naloxone, aggiunto per contrastare la stipsi indotta dai suoi effetti sul tratto gastrointestinale. È approvato nel trattamento del dolore grave, ma gli studi hanno incluso solo pazienti non oncologici. Si tratta di un farmaco potenzialmente innovativo (sotto il profilo della tollerabilità) non testato nei malati di cancro che corrispondono di fatto alla condizione di registrazione. Questa contraddizione è probabilmente alla base delle decisioni di comitati consultivi come quello scozzese che ne hanno sconsigliato l'uso nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale⁷.

Bibliografia

1. Targin. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
2. Smith K et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged-release combination in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2008; 30:2051-68.
3. Vondrakova D et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008; 9:1144-54.
4. Simpson K et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:3503-12.
5. Löwenstein O et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomized controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:531-43.
6. Löwenstein O et al. Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomized, double-blind clinical trials. *BMC Clinical Pharmacology* 2010; 10:12. www.biomedcentral.com/1472-6904/10/12.
7. Sandner-Kiesling A et al. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. In *J Clin Pract* 2010; 64:764-74.
7. Schutter U et al. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:1377-87.
7. Scottish Medicine Consortium. Oxycodone/naloxone prolonged release tablets (Targinact). No.(541/09). www.scottishmedicines.org.uk.

La malattia pneumococcica tra vecchi e nuovi vaccini

Lo pneumococco (Pn) (*Streptococcus pneumoniae*) è un patogeno respiratorio responsabile sia in età pediatrica che adulta di elevata morbilità e, particolarmente nel Terzo mondo, di elevata mortalità; l'immunizzazione attiva della popolazione potrebbe essere un efficace mezzo difensivo, ma la preparazione di un valido vaccino antipneumococcico (PCV) è complicata dal fatto che sono attualmente conosciuti almeno 90 sierotipi¹ con diverso potenziale patogeno, variamente circolanti nelle diverse zone geografiche.

Vaccini disponibili

Contro il Pn è disponibile da anni un vaccino polisaccaridico rivolto contro i 23 sierotipi più frequentemente protagonisti di infezione (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F); tale vaccino, però, non è indicato nei bambini fino a due anni di età e, per la sua incapacità di stimolare la memoria immunitaria, esaurisce il suo effetto in pochi anni^{2,3}.

La coniugazione con proteine carrier determina invece una migliore e più duratura risposta immunologica², per cui i vaccini coniugati sono somministrabili anche nella prima infanzia rendendo possibili programmi di immunizzazione universale. Il 30 aprile 2010 è stata autorizzata anche in Italia la commercializzazione di PCV13⁴, che amplia la copertura dei ceppi responsabili di malattie invasive (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) rispetto ai precedenti vaccini coniugati 7-valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) e 10-valente (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F).

A partire dal 2003, in modo graduale e disomogeneo, la vaccinazione con PCV7 si è diffusa in tutta Italia giungendo nel 2008 a interessare la maggior parte dei neonati⁵; attualmente il vaccino è offerto in modo attivo e gratuito in quasi tutto il territorio nazionale⁶.

Peso sociale della malattia pneumococcica in Italia

Il Pn è responsabile di un'elevata mortalità infantile, nell'ordine di un milione di decessi/anno in tutto il mondo; tali decessi sono riferibili per lo più a polmonite e avvengono nella stragrande maggioranza dei casi nei Paesi in via di sviluppo, essendo attribuibili essenzialmente al cattivo stato nutrizionale associato alla difficoltà di accesso a cure mediche adeguate⁷.

Nei Paesi con livelli socio-economici e sistemi sanitari efficienti come l'Italia, le preoccupazioni sono invece determinate dalle più rare malattie pneumococciche invasive (MPI), che sono in genere definite in base all'isolamento del patogeno dal liquor o dal sangue, oppure dall'isolamento di un suo antigene dal liquor con successiva conferma tramite PCR⁸.

La valutazione del peso sociale della MPI in Italia è controversa, anche perché la sua definizione non è sempre omogenea. Da un lato si ritiene che la valutazione sia sottostimata e si chiede con motivazioni ragionevoli di implementare fortemente i metodi di diagnosi molecolare (PCR-RT) che sono più sensibili della coltura e che quindi determinano un notevole incremento dell'incidenza di patologia attribuibile al Pn; dall'altro lato si ritiene necessario fare una chiara distinzione in base al rischio di danno biologico, dato che

le otiti medie acute (OMA), le polmoniti (batteriemiche o no), le artriti, le batteriemie occulte provocate da Pn concorrono indubbiamente a determinare un carico sociale valutabile in termini di impegno di spesa e di risorse del sistema, ma sono in genere perfettamente curabili; le sepsi e le meningiti sono invece patologie potenzialmente capaci di provocare rischio di vita e/o invalidità. È in riferimento alla possibilità di contrastare queste malattie (che chiameremo MPI gravi) che si gioca la possibilità di ricevere un consenso generale per la vaccinazione.

Il Piano Nazionale Vaccini (PNV) 2005-2007 ha preso in considerazione, sulla base di piccoli studi non controllati e non confermati, incidenze fino a 64 casi/100.000⁹⁻¹¹, ma solo una piccola parte di questi erano MPI gravi. Studi successivi maggiormente affidabili hanno riportato incidenze più contenute: 6,4/100.000 in Puglia e 11/100.000 in Piemonte, ma anche in questi casi sono state considerate molte batteriemie occulte e non solo MPI gravi¹².

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) tiene conto dal 1994 delle meningiti occorse in Italia¹³; dal 1997 la sorveglianza è stata estesa, ove possibile, all'identificazione del ceppo responsabile; dal 2007 vengono monitorate anche *altre malattie invasive diverse da meningite*; si tratta in genere di sepsi, ma non solo. Il sistema di sorveglianza fa riferimento essenzialmente a criteri di diagnosi colturale; solo per la Toscana si fa riferimento alla diagnosi molecolare.

Secondo dati aggiornati a settembre 2010, non ancora definitivi ma abbastanza stabilizzati, il 2009 è stato l'anno con il maggior numero di eventi (720, frequenza di circa 1,2/100.000 nella popolazione ge-

nerale); nel 2008 c'è stato invece il massimo di eventi nella fascia di età 0-4 anni (87, meno di 4/100.000); l'incidenza sembra quindi essere molto inferiore a quanto prospettato nonostante l'uso di una definizione di MPI non restrittiva.

