IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Equivalenza clinica tra farmaci generici e branded nel trattamento delle malattie cardiovascolari: revisione sistematica e metanalisi

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/128308 since

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

19 July 2024

SIF WEB FARMACOLOGIA

SIF – Farmaci in evidenza

Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 27 del 15.12.2008

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- **Equivalenza clinica tra farmaci generici e *branded* nel trattamento delle malattie cardiovascolari: revisione sistematica e metanalisi**
- **Confronto tra rosiglitazone e pioglitazone sugli esiti cardiovascolari in pazienti anziani diabetici**
- **Uso off-label di farmaci nei bambini: le evidenze disponibili possono evitare inutili sperimentazioni in pediatria? Il caso degli inibitori della pompa protonica per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo**
- **Aggiunta di sildenafil al trattamento cronico con epoprostenolo per endovena in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare: lo studio PACES (*Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil*)**
- **Corticosteroidi per via inalatoria in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile**
- **Una terapia prolungata con eritromicina è associata a riduzione delle esacerbazioni della BPCO**
- **Uso profilattico di steroidi per via parenterale in pazienti adulti per prevenire complicanze post-estubazione a carico delle vie aeree: una metanalisi di trial clinici randomizzati controllati vs placebo**
- **Terapia antiretrovirale precoce e mortalità in lattanti HIV-infetti: lo studio CHER (*Children with HIV Early Antiretroviral Therapy*)**
- **Tenofovir disoproxil fumarato *vs* adefovir dipivoxil per l'epatite B (HBV) cronica**
- **INTEREST: gefitinib *versus* docetaxel nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule pretrattato. Uno studio randomizzato di fase III**

Equivalenza clinica tra farmaci generici e *branded* nel trattamento delle malattie cardiovascolari: revisione sistematica e metanalisi

A cura del Dott. Gianluca Miglio

L'uso dei generici può aiutare a contenere la spesa farmaceutica. I generici sono chimicamente equivalenti ai corrispondenti farmaci di marca (*branded*) in termini di componenti attivi ma possono differire in altre caratteristiche quali il colore o la forma delle unità posologiche, gli eccipienti, i rivestimenti ed i processi produttivi. In base ai dati farmacocinetici, le Autorità regolatorie autorizzano l'immissione in commercio delle formulazioni generiche che si sono dimostrate bioequivalenti. Sia i medici sia i pazienti hanno talvolta espresso preoccupazioni circa la possibilità che i generici possano non essere equivalenti, in termini di efficacia clinica, alle corrispondenti formulazioni *branded*.
L'obiettivo dello studio è stato riassumere le evidenze relative al confronto tra farmaci generici e *branded* utilizzati nelle malattie cardiovascolari ed esaminare i punti di vista degli editorialisti su questo argomento.

Utilizzando MEDLINE, EMBASE e l'*International Pharmaceutical Abstracts* è stata realizzata una ricerca sistematica degli articoli, *peer-reviewed*, in inglese, pubblicati tra il gennaio 1984 e l'agosto 2008 su riviste di interesse medico. Sono state impiegate chiavi di ricerca relative a tre domini: il tipo di studio (es. *clinical study*, *crossover*, *equivalens*, *effects* e *outcomes*), i prodotti d'interesse (es. *brand-name*, *nonproprietary*, *generics*, *innovators*, *patents* e *pharmaceutical drug*), la medicina cardiovascolare. Per questo dominio sono state utilizzate chiavi di ricerca generali (es. *cardiovascular*, *heart*, *hematologic*), malattie cardiovascolari (es. *atherosclerosis*, *hyperlipid*, *ischemia*) e classi di farmaci pertinenti (es. *β-agonist*, *anticoagulant*).

Sono stati inclusi gli studi che hanno confrontato un *brand-name* approvato dalla FDA (o una sua formulazione identica) con almeno una sua versione generica, prodotte da aziende diverse. Il confronto ha riguardato almeno un end point di efficacia clinica o di sicurezza (es. frequenza cardiaca, pressione arteriosa, diuresi), un esame di laboratorio (es. INR, LDL, elettroliti urinari), la mortalità e la morbilità e il ricorso a strutture sanitarie.
Sono stati inclusi sia gli RCT sia gli studi osservazionali; sono stati esclusi i case studies, le analisi qualitative di efficacia, le valutazioni di farmacoeconomia, gli studi in vitro o sugli animali.
Sono state valutate diverse variabili correlate all'organizzazione e agli outcome degli studi: il disegno dello studio, la lista delle fonti di finanziamento, il luogo dove è stato svolto (USA vs non-USA), le caratteristiche della popolazione esaminata, il numero e l'età media dei partecipanti, gli end point clinici e, se riportate, le fonti di finanziamento degli autori.
La qualità metodologica degli RCT è stata valutata utilizzando la scala Jadad in 5 punti, quella dei trial non randomizzati mediante la 9-star Newcastle-Ottawa scale. I farmaci sono stati suddivisi in due gruppi: quelli con ampio indice terapeutico (IT) e quelli con ristretto IT. In aggiunta sono stati esaminati gli editoriali pubblicati nello stesso periodo, nei quali è stato affrontato il tema dell'appropriatezza d'uso dei generici in ambito cardiovascolare.

La ricerca, condotta nel settembre 2008, ha identificato 8556 citazioni tra cui sono stati selezionati 46 articoli relativi a 9 differenti classi di farmaci cardiovascolari. Sul totale dei 46 articoli, 23 (49%) descrivevano studi di bioequivalenza nei quali è stato fatto un confronto del profilo farmacocinetico e di efficacia; 18 (38%) hanno coinvolto soggetti giovani e sani; 21 (45%) sono stati pubblicati prima del 2000 e solo 17 studi (36%) sono stati condotti negli USA.

Quasi tutti i trial (31/34, 91%) che hanno confrontato specialità contenenti farmaci con ampio IT erano RCT con disegno in crossover. Nove articoli erano relativi al confronto specialità/generico di β-bloccanti: metoprololo (n=2), atenololo (n=3), carvedilolo (n=1) e propranololo (n=3). Undici erano relativi ai diuretici: furosemide (n=10) e l'associazione triamterene/idroclorotiazide (n=1).

Sette riguardavano i calcio-antagonisti: amlodipina (n=3), verapamile a rilascio immediato (n=2) o ritardato (n=2) e diltiazem (n=1). Tre studi erano sugli antiaggreganti piastrinici: clopidrogrel (n=2) e acido acetilsalicilico in formulazione gastroresistente (n=1). Uno studio, infine, era relativo a enalapril, 2 alla simvastatina, 1 alla terazosina.
L'equivalenza clinica tra specialità/generici stata riportata in tutti gli RCT sui β-bloccanti (7/7), nel 91% di quelli sui diuretici (10/11), nel 71% di quelli sui calcio-antagonisti (5/7), in tutti quelli sugli antiaggreganti piastrinici (2/2), sulla simvastatina (1/1), sull'enalapril (1/1) e sulla terazosina (1/1).

Tredici articoli hanno confrontato specialità contenenti farmaci con ristretto IT. Due hanno confrontato gli outcome clinici relativi a farmaci antiaritmici di classe I: propafenone (n=1) e procainamide (n=1); 11 quelli relativi al warfarin. L'equivalenza clinica tra le specialità è stata riportata in tutti gli RCT sugli antiaritmici (1/1) e sul warfarin (5/5).

La metanalisi dei dati riportati in 30 studi (837 soggetti) ha permesso di ricavare un *effect size* di -0,03 (CI 95% -0.15 – 0.08), indicando la non superiorità dei farmaci *branded* rispetto ai generici.

Tra i 43 editoriali e commenti selezionati, 19 (44%) sono stati pubblicati tra il 1993 e il 1999, 14 tra il 2000 e il 2008. Venticinque trattavano il tema dei generici in ambito cardiovascolare in maniera ampia, mentre 18 (25%) erano focalizzati sui farmaci di interesse cardiovascolare con ristretto IT. Ventitre (53%) esprimevano una visione negativa riguardo l'intercambiabilità tra specialità e generici, 12 (28%) incoraggiavano la sostituzione, i restanti non giungevano ad alcuna conclusione. Tra gli editoriali che specificatamente trattavano il tema dei farmaci con ristretto IT, 12 (67%) scoraggiavano la sostituzione con i generici mentre 4 (22%) la sostenevano.

Le evidenze non supportano la superiorità dei farmaci *branded* rispetto ai generici. Ciononostante, numerosi editoriali esprimono un'opinione a sfavore dell'intercambiabilità tra le diverse specialità.

Nella discussione gli autori evidenziano alcuni limiti dello studio. La maggior parte degli articoli esaminati descrivevano studi di bioequivalenza, non adeguatamente progettati per discriminare differenze negli outcome clinici. Spesso il confronto è stato fatto in base all'ipotesi della "superiorità" piuttosto che della "non inferiorità". Molti studi hanno coinvolto soggetti giovani e sani, una popolazione che non rappresenta adeguatamente i pazienti con malattie cardiovascolari. Per diverse classi di farmaci sono disponibili pochi dati per poter trarre delle conclusioni. Diversi studi erano a breve-termine e non sono, quindi, disponibili dati per effettuare confronti su outcome a lungo termine (es. percentuali di infarto o mortalità).
Infine, gli autori sottolineano che in circa la metà degli studi (23/47) e praticamente in tutti gli editoriali non sono state riportate le fonti di finanziamento.

Parole chiave: farmaci generici e *branded*, malattie cardiovascolari, revisione e metanalisi.

Riferimento bibliografico
Kesselheim et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300; 2514-26.

Confronto tra rosiglitazone e pioglitazone sugli esiti cardiovascolari in pazienti anziani diabetici

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

Nella fase di sorveglianza post-marketing è stato rilevato un aumento del rischio di insufficienza cardiaca congestizia (ICC) in associazione all'impiego di rosiglitazone e pioglitazone. Due recenti metanalisi hanno evidenziato, inoltre, la possibilità che il rosiglitazone possa aumentare i rischi di

infarto miocardico e ICC. Una metanalisi simile di studi clinici randomizzati ha confermato un incremento del rischio di ICC per il pioglitazone, ma non ha evidenziato una correlazione significativa tra l'impiego del farmaco e l'end point composito costituito da mortalità, infarto miocardico e stroke, contrariamente a quanto rilevato per il rosiglitazone. Un trial randomizzato che ha incluso 802 pazienti diabetici ha comparato gli effetti dei due tiazolidindioni su livelli lipidici e controllo glicemico. A fronte di risultati comparabili sulla glicemia, lo studio ha dimostrato un profilo nettamente superiore del pioglitazone sul miglioramento dell'assetto lipidico.
Un recente studio caso-controllo canadese ha evidenziato rischi più elevati di ospedalizzazione per ICC ed IM in pazienti trattati con glitazoni rispetto a quelli in terapia con altri ipoglicemizzanti orali, senza però chiarire il contributo dei singoli farmaci all'incremento di questi rischi.

La discrepanza dei dati di sicurezza dei due tiazolidindioni ha aperto un dibattito sulla opportunità della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del rosiglitazone e sulla eventuale necessità di effettuare lo switch a pioglitazone nei pazienti trattati con rosiglitazone. Sebbene gli effetti cardiovascolari e di mortalità sembrino prevalentemente correlati a quest'ultimo farmaco, non sono attualmente disponibili dati di confronto diretto tra i 2 tiazolidindioni che permettano di trarre conclusioni definitive.
Al fine di confrontare gli esiti cardiovascolari e la mortalità da tutte le cause in pazienti trattati con pioglitazone e rosiglitazone, è stato quindi condotto uno studio su una coorte di pazienti anziani diabetici che hanno iniziato la terapia antidiabetica con uno dei 2 tiazolidindioni.

L'analisi è stata effettuata sui dati di assicurazione sanitaria provenienti dal *New Jersey Pharmaceutical Assistance for the Aged and Disabled program* nel periodo compreso tra il 1 gennaio 1999 ed il 31 dicembre 2004 e dal *Pennsylvania Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly program* nel periodo 1 gennaio 1999-31 dicembre 2005.
Sulla base dei dati di prescrizione nazionali statunitensi, sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti di età >65 anni che avevano ricevuto una nuova prescrizione di glitazoni, indipendentemente dal fatto di aver utilizzato o meno in precedenza altri farmaci antidiabetici. Sono stati esclusi i soggetti che utilizzavano troglitazone e quelli trattati con rosiglitazone e pioglitazone in combinazione con metformina a dose fissa.

Nello studio sono stati considerati quattro differenti outcome, di cui quello primario era rappresentato dalla mortalità da tutte le cause e quelli secondari da infarto miocardico, stroke e ricoveri per ICC.

Su 28.361 pazienti selezionati, il 50,3% ha iniziato un nuovo trattamento con pioglitazone e il 49,7% con rosiglitazone. Le caratteristiche basali dei pazienti erano sovrapponibili tra i due gruppi, sebbene i soggetti trattati con rosiglitazone presentassero, rispetto agli utilizzatori di pioglitazone, una maggiore frequenza di pregressa patologia arteriosa coronarica, un minore utilizzo di beta-bloccanti e statine, un maggior numero di giorni di ospedalizzazione nei 6 mesi antecedenti allo studio.