Per valutare l'incidenza reale di MPI è stata realizzata in Toscana una ricerca attiva che ha utilizzato metodi di diagnosi molecolare; è stata dimostrata un'incidenza di 52/100.000 < 2 anni e 35/100.000 < 5 anni¹⁴; la maggior parte degli eventi diagnostici erano però polmoniti batteriemiche; considerando le sole MPI gravi, l'incidenza, anche con sistemi di diagnosi molecolare nell'ambito di una ricerca attiva piuttosto che in un contesto di segnalazione spontanea, è di 5,7/100.000 < 2 anni e 4,7/100.000 < 5 anni, perfettamente in linea con i dati nazionali. Il dato ridimensiona la misura del fenomeno di "sottonotifica" che, per queste patologie di notevole gravità, appare (come è logico aspettarsi) meno frequente del solito (Figura 1).

Effetto del PCV7 in Italia

Le tabelle dell'ISS¹³ mettono purtroppo in evidenza che, negli anni successivi all'avvento del PCV7,

non c'è stata nessuna riduzione del numero di meningiti pneumococciche in Italia (Figura 2).

Ciò non può essere attribuito al non elevato tasso di copertura vaccinale dovuto alla diffusione a manto di leopardo sul territorio nazionale, frutto anche questo di una "novità" introdotta con questo vaccino: la deprecabile rinuncia a una gestione unitaria a favore dell'autodeterminazione delle Regioni.

Non ci sono dati nazionali ufficiali, ma lo studio Icona 2008 indica una stima di copertura vaccinale nazionale del 55,1% in costante aumento⁵ e comunque l'estrapolazione dei dati delle prime otto Regioni che hanno introdotto il vaccino (e che quindi hanno un tasso di copertura maggiore) ugualmente non fa vedere nessun calo del numero di meningiti pneumococciche (Figura 3).

Effetto del PCV7 sulle MPI in Europa e in USA

Allo stesso modo sono deludenti i dati riscontrati in Francia, dove a una riduzione di casi in età < 2 anni si accompagna un aumento in tutte le altre fasce di età, tanto che il totale delle meningiti aumenta del 9%

e quello delle sepsi del 20%^{15,16}; ricordiamo che in età pediatrica il rischio di morte per MPI grave è nettamente più basso (8,4%) che negli adulti (22,3%)¹⁷. L'effetto non è automaticamente attribuibile alla vaccinazione, ma si è ripetuto spesso dopo la vaccinazione.

Anche nel Regno Unito¹⁸ e in Olanda¹⁹, infatti, il mancato effetto di *herd immunity* ha controbilanciato i benefici ottenuti nella sola fascia di età < 2 anni, anche a fronte di coperture elevate (addirittura > 94% in Olanda); questa osservazione fa considerare non vantaggioso il PCV7 e possibilmente vantaggioso il PCV10 o PCV13 in un recente studio olandese sul costo/beneficio²⁰.

In Spagna, nella regione di Barcellona, dopo l'introduzione della vaccinazione c'è stato addirittura un aumento di tutte le MPI, anche quelle < 2 anni, con l'unico risultato positivo di una riduzione dei ceppi antibiotico-resistenti²¹.

Diversi sono stati i risultati ottenuti negli USA: lo studio di H. Hsu è confrontabile con i dati italiani perché considera solo gli effetti sulle meningiti: l'introduzione del PCV7 coincide con un calo complessivo del 30% dei casi, frutto di una sommaria tra la riduzione del 67%

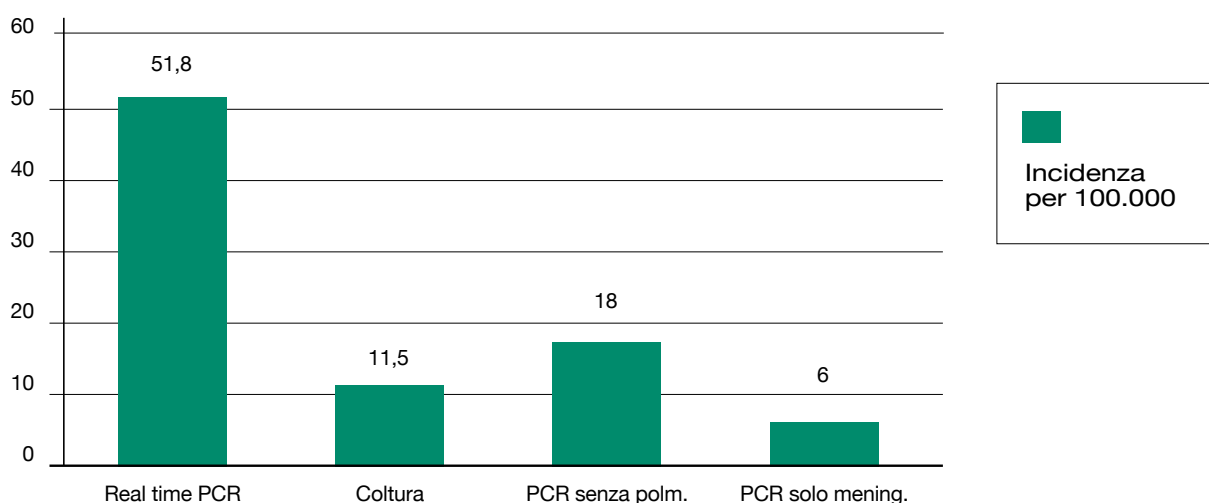


Figura 1. Incidenza delle malattie pneumococciche sotto i 2 anni di età quando la diagnosi è fatta con diagnosi molecolare (prima colonna) rispetto alla coltura (seconda colonna); incidenza con diagnosi molecolare ma escludendo le polmoniti batteriemiche (terza colonna); incidenza con diagnosi molecolare delle sole meningiti e sepsi (quarta colonna).

La malattia pneumococcica tra vecchi e nuovi vaccini

dei casi dovuti a ceppi vaccinali e l'aumento del 60% dei casi dovuti a ceppi non vaccinali. Questo dimostra quanto sia scorretto generalizzare i dati di un Paese a realtà diverse da quelle studiate¹⁷.

Il rimpiazzo

Il fenomeno di cambiamento dei ceppi responsabili di MPI, anche se in misura diversa, si è ripetuto in Spagna²¹, in Olanda¹⁹, in Francia¹⁵ (dove, dopo un solo anno di vaccinazione universale, nel 2007 i ceppi vaccinali PCV7 erano re-

sponsabili ormai solo del 16% delle MPI¹⁶). Un ulteriore segnale di allarme viene dalla Gran Bretagna, dove lo scorso anno quasi la metà delle circa 4000 MPI avutesi nei soggetti >5 anni sono state causate da ceppi non vaccinali del PCV13 (a fronte di solo 500 MPI causate da ceppi vaccinali PCV7)¹⁸.

I ceppi di pneumococco circolanti in Italia

Il PNV 2005-2007 affermava che i ceppi vaccinali del PCV7 erano responsabili in Italia dell'80% delle

MPI²²; le tabelle pubblicate da *Epi-centro*²³ certificano invece che solo il 49% delle meningiti pneumococciche erano in quegli anni causate da ceppi vaccinali; questa discrepanza può spiegare l'insuccesso della vaccinazione con PCV7; dopo l'introduzione del vaccino tale percentuale si è rapidamente ulteriormente ridotta al 30% (Figura 4, Tabella I).

Se consideriamo la sola fascia di età fino a 4 anni, i ceppi vaccinali PCV7 erano responsabili del 64% delle meningiti nel periodo pre-vaccinale, ridotti al 42% degli eventi dopo l'avvio della vaccina-

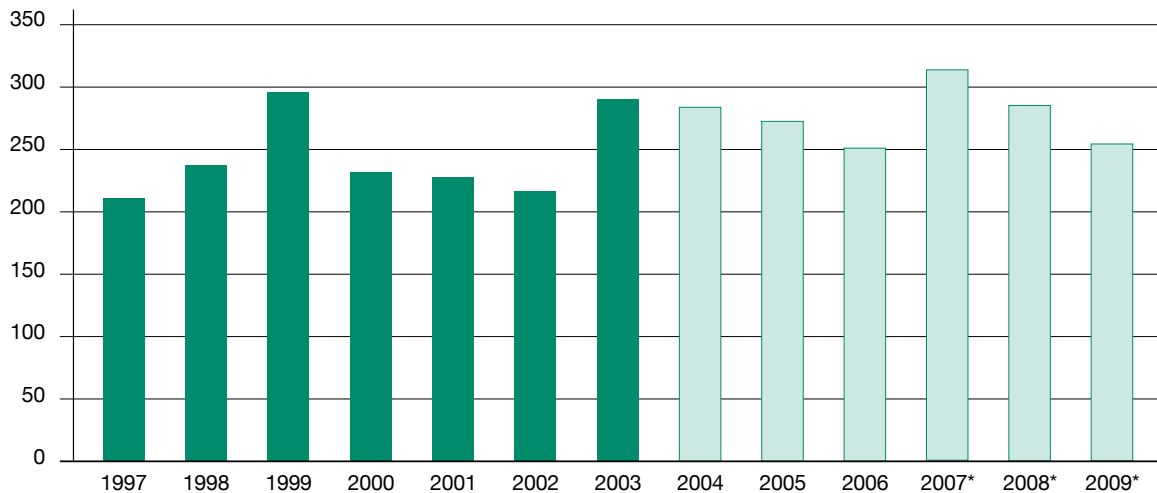


Figura 2. Numero di meningiti pneumococciche in Italia dal 1997 al 2009 (*dati parziali)

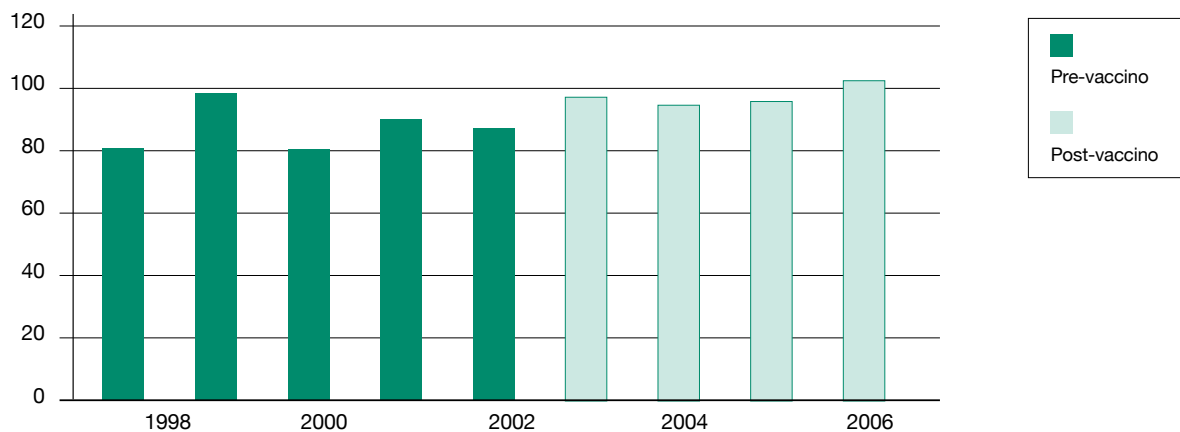


Figura 3. Numero di meningiti pneumococciche nelle otto Regioni che hanno introdotto per prime il PCV7 in Italia (Basilicata, Calabria, Emilia Romagna, Liguria, Puglia, Sicilia, Valle d'Aosta, Veneto).