Durante un follow-up di 29.060 anni-persona, sono deceduti 1869 soggetti. Nelle analisi primarie sono stati esclusi i pazienti che hanno effettuato uno switch ad altro glitazone e quelli che hanno sospeso il trattamento per oltre 60 giorni.
Il tempo mediano di esposizione ai farmaci in studio è risultato pari a 217 (380) e 215 (369) giorni per gli utilizzatori, rispettivamente, di pioglitazone e rosiglitazone. Le frequenze crude degli eventi per 1000 anni-persona corrispondevano a 59.7 per pioglitazone ed a 69.2 per rosiglitazone, con un valore di IRR non aggiustato pari a 1.17 (CI 95% 1.06-1.28). Dopo aggiustamento per un'ampia serie di caratteristiche dei pazienti, è stata osservata una frequenza di mortalità maggiore del 15% nei trattati con rosiglitazone rispetto agli utilizzatori di pioglitazone (CI 95% 5-26%).

Nella popolazione in studio, 737 pazienti hanno sperimentato infarto miocardico, con una frequenza di eventi pari a 26.5 per 1000 anni-persona tra gli utilizzatori di rosiglitazone e 24.7 per 1000 anni-persona tra gli utilizzatori di pioglitazone. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due farmaci nell'incidenza di infarto miocardico e di stroke.
L'uso di rosiglitazone è stato invece associato ad un rischio maggiore del 13% di ospedalizzazione per ICC (CI 95% 1-26%).

Lo studio risente di alcune limitazioni poiché i pazienti non sono stati randomizzati al trattamento con i 2 farmaci in studio. Non è stato possibile, inoltre, validare gli outcome clinici, individuare la causa di numerosi decessi e verificare l'aderenza alla terapia, poiché tali dati sono stati derivati indirettamente da database assicurativi.

In conclusione, i risultati dello studio, condotto su un'ampia popolazione anziana statunitense, sono compatibili con un aumento della mortalità da tutte le cause e del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia nei pazienti trattati con rosiglitazone, rispetto agli utilizzatori di pioglitazone. Tra i due farmaci non sono state individuate differenze di rischio di IM o stroke .
Sebbene gli studi precedenti abbiano indicato che l'incremento del rischio con l'impiego di rosiglitazone risieda soprattutto nella sua tossicità a livello cardiovascolare, la presente analisi suggerisce che le differenze osservate nel rischio di mortalità da tutte le cause potrebbero essere ancora più rilevanti nei pazienti anziani. Per quanto il pioglitazone abbia mostrato un ridotto rischio di mortalità rispetto al rosiglitazone, non può comunque essere considerato un farmaco del tutto sicuro in considerazione del rischio ben documentato di ICC associato al suo impiego.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di avere ricevuto compensi economici per collaborazioni con diverse ditte farmaceutiche.

Parole chiave: rosiglitazone/pioglitazone, rischio cardiovascolare, studio di coorte.

Riferimento bibliografico
Winkelmayer WC et al. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. Arch Intern Med 2008; 168: 2368-75.

Uso off-label di farmaci nei bambini: le evidenze disponibili possono evitare inutili sperimentazioni in pediatria? Il caso degli inibitori della pompa protonica per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo

A cura della Dott.ssa Paola D'Incau

L'uso off-label dei farmaci nella popolazione pediatrica è molto diffuso e negli ultimi anni sta suscitando sempre più interesse. Nell'Unione europea (UE), ≥50% dei farmaci utilizzati nei bambini è stato valutato solo negli adulti e non necessariamente per la stessa indicazione (*Conroy S et al. Br Med J 2000; 320:79–82).* L'assenza di informazioni e di formulazioni farmaceutiche appropriate per la popolazione pediatrica può esporla ad effetti indesiderati o a mancanza di efficacia dovuta alla somministrazione di dosi non sufficienti.

L'obiettivo di questo studio consisteva nella revisione delle evidenze cliniche disponibili nella letteratura scientifica pubblicata relative all'uso degli inibitori di pompa protonica (PPI) per il trattamento pediatrico della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) al fine di stabilire se l'assenza di indicazioni autorizzate può essere giustificata. Un ulteriore obiettivo era descrivere le possibili differenze nelle indicazioni pediatriche approvate per i PPI nel trattamento della GERD tra le due più grandi Agenzie regolatorie, l'EMEA e la FDA.

È stata eseguita una ricerca preliminare per determinare lo status regolatorio dei PPI (omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo e pantoprazolo) approvati in Europa e negli Stati Uniti, tramite, rispettivamente, il database europeo EUDRANET (http://ec.europa.eu/idabc/en/document/2291) e il sito web della FDA website (www.fda.gov).
La ricerca bibliografica è stata condotta sui database MEDLINE ed EMBASE da gennaio 1990 a giugno 2008. Sono state considerate eleggibili per la revisione tutte le sperimentazioni cliniche sull'uso off-label dei PPI per il trattamento della GERD nei bambini (età 0-17 anni). L'analisi è stata limitata ai trial effettuati su pazienti la cui fascia di età non era stata ancora inclusa nelle indicazioni approvate dall'UE (ad esempio, per l'omeprazolo sono stati analizzati solo gli studi che includevano bambini tra 0-2 anni di età).
Sono stati valutati i dati disponibili sulla farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza di ciascun farmaco. Il profilo di sicurezza di ogni farmaco è stato analizzato attraverso un confronto degli eventi avversi (AE) identificati per gli adulti ed elencati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) rispetto agli eventi avversi riportati nei trial pediatrici.
La classificazione dell'appropriatezza dell'uso off-label dei PPI nei bambini affetti da GERD (altamente, moderatamente o scarsamente appropriato), è stata effettuata sulla base di tre criteri specifici: è stato attribuito il grado più elevato di appropriatezza se erano disponibili almeno due trial di efficacia, due studi di farmacocinetica e se il profilo di sicurezza era paragonabile a quello valutato negli adulti. La mancanza di uno o più dei suddetti criteri portava ad una diminuzione del punteggio della classificazione. Come criteri di valutazione di appropriatezza sono stati considerati anche la forza degli end point e la solidità del disegno dello studio. Anche se end point surrogati, il monitoraggio del pH nelle 24 ore e /o l'endoscopia, sono stati considerati dei fattori predittivi di efficacia accettabili. I trial clinici randomizzati e controllati, in doppio cieco, sono stati considerati il livello di evidenza più elevato.

I cinque PPI attualmente commercializzati nell'UE (omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo) sono stati approvati tramite la procedura di mutuo riconoscimento. Di questi cinque PPI, solo l'omeprazolo riporta un'indicazione pediatrica (in bambini di età ≥2 anni). Anche se l'esomeprazolo, l'isomero S dell'omeprazolo, non presenta formalmente le indicazioni pediatriche, il RCP europeo contiene informazioni sulla posologia da rispettare nei bambini <12 anni. Alla fine di giugno 2007 anche per il pantoprazolo sono state aggiunte delle informazioni sulla posologia negli adolescenti ma nessuna modifica nella sezione indicazioni terapeutiche.

Lo scenario negli Stati Uniti sembra differente: tre su cinque molecole (omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo) sono attualmente autorizzate nei bambini, anche se con l'esclusione dei neonati e dei bambini di età <1 anno(esomeprazolo, lansoprazolo) e 2 anni (omeprazolo).
Da rilevare che in USA lansoprazolo ed esomeprazolo sono autorizzati nella fascia di età compresa tra 1-17 anni ma non nell'Unione Europea. I PPI commercializzati più di recente (rabeprazolo e pantoprazolo) non sono autorizzati per l'uso nei bambini né in USA né nell'Unione Europea.

Sono stati selezionati 19 studi clinici sulla valutazione dei PPI per il trattamento della GERD nei bambini, di cui 8 erano trial multicentrici; >40% degli studi sono stati condotti in USA.
I dati sull'**omeprazolo** derivano da 6 trial sull'efficacia di cui 2 anche sul profilo farmacocinetico e 3 randomizzati e controllati (RCT). La durata degli studi variava da 7 giorni a 3 mesi, per un totale di 151 bambini arruolati.
Per quanto riguarda il **lansoprazolo**, le evidenze sono state ricavate da 6 studi (di cui 1 solo RCT) che valutavano l'efficacia e la farmacocinetica, della durata da 5 giorni a 3 mesi, su un totale di 282 bambini.
Relativamente all'**esomeprazolo**, gli studi disponibili erano 4, sul profilo farmacocinetico, di efficacia e sicurezza, su un totale di 257 bambini.
Per il **pantoprazolo** il miglioramento dei sintomi della GERD è stato analizzato in 2 trial sull'efficacia (1 solo era un RCT), della durata media di 1,5 mesi, su un totale di 68 bambini.

Infine, per l'ultimo PPI commercializzato, il **rabeprazolo**, è stato recuperato solo 1 trial sulla farmacocinetica e sulla sicurezza, su una popolazione di 24 bambini.

Tutti gli sudi sulla farmacocinetica sono stati disegnati con l'obiettivo di determinare i dosaggi. La posologia adottata era omogenea nei trial che hanno valutato la stessa molecola, mentre è stata osservata una certa eterogeneità in termini di formulazioni utilizzate.
Nessuno di questi studi è stato concepito come trial comparativo per confrontare i differenti PPI. Per l'omeprazolo e l'esomeprazolo, le prove sull'efficacia e la farmacocinetica sono state ricavate da almeno 3 RCT (in molti casi, i trial erano in doppio-cieco).
In oltre il 70% dei trial sull'efficacia, l'attività di ciascun farmaco è stata valutata su end point basati sul monitoraggio del pH nelle 24 h, spesso accompagnato da un'endoscopia.

Sulla base degli eventi avversi riportati nei trial inclusi nell'analisi, tutti i composti presentavano un profilo di sicurezza paragonabile a quello descritto negli adulti. Solo nel caso di omeprazolo gli eventi avversi a carico dell'apparato respiratorio erano più frequenti nei bambini di età compresa tra 0-2 anni rispetto agli adulti. Ciò è confermato anche da dati recenti presenti in letteratura (*Berni Canani R et al Pediatrics 2006; 117: e817–e820*).

L'uso pediatrico di tipo off-label di omeprazolo, lansoprazolo e esomeprazolo è stato valutato come altamente appropriato sulla base delle consistenti evidenze disponibili sulla farmacocinetica, sull'efficacia e sulla sicurezza.
Una moderata appropriatezza è stata attribuita alla terapia con pantoprazolo, a causa della mancanza di dati sulla farmacocinetica e alle evidenze di efficacia insufficienti. Non essendo disponibili adeguate evidenze per il rabeprazolo, il suo uso off-label nei bambini è stato ritenuto scarsamente appropriato.

Considerando che tra i cinque PPI autorizzati in Europa solo uno, l'omeprazolo, ha ottenuto le indicazioni terapeutiche pediatriche, qualsiasi impiego dei PPI per il trattamento della GERD in pazienti di età <2 anni e l'uso pediatrico di tutti i PPI, eccetto l'omeprazolo, in pazienti tra i 2 ed i 17 anni, è da considerarsi off-label nell'Unione Europea.
Sono state inoltre osservate delle discrepanze tra le Agenzie regolatorie in termini di indicazioni terapeutiche autorizzate: le maggiori differenze tra Unione Europea e USA erano relative alle indicazioni pediatriche di esomeprazolo, lansoprazolo e pantoprazolo. Inoltre, le informazioni contrastanti riportate nelle sezioni posologia e indicazioni terapeutiche del medesimo RCP potrebbero indurre in confusione i prescrittori.
Dalla presente analisi, omeprazolo, esomeprazolo e lansoprazolo hanno mostrato un soddisfacente livello di evidenze cliniche per l'uso pediatrico nelle fasce di età per le quali non esiste un'indicazione formalmente autorizzata.
Viene però sottolineata la questione etica dell'omeprazolo e del rabeprazolo, rispettivamente valutati come altamente e scarsamente appropriati nei bambini. Infatti, la quantità di informazioni disponibili per l'omeprazolo rende inutile la realizzazione di ulteriori trial comparativi su una molecola della stessa classe, come il rabeprazolo.

Spesso la mancanza di studi clinici nei bambini viene giustificata chiamando in causa aspetti etici, metodologici ed economici. Le conclusioni cui giunge la presente revisione sono diverse: pur essendo disponibile una consistente mole di evidenze proveniente da studi pediatrici pubblicati relativi a questa specifica patologia, l'impiego dei PPI nei bambini affetti da GERD è ancora considerato off-label.

I principali limiti dell'analisi sono due:.in primo luogo, la valutazione della sicurezza nei bambini che per ogni molecola è basata su informazioni recuperate da studi pubblicati (clinical trial, revisioni, studi osservazionali). Dato il numero limitato di pazienti arruolati nei trial clinici, possono

essere riportati solamente gli eventi clinici più frequenti. In secondo luogo, l'eterogeneità delle formulazioni utilizzate anche se, tale eterogeneità è un problema comune negli studi pediatrici.