La malattia pneumococcica tra vecchi e nuovi vaccini

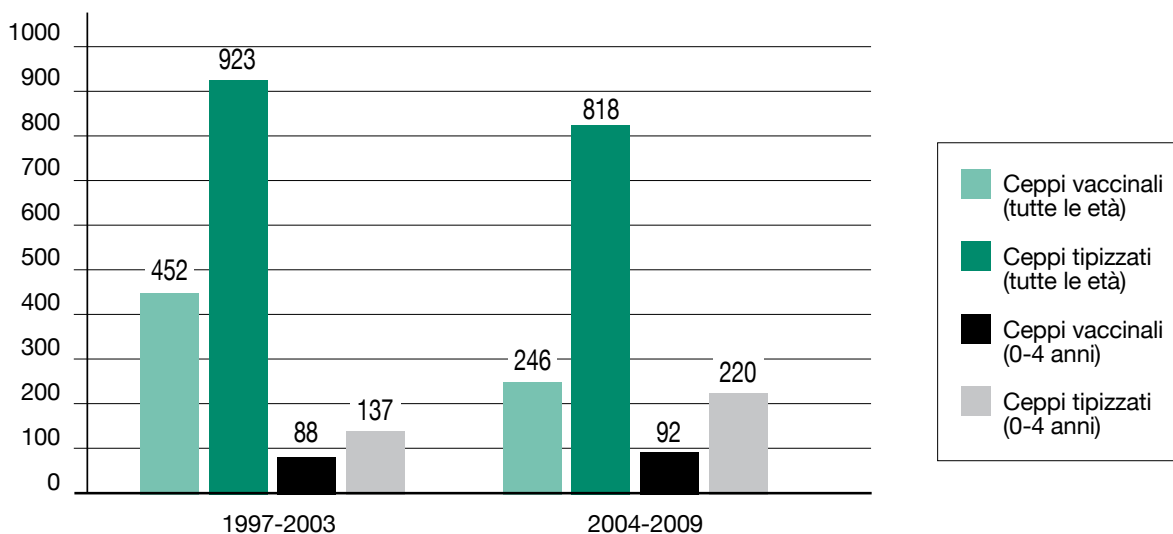


Figura 4. Infezioni invasive causate da ceppi vaccinali PCV7 in rapporto agli eventi tipizzati prima (1997-2003) e dopo (2004-2009) la vaccinazione.

DISTRIBUZIONE DEI CEPPI RESPONSABILI DI MPI IN ITALIA

	Periodo pre-vaccinale (1997-2003)	Periodo post-vaccinale (2004-2009)
Eventi notificati	1805 (solo meningiti)	2745 (meningiti + MPI dal 2007)
Eventi tipizzati	923 (51% delle notifiche)	818 (30% delle notifiche)
Ceppi vaccinali PCV7	452 (49% degli eventi tipizzati)	246 (30% degli eventi tipizzati)
Ceppi non vaccinali	471 (51%)	572 (70%)

Tabella I

DISTRIBUZIONE DEI CEPPI RESPONSABILI DI MPI NELLA FASCIA DI ETÀ 0-4 ANNI IN ITALIA

	Periodo pre-vaccinale (1997-2003)	Periodo post-vaccinale (2004-2009)
Eventi tipizzati	137 (solo meningiti)	220 (meningiti + MPI dal 2007)
Ceppi vaccinali PCV7	88 (64%)	92 (42%)
Ceppi non vaccinali	49 (36%)	128 (58%)

Tabella II

zione (Figura 4, Tabella II).

Nel periodo pre-vaccinale il 74% delle meningiti tipizzate era causato da ceppi vaccinali del PCV13 ma dopo l'uso dell'eptavalente tale percentuale si è ridotta al 68%; un terzo delle MPI è quindi oggi in Italia fuori dallo spettro di protezione del PCV13 (Figura 5, Tabella III).

L'esperienza di alcune Regioni italiane

Manca uno standard sulla sorveglianza delle MPI e ogni Regione segue un proprio percorso; ciò rende teoricamente plausibile l'ipotesi di una sottovalutazione della reale incidenza.

Liguria: è la prima Regione italiana ad aver introdotto il PCV7 nel suo calendario vaccinale nel 2003, raggiungendo rapidamente una copertura del 93,4%; ha avuto il merito di monitorarne gli effetti analizzando i tassi di ospedalizzazione di tre coorti di nati prima e tre coorti di nati dopo l'introduzione del vac-

La malattia pneumococcica tra vecchi e nuovi vaccini

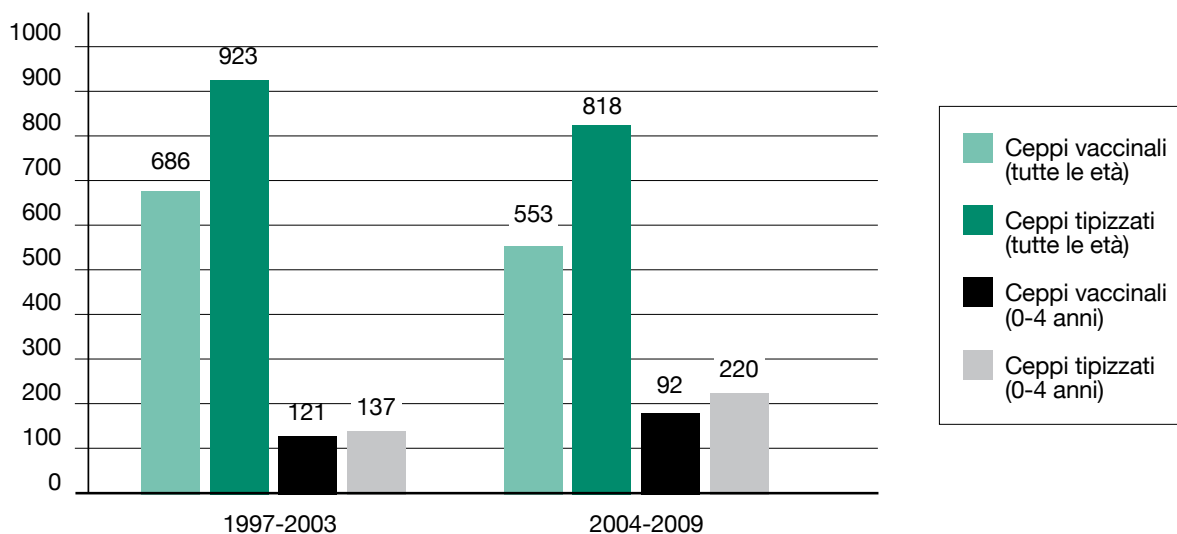


Figura 5. Infezioni invasive causate da ceppi vaccinali PCV13 in rapporto agli eventi tipizzati prima (1997-2003) e dopo (2004-2009) la vaccinazione.

DISTRIBUZIONE DEI CEPPI VACCINALI PCV13 ANNI IN ITALIA

	Periodo pre-vaccinale (1997-2003)	Periodo post-vaccinale (2004-2009)
Eventi tipizzati	923 (meningiti)	818 (meningiti + MPI dal 2007)
Ceppi vaccinali PCV13	686 (74%)	553 (68%)
Ceppi non vaccinali	237 (26%)	265 (32%)

Tabella III

cino²⁴. I dati vengono presentati in percentuale e dimostrano una riduzione dei ricoveri per OMA (-36%) e per polmonite (-16%; -70% quelle pneumococciche); tale riduzione è statisticamente significativa. La consistenza numerica appare però irrilevante ai fini della giustificazione della vaccinazione universale: con la vaccinazione di una coorte di circa 12.000 nati i ricoveri annui per OMA da 45/10.000 diventano 29/10.000; quelli per polmonite da 65 diventano 55/10.000; di questi, i ricoveri per polmonite da Pn da 1,91/10.000 diventano 0,56/10.000. Contemporaneamente, invece dell'auspicato calo, si evidenzia un aumento (anche se statisticamente non significativo) dei ricoveri pediatrici per meningite pneumococcica, che da 2,3

passa a 2,9/10.000 (+ 25%), e per sepsi, che da 8,5 passa a 12/10.000 (+ 40%). Non si dice nulla in merito ai ceppi circolanti e al loro eventuale rimpiazzo.

Lombardia: nel periodo 2007-2009 (quando la Regione non offriva gratuitamente il vaccino) sono stati registrati 52 casi di MPI <5 anni; 9 soggetti (il 20%) risultavano vaccinati e hanno sviluppato patologia da ceppi non vaccinali. Solo il 30% dei 52 ceppi erano ceppi vaccinali PCV7 e solo il 65% erano ceppi vaccinali PCV13; copertura vaccinale intorno al 60%²⁵.

Emilia Romagna: il PCV7 è stato introdotto in calendario regionale nel 2006; copertura nel 2008: 95,8%. L'incidenza delle MPI nel periodo

2007-2009 è stata di 1,6/100.000, in linea con le basse incidenze nazionali. La media delle meningiti riscontrate nel periodo pre-vaccinale è stata di 32 episodi/anno; nel periodo vaccinale tale frequenza si è ridotta a 29,25 meningiti/anno²⁶. Anche ricerche attive e sistemi di sorveglianza regionali efficienti confermano quindi la bassa incidenza delle MPI gravi e la scarsa efficacia del PCV7.

Le polmoniti

La mortalità attribuibile a Pn è dovuta essenzialmente al gran numero di polmoniti che si verificano nei Paesi poveri, dove una condizione di cronica malnutrizione si associa a scarsi condizioni socio-ambientali e

a difficoltà nell'accesso alle cure⁷. Una metanalisi di soli tre studi condotti in USA, Gambia, Sud Africa con un vaccino 7- e uno 9-valente attribuisce una riduzione di circa il 6% delle polmoniti diagnosticate clinicamente e del 30% di quelle confermate con radiografia²⁷.

Uno studio di sorveglianza USA registra invece una lieve riduzione di polmoniti solo nella fascia di età fino a un anno e nessun effetto nei bambini più grandi e negli adulti²⁸. D'altro canto è stato segnalato un po' in tutto il mondo l'aumento dei casi complicati con empiema; in particolare, uno studio americano di sorveglianza nella popolazione dello Utah <18 anni evidenzia che da 24 casi di empiema pleurico pneumococcico su 137 casi di malattia invasiva pneumococcica avuti nel periodo pre-vaccinale (1996-2000) si è passati a 50 empiemi su 158 malattie invasive nel periodo post-vaccinale (2001-2004)²⁴.

Anche questi dati (come quelli della Liguria visti in precedenza) ci confermano nel giudizio che la vaccinazione universale sia difficilmente giustificabile (e sicuramente poco accettata dalla popolazione) se adottata in Italia con questa finalità.

Discussione

Una Circolare Ministeriale fornisce indicazioni per il passaggio dal PCV7 al PCV13; riconoscendo implicitamente l'acclaramento inadeguatezza del PCV7, consiglia una somministrazione di PCV13 anche nei bambini <24 mesi che hanno già completato il ciclo vaccinale con PCV7. Questo rappresenta un ulteriore aumento di costi e di impegno del Sistema precedentemente non previsti³⁰.

Anche noi speriamo che l'allargamento dello spettro di ceppi vaccinali comporti, come sembra ovvio aspettarsi, un miglioramento delle performance del vaccino, ma ci saremmo augurati che l'occasione fosse stata utilizzata anche per fornire un chiarimento sui tanti punti controversi.

• *I requisiti per la raccomandazione di un vaccino sono stati individuati*

dal PNV 2005-2007: "In primo luogo le conoscenze epidemiologiche che forniscono le dimensioni del danno... poi le stime della riduzione del danno ottenibile con la vaccinazione... tenuto conto che le risorse non sono infinite... bisogna considerare il concetto di costo-opportunità... deve tener conto dell'opportunità di risparmiare malattie molto gravi, anche se non frequenti in assoluto.

La scelta di avviare nuovi programmi di vaccinazione dovrebbe sempre essere accompagnata da azioni per valutare l'efficacia e l'efficienza degli stessi" (in grassetto nel testo)³¹. Se tutti questi requisiti non sono rispettati (e ci sembra che non lo siano stati), resta l'utilità di protezione individuale, ma non è giustificato l'inserimento nel calendario di Sanità Pubblica. Ecco perché è così importante definire il peso reale della MP e il vero obiettivo della vaccinazione: sono cose anzi che lo stesso PNV richiedeva come requisiti "a priori". Abbiamo visto che la MPI grave non è per fortuna frequente in Italia e che comunque non è dimostrabile la sua riduzione nonostante l'impegno profuso e i tanti milioni di euro spesi. Se invece lo scopo della vaccinazione fosse il risparmio economico attraverso la riduzione della frequentissima patologia respiratoria, la cosa è ancor meno dimostrata²⁴ (è calato l'uso degli antibiotici?) e probabilmente i genitori che devono decidere se vaccinare i propri figli non aderirebbero volentieri.