In conclusione, l'utilizzo di farmaci non ancora valutati accuratamente nei bambini è una situazione comune in Europa, così come nel resto del mondo. La valutazione sull'appropriatezza dell'uso off-label dei PPI nei bambini potrebbe essere facilmente estesa ad altre classi di farmaci o ad altre particolari popolazioni.
Allo stesso tempo sarebbe utile tradurre le evidenze cliniche nella pratica clinica e nei processi decisionali di assistenza sanitaria come strategia utile per colmare il divario tra gli organismi di regolamentazione ed i pazienti, così da garantire l'equità e un più rapido accesso ai farmaci.

Parole chiave: bambini, uso off-label, inibitori di pompa protonica.

Riferimento bibliografico
Tafuri G et al. Off-label use of medicines in children: can available evidence avoid useless paediatric trials? The case of proton pump inhibitors for the treatment of gastroesophageal reflux disease. Eur J Clin Pharmacol 2008; DOI 10.1007/s00228-008-0560-0.

Aggiunta di sildenafil al trattamento cronico con epoprostenolo per endovena in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare: lo studio PACES (*Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil*)

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

Le terapie attualmente disponibili per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare comprendono prostacicline e loro analoghi, antagonisti dei recettori dell'endotelina ed inibitori della fosfodiesterasi. Nonostante i progressi registrati negli ultimi anni, il trattamento basato sull'impiego di un solo farmaco non è ancora soddisfacente e quindi si è cercato di disegnare delle strategie terapeutiche che associassero farmaci con meccanismi d'azione differenti per ottenere un effetto additivo o sinergico. Molte terapie combinate, però, sono state valutate quasi esclusivamente in studi non controllati ed in aperto.

Per valutare efficacia e sicurezza dell'aggiunta di sildenafil per via orale ad un trattamento cronico con epoprostenolo per via endovenosa è stato condotto (tra il luglio 2003 ed il gennaio 2006, compreso il periodo di follow-up) un trial multicentrico (46 centri ospedalieri od universitari, tra cui 1 italiano), della durata di 16 settimane, randomizzato in doppio cieco e controllato verso placebo. Lo screening dei pazienti è stato effettuato nei 21 giorni antecedenti l'avvio dello studio, seguito da una visita al basale e da controlli a 4, 8, 12 e 16 settimane. I pazienti che hanno completato lo studio e quelli che hanno richiesto modifiche alla dose di epoprostenolo a causa di un deterioramento clinico (completate cioè le 16 settimane di valutazione, hanno ricevuto almeno 4 settimane di trattamento) sono stati considerati eleggibili per uno studio di follow-up in aperto.

Sono stati reclutati pazienti (età ≥18 anni; 16 anni per gli USA) con diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare (idiopatica, familiare, secondaria all'uso di anoressizzanti, a malattie del connettivo o ad interventi chirurgici per la correzione di shunt congeniti aorto-polmonari eseguiti almeno 5 anni prima). I pazienti dovevano essere in trattamento cronico con epoprostenolo da almeno 3 mesi, con stabilizzazione della dose da almeno 4 settimane prima della randomizzazione. Sono stati esclusi i pazienti con un test del cammino dei 6 minuti inferiore a 100 metri o superiore a 450 metri o quelli in cui questo test era influenzato da fattori diversi dall'ipertensione arteriosa polmonare. Sono stati esclusi anche i pazienti che avevano modificato la dose di epoprostenolo nelle 4 settimane antecedenti la randomizzazione e quelli in trattamento con bosentan, nitrati o farmaci donatori di nitrossido.

Non sono rientrati nello studio i pazienti con ipertensione polmonare secondaria a cause diverse da quelle previste, i pazienti con patologie cardiovascolari, retinopatia, BPCO o insufficienza epatica grave, le gestanti e le donne in allattamento.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o sildenafil (secondo un rapporto 1:1) 20 mg/3 volte/die gradualmente aumentati a 40 e 80 mg/3 volte/die (in base al grado di tollerabilità) ad intervalli di 4 settimane. Se il paziente non tollerava l'aumento di dose, poteva ridurla e mantenerla al dosaggio stabilito per tutta la durata dello studio. Su 265 pazienti, 256 pazienti (123 nel gruppo placebo e 133 nel gruppo sildenafil) hanno completato lo studio.

L'outcome primario era la variazione della capacità di esercizio misurata con il test del cammino dei 6 minuti a 16 settimane, mentre gli outcome secondari comprendevano valutazioni emodinamiche, tempo di peggioramento clinico (definito in termini di decesso, ricovero per ipertensione polmonare, inizio della terapia con bosentan o variazioni della dose di epoprostenolo >10% per deterioramento clinico) ed il Borg Dyspnea Score autovalutato dai pazienti dopo aver completato il test dei 6 minuti. Gli effetti del trattamento sugli end point secondari sono stati valutati solo se era stato osservato un effetto statisticamente significativo nell'outcome primario. Tutti i pazienti sono stati seguiti per la valutazione della sicurezza 30 e 40 giorni dopo l'ultima dose di sildenafil e 6 mesi ed un anno dopo l'interruzione o la conclusione dello studio.
I 2 bracci dello studio avevano caratteristiche al basale simili, l'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica è stata la diagnosi più frequente e la maggior parte dei pazienti (68%) percorreva una distanza al basale ≥ 325 metri; nonostante l'alta percentuale di pazienti con patologia di stadio avanzato, l'output cardiaco al basale era migliore di quanto previsto, suggerendo un effetto benefico del trattamento con epoprostenolo.

Nei pazienti randomizzati a sildenafil è stato registrato un aumento (aggiustato verso placebo) di 28,8 metri (CI 95% 13,9-43,8 metri) nel test del cammino dei 6 minuti; il miglioramento era più evidente nei pazienti con distanze al basale ≥325 metri.
L'aggiunta di sildenafil alla monoterapia con epoprostenolo ha migliorato la variazione della pressione arteriosa polmonare media di – 3,8 mmHg (da -5,6 a -2,1 mm Hg), l'output cardiaco di 0,9 L/min (0,5-1,2 L/min) ed il tempo di peggioramento clinico, con una percentuale più piccola di pazienti che sono andati incontro a peggioramento nel gruppo sildenafil (0,062) rispetto a placebo (0,195) alla 16^{a} settimana (p=0,002). La qualità di vita è migliorata nei pazienti in terapia combinata rispetto alla monoterapia con epoprostenolo, senza ripercussioni sulla scala di Borg.