• *Le priorità:* la vaccinazione antipneumococcica assorbe grandi risorse economiche e impegna a fondo il sistema; contemporaneamente, altri obiettivi (dichiarati esplicitamente prioritari) hanno mostrato notevoli sofferenze anche per una cronica carenza di risorse. Per fare un esempio, il rapporto del Ministero della Salute sulle coperture vaccinali in Italia per l'anno 2008³² dichiara una copertura nazionale <2 anni del 90,1% per MMR mentre fin dal PNV 1998-2000 era prevista una copertura stabilmente >95%³³. Neanche col Piano straordinario di eradicazione del 2003 ci si è nemmeno avvicinati a quell'obiettivo³⁴; il risultato è la continua segnalazione di focolai di

morbillo (Puglia, Piemonte, Liguria, Lombardia, Emilia Romagna, Sicilia, Friuli Venezia Giulia)³⁵ e ora, dopo la reintroduzione della notifica nel 2005, anche di rosolia, anche in gravidanza, anche congenita³⁶. Secondo un lavoro in pubblicazione il 15% di circa 500 mamme che accompagnavano i figli dal pediatra per un bilancio di salute risultavano essere sieronegative al rubeotest fatto in gravidanza, ma non erano state indirizzate alla vaccinazione³⁷ mentre già il PNV 1998-2000 prevedeva l'offerta attiva del vaccino alle donne in età fertile³³. Un altro esempio lo fornisce lo studio ICONA 2008, che evidenzia come gli adolescenti italiani nel 2008 abbiano effettuato la quinta dose di anti-DT solo nel 52,9% dei casi⁵; non si sa praticamente nulla invece sullo stato immunitario della popolazione anziana. Il PNV 2005-2007 prevedeva l'offerta attiva agli anziani (magari in concomitanza con le campagne antinfluenzali) fino alla copertura di almeno il 90% della popolazione; continuano a essere notificati ogni anno oltre 90 casi di tetano, con una incidenza doppia alla media europea e 10 volte superiore a quella USA; la letalità è circa il 40%³⁸. Altrettanto sofferente appare spesso lo stato delle strutture a volte al limite della agibilità; sofferente è anche lo stato di avanzamento della informatizzazione del Sistema; sofferente il livello di sorveglianza delle malattie infettive (la frequenza delle sierotipizzazioni di Pn è addirittura in calo); sofferente la formazione degli operatori; sofferente il sistema di report per un ritorno di informazione al territorio. Ci sentiamo di dire che in un Paese avanzato e civile tutte queste criticità dovrebbero essere prioritarie rispetto alla vaccinazione antipneumococcica; purtroppo in questi anni non hanno mostrato nessun miglioramento del loro stato e si sono dovute confrontare con una cronica mancanza di fondi e di mezzi che non sono invece mancati per questa vaccinazione.

• *Gli studi economici* più recenti non riconoscono la vantaggiosità per PCV7 (ma la ritengono possibile per PCV10 e 13)²⁰. Ci sembrano poco convincenti gli studi di van-

taggiosità economica in generale, ancora di più quando coincidono con gli interessi di mercato, confermando il passaggio già deciso in sede aziendale da un vaccino al suo "successore". Per dare il giusto peso a queste valutazioni che sembrano tecnicamente tanto precise, bisogna rileggere certe previsioni analoghe fatte per il PCV7; a fronte di un numero massimo di MPI di 720 registrato nel 2009, era stato previsto per l'Italia un risparmio annuo di 769 infezioni invasive, 18 morti, 1323 anni di vita³⁹; in pratica si prevedeva di evitare con il vaccino un numero di eventi addirittura superiore a quelli realmente verificatisi. L'analisi per Inghilterra e Galles aveva considerato vantaggioso il PCV7 solo nell'ipotesi di una efficace *herd immunity* (che è mancata del tutto) e sulla base di incidenze di MPI molto elevate⁴⁰.

- **Rimpiazzo:** in pratica significa che con il vaccino antipneumococcico si spara a un bersaglio mobile e sfuggente. Le ragioni del rimpiazzo sono sicuramente molteplici, spaziando dal trend evolutivo secolare proprio dei ceppi di Pn all'uso improprio di antibiotici, alla pressione evolutiva causata dal vaccino stesso. Indipendentemente dal peso specifico di ognuna di queste componenti, resta il fatto che il fenomeno esiste, è rilevante in tutto il mondo, non c'è alcun motivo di credere che si sia esaurito e pone quindi una minaccia che pende come una spada di Damocle sull'efficacia anche del PCV13, come è già successo per il PCV7. Non è facile allargare lo spettro vaccinale e non è sicuro che ci sarà un ampliamento ulteriore; dato che l'effetto del vaccino è sierotipo-specifico, nonostante l'indiscussa efficacia immunologica nei confronti dei ceppi vaccinali non è improbabile l'ipotesi di una protezione clinica "a scadenza". I dati inglesi sui ceppi patogeni non PCV13 sono a questo proposito particolarmente allarmanti.

Conclusioni

Quello che rende diverso il PCV dagli altri vaccini raccomandati

nel calendario di Sanità pubblica è l'aura di poca chiarezza che lo contraddistingue.

Per un operatore che deve offrire al vaccinando le migliori informazioni possibili per una scelta consapevole, è facile definire lo scopo e gli effetti degli altri vaccini raccomandati: lo scopo è quello di eliminare malattie potenzialmente pericolose e non curabili, molto diffuse in mancanza di vaccinazione, attraverso l'eliminazione dello specifico microrganismo (anti-polio, pertosse, Hi, epatite B, morbillo, rosolia, parotite) o impedendo ai suoi strumenti di offesa di agire (anti-tetano, difterite). A parte gli ovvi miglioramenti tecnici, quei vaccini sono uguali a se stessi da decenni e i loro effetti positivi (maggiori o minori secondo i casi) sono dimostrati dal calo delle patologie affrontate.

Quando è stato introdotto il PCV7, essendo "a priori" improponibile l'eliminazione della MP, non era invece chiaro quale fosse l'obiettivo (evitare le MPI gravi o le infezioni respiratorie); non era chiara la rilevanza di queste patologie nel nostro Paese, per cui si sono presi in considerazione dati che sovrastimavano fortemente le MPI gravi; si è anche sovrastimata la capacità protettiva del vaccino; non si è dato il rilievo dovuto al rischio (poi realizzatosi) di veder vanificarsi gli effetti a causa del rimpiazzo dei ceppi patogeni. C'è stato qualche inascoltato richiamo a un atteggiamento prudente di attesa⁴¹: la MP non si presentava come un'emergenza sanitaria e quindi non c'era la fretta di dover agire con immediatezza. I dati, oltre che confusi, erano spesso forniti dall'azienda produttrice del vaccino o presi da realtà sociali-economiche-etniche diverse e quindi poco utili a stabilire l'appropriatezza dell'intervento. Mancava un adeguato sistema di sorveglianza che si chiedeva a gran voce di predisporre. Bisognava migliorare la formazione tecnica del personale.