Quattordici (11%) pazienti del gruppo placebo e 7 del gruppo sildenafil hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi, 128 pazienti del gruppo placebo hanno segnalato 736 eventi avversi rispetto ai 124 pazienti con sildenafil che ne hanno segnalati 960.
Tra gli effetti avversi più comunemente associati a sildenafil, i più frequenti sono stati: cefalea (57% vs 34% del placebo), dispepsia (16 vs 2%), dolore alle estremità (25% vs 18%) e nausea (25% vs 18%). Sebbene questi eventi siano risultati più frequenti nel gruppo randomizzato a sildenafil, in questo gruppo sono stati registrati (rispetto a placebo) meno eventi avversi gravi, decessi od interruzioni permanenti dello studio.
La maggior parte degli eventi è stata classificata come lieve-moderata; 39 (30%) pazienti randomizzati a placebo e 29 (22%) a sildenafil hanno avuto eventi avversi gravi, ma gli autori li hanno considerati come possibilmente correlati al trattamento solo in 2 pazienti del gruppo placebo (1 caso di tachicardia, peggioramento dell'ipossia e della dispnea ed 1 caso di ascite) e 3 pazienti nel gruppo sildenafil (1 caso di ipossia e 2 di ipotensione).
Nel gruppo placebo, 138 eventi avversi correlati al trattamento sono stati segnalati da 61 pazienti (47%) rispetto ai 290 segnalati da 92 pazienti (69%) del gruppo sildenafil (differenza di 22 punti percentuali [CI 11-34]).

L'aggiunta di sildenafil ad un regime terapeutico a base di epoprostenolo ha determinato un miglioramento relativo di 29 metri nella capacità di compiere esercizio dopo 16 settimane. Questo miglioramento non è stato isolato, ma si è associato a cambiamenti positivi in diversi end point secondari, come i parametri emodinamici, il tempo di peggioramento e la qualità di vita.
L'aggiunta di sildenafil ad un trattamento a dosi stabilizzate di epoprostenolo ha determinato (rispetto alla monoterapia con epoprostenolo) un beneficio emodinamico, compresi una modesta riduzione della pressione arteriosa polmonare, un miglioramento dell'output cardiaco ed una conseguente sostanziale riduzione della resistenza vascolare polmonare calcolata.
Inoltre, i pazienti dei 2 bracci presentavano, alla fine della 16ª settimana, score della scala di Borg identici, suggerendo che i pazienti che ricevono la terapia combinata possono camminare di più rispetto a quelli in monoterapia, ma con lo stesso grado di percezione dell'esercizio.

Lo studio presenta una serie di limitazioni tra cui l'esclusione dei pazienti con ipertensione polmonare associata ad altre cause (HIV, ipertensione portale e shunt congeniti aorto-polmonari non corretti). È importante chiarire che i benefici del trattamento sono stati osservati in pazienti esposti a sildenafil 80 mg/3 volte/die, la maggior parte dei quali (79,9%) aveva raggiunto questa dose all'8ª settimana.
La dose al momento approvata per il sildenafil (20 mg) non è stata studiata e potrebbe non essere corretto estrapolare ad essa i risultati di questo studio. I dati riportati riguardano inoltre una terapia a breve termine, mentre non si hanno dati di efficacia e sicurezza relativi a trattamento a lungo termine.

I risultati di questo studio confermano quanto già rilevato da precedenti studi in aperto non controllati, in cui i pazienti erano stati trattati con successo con sildenafil in associazione ad altre terapie (es. iloprost, epoprostenolo, bosentan, beraprost). Presi insieme, questi dati indicano che il sildenafil potrebbe essere usato in associazione ad epoprostenolo nell'ambito di un regime di trattamento multiplo per migliorare la capacità di esercizio in pazienti con ipertensione polmonare senza un apparente incremento di eventi avversi, soprattutto in pazienti stabilizzati che rimangono sintomatici nonostante il trattamento cronico con epoprostenolo. Tuttavia, questi risultati non possono essere estrapolati ai più comuni setting clinici.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da Pfizer, Sandwich, United Kingdom.

Parole chiave: sildenafil, epoprostenolo, ipertensione arteriosa polmonare.

Riferimento bibliografico
Simonneau G et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Ann Intern Med 2008; 149: 521–30.

Corticosteroidi per via inalatoria in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia polmonare correlata al fumo caratterizzata da ricorrenti episodi di tosse, produzione di espettorato e respiro breve. Attualmente, le linee guida americane ed internazionali raccomandano, in pazienti con BPCO sintomatica con FEV_1 <50% rispetto al valore previsto ed esacerbazioni ripetute *(Rabe KF et al. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 532-55)*, una terapia combinata di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) e di broncodilatatori.
Recenti studi sulla terapia con farmaci corticosteroidei per via inalatoria hanno fornito risultati contrastanti relativamente al tasso di sopravvivenza e al rischio di eventi avversi. Tuttavia, un solo studio randomizzato ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza con una terapia associata

ICS/LABA (long acting β_2-agonist) confrontata con una terapia anticolinergica a lunga durata d'azione. Inoltre, in alcuni ampi RCT condotti recentemente, la terapia con ICS è stata associata ad un incremento del rischio di polmonite. Studi osservazionali hanno dimostrato un incremento del rischio di osteopenia e fratture associato con un uso cronico di ICS, in particolare ad alte dosi. Precedenti metanalisi hanno fornito risultati conflittuali relativamente agli effetti degli ICS sulla qualità della vita, tuttavia nessuno ha mostrato interesse per i risultati di un trial clinico randomizzato (RCT) completato di recente che ha evidenziato un rischio di polmonite correlato alla terapia (*Gartlehner G et al. Ann Fam Med. 2006; 4: 253-62; Nannini L et al. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4):CD003794; Yang IA et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD002991*)

Alla luce di queste premesse, sono state eseguite una revisione sistematica e una metanalisi di trial controllati e randomizzati allo scopo di determinare l'associazione tra uso di ICS per un periodo ≥6 mesi, mortalità da tutte le cause e rischio di fratture e polmonite in pazienti con BPCO stabile.
Inoltre, sono stati determinati i potenziali benefici e i danni sulla BPCO stabile dell'aggiunta di ICS a placebo o a una terapia non-ICS. Sono state inoltre valutate le associazioni tra la terapia ICS e gli esiti riscontrati in pazienti con BPCO tenendo in considerazione le seguenti specifiche caratteristiche: alte dosi di ICS versus dosi di ICS basse, breve versus lunga durata della terapia con ICS, gravità della BPCO e monoterapia con ICS versus terapia combinata tra ICS e broncodilatatori.

Gli RCT, in lingua inglese, sono stati selezionati da banche dati biomediche quali Medline, Embase, Cinhal, Web of Science e PsychInfo a partire dal 9 febbraio 2008.
Successivamente 2 revisori hanno selezionato gli studi per valutarne la possibile inclusione, recuperando quelli potenzialmente rilevanti e determinando l'eleggibilità dello studio. L'analisi è stata ristretta a trial già pubblicati, in doppio cieco, randomizzati, controllati che confrontavano l'uso di ICS (≥6 mesi) a una terapia di controllo (placebo o terapia non steroidea per via inalatoria). Sono stati inclusi studi in cui la durata d'uso di ICS era ≥6 mesi, poiché è stato ipotizzato che alcuni eventi avversi (quali fratture) richiedono un minimo di durata d'esposizione per manifestarsi. Gli studi inclusi prevedevano l'arruolamento di pazienti adulti (≥40 anni) affetti da BPCO, con un FEV_1 <0,70. Sono stati esclusi i trial su pazienti affetti da asma o con evidenze di reversibilità valutate mediante un test broncodilatatore standard.
Altri 2 revisori hanno estratto indipendentemente i dati e i metodi dagli studi inclusi usando una tecnica standardizzata su misura. I dati estratti includevano disegno dello studio (periodo di studio, campione in esame), caratteristiche dei pazienti, metodologia (criteri di eleggibilità, tecniche di randomizzazione, cecità), intervento (tipo di ICS, dose, durata; definizione degli outcome), risultati principali, mortalità da tutte le cause, polmoniti e fratture. In tutti gli studi selezionati la diagnosi di BPCO veniva effettuata, come suggerito dalle linee guida, utilizzando dei test di funzionalità polmonare.
I criteri di inclusione presentavano differenze in relazione al valore di FEV_1 al basale misurato prima o dopo la somministrazione del broncodilatatore.
Tutti gli studi hanno escluso pazienti colpiti da esacerbazioni recenti. Il valore FEV_1 medio al basale previsto è stato del 51% (range 36% - 86% previsto). La durata media degli studi è stata di 24 mesi (range 6-40 mesi); sei studi hanno avuto una durata inferiore ai 36 mesi. I farmaci ICS in studio sono stati 3 (fluticasone, triamcinolone e budesonide) e sono stati utilizzati sia in monoterapia che in terapia di associazione. La dose media di ICS è stata 930 µg/die (range, 250-4800 µg/die). Cinque trial sono stati placebo controllati; tre studi hanno avuto 3 gruppi di comparatori: placebo, LABA e un'associazione ICS/LABA; altri studi hanno utilizzato gruppi di comparatori diversi quali tiotropio+placebo versus tiotropio+salmeterolo versus tiotropio + salmeterolo/fluticasone; salmeterolo/fluticasone versus salmeterolo; salmeterolo/fluticasone versus tiotropio.

L'outcome primario di questa revisione sistematica e metanalisi è stato valutare la mortalità da tutte le cause a 1 anno dopo l'inizio della terapia con ICS. Gli outcome secondari hanno incluso polmonite, fratture e mortalità a 6 mesi, 2 anni, e 3 anni di follow-up.
La definizione di eventi avversi (polmoniti, fratture) usata negli studi inclusi è stata eterogenea e spesso assente. Per valutare il livello di eterogeneità è stato utilizzato l'I^2 statistico. I dati sono stati raggruppati usando un modello effetto-random (quando $I^2 \geq 50$) o un modello effetto-fisso (quando $I^2 < 50$).

Sono state identificate 3153 citazioni. Dopo la valutazione di citazioni, revisioni e riferimenti bibliografici, sono risultati eleggibili e quindi inclusi nella metanalisi 11 RCT controllati, di cui 10 multicentrici. In questi studi sono stati inclusi un totale di 14426 partecipanti affetti da BPCO. Nei trial che riportavano dati di mortalità non è stata osservata alcuna differenza per la mortalità da tutte le cause ad un anno dall'inizio del trattamento (128 decessi su 4636 partecipanti nel gruppo di trattamento e 148 decessi su 4597 partecipanti nel gruppo di controllo; RR 0.86; 95% CI 0.68–1.09); p=0.20; I^2=0%). Nei trial che riportavano dati relativi alla polmonite, la terapia con ICS è stata associata ad un'incidenza di polmonite significativamente maggiore (777 casi tra i 5405 pazienti del gruppo di trattamento e 561 casi tra i 5371 pazienti del gruppo di controllo; RR 1.34; 95% CI 1.03-1.75; p<0.03; I^2=72%). Tre studi (8131 pazienti) hanno riportato eventi di fratture. In questi studi sono stati segnalati 195 eventi su 4073 pazienti nel gruppo di trattamento con ICS e 178 eventi su 4058 pazienti nel gruppo di controllo. Non è stata rilevata alcuna differenza nel rischio di fratture tra il gruppo di utilizzatori di ICS e il gruppo di non utilizzatori (RR 1.09; 95% CI, 0.89-1.33; p=0.40; I^2=29%),
Un analisi per sottogruppi ha indicato un incremento del rischio di polmonite nei seguenti sottogruppi: dose di ICS più alta (RR 1.46; 95% CI, 1.10-1.92; p=0.008; I^2=78%), durata d'uso di ICS più breve (RR 2.12; 95% CI, 1.47-3.05; p<0.001; I^2=0%), valore di FEV_1 più basso al basale (RR 1.90; 95% CI, 1.26-2.85; p=0.002; I^2=0%) e terapia combinata ICS e broncodilatatori (RR 1.57; 95% CI, 1.35-1.82; p<0.001; I^2=24%).

La revisione sistematica e la metanalisi presentano alcuni limiti: a causa della mancanza dei dati di mortalità provenienti dagli 11 studi inclusi, i risultati ottenuti sono probabilmente poco adatti a ricercare una significativa differenza nel tasso di mortalità; la maggior parte degli studi utilizza definizioni differenti di polmoniti; esiste una considerevole eterogeneità nel tipo e nella dose di ICS usata negli studi sulla BPCO; è presente, nella popolazione studiata negli RCT, una rilevante eterogeneità qualitativa; si registra un numero totale di fratture piuttosto basso nonostante la metanalisi evidenzi un elevato rischio di fratture. Infine l'analisi non fornisce dati relativi a qualità di vita e a cambiamento di sintomi durante il corso della terapia con ICS.

Questo studio mostra che l'uso di ICS in pazienti con BPCO stabile non influenza significativamente la mortalità mentre aumenta in maniera considerevole l'incidenza di polmonite. Questo rischio risulta essere maggiore in pazienti con livelli di FEV_1 più basso al basale, in quelli che ricevono dosi di ICS maggiori, in quelli in cui la durata della terapia con ICS è più breve e per i pazienti in terapia combinata.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: BPCO, corticosteroidi per via inalatoria, metanalisi.