Si è scelta la strada di introdurre il vaccino nonostante le incertezze testimoniate anche dai tanti condizionali con cui si esprimeva il PNV 2005-2007. Continua però a

mancare ogni tipo di report ufficiale (a parte le tabelle dell'ISS); non si conosce neppure il tasso di copertura nazionale; la sorveglianza è approssimativa (l'identificazione dei sierotipi è anzi in calo); gli opinion leader riconoscono l'esistenza del rimpiazzo solo ora che è disponibile un vaccino contro alcuni dei ceppi emergenti, ma si trascura di sottolineare che ce ne sono tanti altri che non vedono l'ora di lasciare la panchina e scendere in campo, come dimostra l'efficiente sistema di sorveglianza inglese.

Il quadro non è ottimistico: la MP fa vittime dove il vaccino non c'è e comunque anche lì probabilmente sarebbero più utili interventi di altro tipo. Nei Paesi ricchi si vive invece un incredibile paradosso: la MPI grave ha una frequenza non molto alta e il vaccino produce risultati meno buoni del previsto, con grande assorbimento di risorse. Non sarà facile venir fuori da questo pasticcio; la vaccinazione antipneumococcica non ci sembra garantire tutti i criteri di appropriatezza che sono richiesti, ma crediamo che ben difficilmente sarà rimessa in discussione; crediamo però che un Servizio Sanitario in grado di permettersela, se vuole mostrarsi credibile, dovrebbe garantire quella sorveglianza efficace e puntuale sempre promessa e mai compiutamente strutturata, un sistema di report che faccia tornare al territorio tutte le informazioni utili e necessarie, un adeguamento di strutture e mezzi adeguati ai servizi moderni, un programma di formazione efficace, uno stanziamento di risorse materiali e di energie che permetta finalmente di centrare gli obiettivi prioritari fissati da tanti anni. Crediamo infine nel bisogno di un dibattito aperto e non conformistico che permetta a operatori e utenti di accedere a una informazione chiara e completa, unico strumento capace di garantire una adesione matura e convinta ai programmi di vaccinazione raccomandati.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Rapporto del Comitato sulle malattie infettive. Red Book ed. 2009 - Capitolo Pneumococco: 524-35.
2. Siegrist CA. *Vaccine Immunology*. General Aspect of Vaccination: 17-37.
3. *Weekly Epidemiological record* 23 March 2007, 82nd Year / No. 12, 2007, 82, 93-104; <http://www.who.int/wer>
4. Delibera AIFA del 16-04-2010. GU n° 100 del 30-04-2010.
5. www.iss.it rapporti Istituzionali 09/29 Studio ICONA 2008.
6. *Vaccinare oggi & domani*, anno 2010-vol.1 Suppl.al fascicolo 1, Introduzione degli Autori.
7. Wardlaw TM, Johansson EW, Hodge M. Pneumonia, the forgotten killer of the children; http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9280640489/fr/index.html.
8. Protocollo per la Sorveglianza delle malattie infettive da *Streptococcus pneumoniae* in Piemonte e Puglia; http://epidem.aslsl.it/uploads/documenti/17_protocollo_pnc.PDF.
9. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007; GU, Suppl ordinario 14 aprile 2005, pag. 33.
10. Castiglia P, Gallisai D, Sotgiu G. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in Sardinian children; Poster of ISPPD-4 Helsinki 2004 (4° Simposio Internazionale sulle patologie da Pneumococco).
11. Romano G, Poli A, Tardivo S. Invasive pneumococcal diseases in age group 0-36 months: results from a perspective surveillance program in Northern-eastern Italy. Poster of ISPPD-4, Helsinki 2004.
12. D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, et al. and Italian PNC-Euro Working Group. Incidence of vaccine preventable pn. Invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine* 2005; 23:2494-500.
13. <http://www.simi.iss.it/dati.htm>.
14. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, et al. Molecular detection methods and serotyping performed directly on clinical samples improve diagnostic sensitivity and reveal increase incidence of invasive disease by *Streptococcus pneumoniae* in Italian children. *J Med Microbiol* 2008; 57:1205-12.
15. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 2008; 13(35).pii:18962.
16. Haut Conseil de la Santé Publique AVIS relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, 11 décembre 2009; www.hcsp.fr.
17. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis. *N Engl J Med* 2009; 360:244-56.
18. Kaye P, Malkani R, Martin S, et al. IPD in England & Wales after PCV7; potential impact of 10 and 13-valent vaccines; <http://www.hpa.nhs.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/>.
19. Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AG, et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands Emerging Infectious Diseases; www.cdc.gov/eid. Vol. 16, No. 5, May 2010.
20. Rozenbaum MH, Sanders EAM, van Hoek AJ, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010; 340: c2509.
21. Almagro CM, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by non vaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008; 46:174-82.
22. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. GU, Suppl. ordinario 14 aprile 2005, pag. 36.
23. <http://www.epicentro.iss.it/temi/infettive/pdf/tabelle-sito-simi2.pdf>.
24. Durando P, Crovari P, Ansaldo F, et al. Universal childhood immunisation against *Streptococcus pneumoniae*: The five-year experience of Liguria Region, Italy. *Vaccine* 2009; 27:3459-62.
25. http://www.sanita.regione.lombardia.it/cs/Satellite?c=Redazionale_P&childpagename=DG_Sanita/Detail&cid=1213323009201&packedargs=menu-to-render%3D1213277-441847&pagename=DG_SANWrapper&rendermode=previewnoinsite.
26. <http://www.epicentro.iss.it/regioni/emilia/pdf/malattieInvBattERO9.pdf>.
27. Pavia M, Bianco A, Nobile CGA, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 123:e1103-e1110.
28. Nelson JC, Jackson M, Yu O, et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine* 2008; 26: 4947-54.
29. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:250-4.
30. Ministero della Salute. Circolare 0024720-P del 27-05-2010.
31. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. GU Suppl. ordinario 14 aprile 2005, pag. 30-31.
32. www.ministerodellasalute.it/malattieinfettivevaccinazioni/copertura.
33. Piano Nazionale Vaccini 1998-2000 PAG 17; http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:IHj7rDSOb4J:www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_77_allegato.pdf+PIANO+NAZIONALE+VACCINI+2000&hl=it&gl=it&pid=bl&srcid=ADGEESgOQDbiziLioQ3SOkOzu_MjMwbfITfV7IJ6NsHh0_10NgunwivGdVrWFLrXtx8U5F4XjGauhztToA6Gjlljp3-UIQWHEWpCaKDsOG8p3S1ROyRtJarSRpEk9lad7uKkrj9zv0jU5&sig=AHIEtbS3F2NOxJw1F66i56xv-8khd4C73w
34. Piano Nazionale per l'eliminazione di morbillo e rosolia congenital. GU Suppl. ordinario n° 195 al n° 297 del 23-12-2003; <http://www.governo.it/backoffice/allegati/20894-1712.pdf>.
35. <http://www.epicentro.iss.it/focus/morbillo/morbillo.asp>.
36. Giambi C, Filia A, Ciofi degli Atti ML, Rota MC, Salmaso S. Allarme rosolia: promuovere gli interventi per vaccinare le donne suscettibili in età fertile. B. e. n. Vol. 21 numero 5 maggio 2008; <http://www.epicentro.iss.it/ben/2008/maggio/1.asp>.
37. Gruppo ACP Salento e ACP Puglia-Basilicata. Prevalenza di mamme sieronegative per rosolia in Puglia. *Quaderni acp*, in pubblicazione.
38. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007, pag.16-17.
39. Marchetti M, Colombo GL. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine* 2005; 23(37):4565-76.
40. Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004; 22:4203-14.
41. Grandori L, Bonati M, Gangemi M. 8 passi di prevenzione a tutela della salute dei bambini. *Medico e Bambino* 2006; 25:643-6.

Articolo tratto integralmente da *Medico e Bambino* 2010; 29: 636-44 per gentile concessione dell'editore.



-  Interazioni tra farmaci
-  Compatibilità tra farmaci e soluzioni infusionali
-  Informazioni per il paziente
-  Quesiti alla redazione
-  Farmacovigilanza
-  Legislazione
-  Siti consigliati
-  Iscriviti alla newsletter
-  Area riservata
-  Formazione a distanza (FAD)
-  Tutela della privacy
-  Ricorda password
-  Richiedi password per accedere al sito ISF



Noi aderiamo ai principi HONcode.
Verifica qui



Ultimo aggiornamento: 06/23/2010

NEWS

[L'ECM per chi lavora in farmacia](#)
Aperte le iscrizioni ai Corsi di Formazione a distanza (FAD) per il 2010

[La salute degli occhi](#)
Il nuovo opuscolo di educazione sanitaria

[L'influenza A/H1N1: il virus, i vaccini e i farmaci](#)
Le evidenze disponibili

[Una volta si chiamava Téchne.....](#)
La nuova versione online

[L'informazione sui farmaci prodotta dalle ditte](#)
I pericoli di un'estensione ai cittadini

["Relevant health information for empowered Citizen"](#)
Una proposta per una corretta informazione sanitaria per i cittadini europei

[Prescrivere per principio attivo](#)
La posizione dei bollettini ISDB



powered by lotus
domvo

informazioni sui farmaci - drug and therapeutics bulletin - sani & in forma - la bussola -
interazioni tra farmaci - compatibilità tra farmaci e soluzioni infusionali
chi siamo - mappa del sito - abbonati - contattati



International
Society of
Drug Bulletins

Informazioni sui Farmaci



L'immagine che è stata scelta come "marchio" del bollettino, nella sua rinnovata veste tipografica, in occasione dell'insediamento del nuovo Comitato di Redazione, riprende l'elemento iconografico della carta intestata delle Farmacie Comunali Riunite nei primi anni del '900. Il soggetto rappresenta una figura alata, angelica, quasi certamente una libera interpretazione della figura mitologica della dea greca della sanità Igea, che regge un serpente e ne sprema il veleno per raccogliarlo in una ciotola. Il veleno, in questo contesto, liberato dalla sua insita pericolosità attraverso il "filtro" della figura benefica che lo stringe, ha una valenza positiva perché rappresenta il "farmaco", parola che in greco significa sia "rimedio terapeutico" che "veleno". Il farmaco, ciò che ha il potere di curare, trae così la propria origine dal veleno che diventa non più simbolo di morte bensì di vita, un antidoto che aiuta a raggiungere lo stato di salute. Quindi il bene, la vita, la figura angelica/divinità guaritrice che "dominano" sul male, la morte, il serpente, trasformando il siero morbifero in rimedio salutare.

NOTIZIE AMMINISTRATIVE

Abbonamento annuo 6 fascicoli con periodicità bimestrale

ABBONAMENTO ANNO 2011 (prezzo comprensivo di I.V.A.)

- Individuale cartaceo + online	€ 60,00
- Individuale solo online	€ 50,00
- Copia singola e/o arretrata individuale	€ 12,00
- Istituzionale cartaceo + online (Aziende, Farmacie, Biblioteche, ecc.)	€ 85,00
- Istituzionale solo online	€ 75,00
- Copia singola e/o arretrata istituzionale	€ 15,00
- Estero	€ 95,00

ACCESSO ONLINE ANNO 2011

Le chiavi di accesso sono nominali, è necessario abbinarle ad un indirizzo di posta elettronica ed hanno la stessa validità dell'annata editoriale.

L'abbonamento può essere sottoscritto con versamento sul c/c postale n. 11738424
o con invio di assegno bancario a: Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Farmacie Comunali Riunite - via Doberdò n. 9 - 42122 Reggio Emilia
o collegandosi al sito Internet delle Farmacie Comunali Riunite all'indirizzo
www.informazionisuifarmaci.it

Fascicoli eventualmente non ricevuti, qualora richiesti entro 6 mesi dalla data di pubblicazione, verranno rispediti gratuitamente; oltre tale termine verrà applicato il costo di un singolo fascicolo.

La riproduzione totale o parziale di articoli, note, tabelle, dati, pubblicati su *Informazioni sui Farmaci* deve essere preventivamente autorizzata dall'editore.

Nessuna parte della pubblicazione può, comunque, essere riprodotta od usata a scopo promozionale o pubblicitario.



Finito di stampare nel mese di Aprile 2011 da Nerocolore di Correggio

In caso di mancato recapito restituire a
Farmacie Comunali Riunite - Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Il mittente si impegna a pagare le tasse dovute.

Euro 12,00