Riferimento bibliografico
Drummond MB et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008; 300: 2407-16.

Una terapia prolungata con eritromicina è associata a riduzione delle esacerbazioni della BPCO

A cura della Dott.ssa Alessandra Russo

I pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono predisposti a frequenti esacerbazioni che determinano ricovero in ospedale, mortalità, visite mediche e alterazioni dello stato di salute, con notevoli conseguenze economiche. I pazienti con frequenti esacerbazioni presentano un'aumentata infiammazione delle vie aeree con riduzione più rapida della funzionalità polmonare. La terapia steroidea, pur rallentando la progressione della malattia, ha un effetto relativamente limitato sull'infiammazione delle vie aeree.
I macrolidi hanno dimostrato di avere proprietà antibatteriche e antinfiammatorie, probabilmente non correlate tra loro. Poichè tale classe di farmaci è in grado di ridurre la produzione di citochine nelle vie aeree, indotta da infezione da Rinovirus umano (HRV), che determina esacerbazioni severe della BPCO, ne consegue che i macrolidi potrebbero ridurre la frequenza di esacerbazioni e quindi la progressione della patologia (*Seemungal TAR et al. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1618–23. Suzuki T et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1113–8*).

Questo RCT vs placebo è stato condotto per valutare l'ipotesi che una terapia continuativa con macrolidi possa ridurre la frequenza delle esacerbazioni, prendendo in considerazione in particolare l'eritromicina (250 mg 2 volte/die) in pazienti con BPCO di grado moderato-severo. Dopo un periodo di un mese di run-in, è stato effettuato un periodo di trattamento di 1 anno.
Gli outcome primari erano rappresentati dalla frequenza delle esacerbazioni e dall'infiammazione delle vie aeree.

I pazienti con BPCO sono stati vaccinati contro l'influenza. Tutti hanno compilato un diario giornaliero per riferire i cambiamenti nei sintomi respiratori; tutti i pazienti dovevano segnalare le esacerbazioni, appena possibile dopo l'insorgenza dei sintomi e prima che la terapia fosse iniziata.
I pazienti erano inclusi nello studio se erano affetti da BPCO di grado moderato-severo con FEV1 compreso tra 30 e 70% di quello previsto, se la reversibilità del FEV1 ai beta2-agonisti era <15% e/o <200 ml, se erano fumatori o ex-fumatori e se durante il periodo di run-in non avevano assunto antibiotici o steroidi per via orale.
I pazienti sono stati esclusi se avevano una storia di asma, bronchiectasie, neoplasia o di altre patologie respiratorie significative, una situazione cardiaca instabile (es. insufficienza cardiaca, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia cardiaca), una storia di allergia ai macrolidi, una storia di epatopatia, definita come alterazione dei test di funzionalità epatica. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti che assumevano farmaci che potevano interagire con i macrolidi e che non potevano essere sottoposti a monitoraggio terapeutico. La maggior parte dei pazienti stava assumendo steroidi per via inalatoria al momento dell'arruolamento. Nel periodo in studio non era consentita alcuna terapia con antinfiammatori a meno che fosse indispensabile; in questo caso, il paziente veniva escluso dallo studio.
Ad ogni visita di follow-up sono stati effettuati la spirometria, il test batteriologico dello sputo, i test dei marker infiammatori nello sputo spontaneo e nel sangue. Tutte le misurazioni iniziali sono state ripetute alla visita finale a 12 mesi. Tutti i pazienti sono stati seguiti, anche se hanno abbandonato lo studio o hanno interrotto prematuramente il trattamento e sono tornati nel follow-up della coorte. Per la durata dello studio (1 anno) è stata monitorata anche la mortalità.
In qualsiasi caso di esacerbazione, il paziente doveva ricevere una terapia con penicillina o ciprofloxacina. I pazienti sono stati esclusi dallo studio se era indicato un macrolide o un fluorochinolone diverso dalla ciprofloxacina o se manifestavano tossicità da macrolidi.
Per moderata esacerbazione si intendeva un notevole peggioramento dei sintomi respiratori di base per almeno due giorni e che richiedeva un trattamento con corticosteroidi per via orale e/o antibiotici, mentre il grado severo era definito come la necessità di ricovero ospedaliero. La frequenza di esacerbazioni era definita come il numero di esacerbazioni moderate-severe nell'arco

di un periodo di 12 mesi di follow-up. Per monitorare gli eventi avversi, al momento dell'arruolamento tutti i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio di ECG, della funzionalità epatica e renale e ad un emocromo completo.

Su 115 pazienti arruolati prima della data pre-assegnata della chiusura dello studio (marzo 2006), 6 sono stati esclusi per diverse ragioni. Tra i 109 pazienti randomizzati, l'età media era 67,2 anni e il 63% era rappresentato da maschi. I valori medi di FEV1 di FVC erano, rispettivamente, 1,32 L e 2,67 L, mentre la percentuale media di FEV1 era 50%. Nell'anno precedente l'arruolamento, 38 pazienti hanno avuto $\geq$3 esacerbazioni.
Tutti i pazienti erano fumatori attuali (n=52) o ex-fumatori; la durata media di esposizione al fumo era pari a 50,5 e 52,8 pacchetti-anno, rispettivamente, nel gruppo randomizzato a ricevere placebo e nel gruppo trattato con il macrolide. Dodici pazienti stavano assumendo compresse di teofillina (4 tra i trattati con l'eritromicina). Il numero di pazienti che si sono presentati alle visite di follow-up ad 1, 3, 6, 9 e 12 mesi era, rispettivamente, 83, 85, 92, 85 e 89.
In totale hanno manifestato esacerbazioni moderate-severe 206 pazienti, di cui 125 nel braccio trattato con placebo e 81 nel gruppo randomizzato con il macrolide.
Nel gruppo placebo, 14 pazienti (11,2%) sono stati ricoverati per le esacerbazioni della BPCO vs 6 (7,4%) tra i trattati con l'eritromicina. L'incidenza di esacerbazioni non era correlata al sesso e al fumo, ma ad una storia di esacerbazioni frequenti al basale e ad una percentuale inferiore di FEV1.
L'analisi della sopravvivenza, secondo Kaplan-Meier, mostrava che il tempo medio per la prima esacerbazione era pari a 271 giorni nel gruppo trattato con il macrolide vs 89 giorni con il placebo (p=0,020).
La durata media dell'esacerbazione, calcolata su un totale di 168 casi (97 con placebo, 71 con macrolide), era pari a 13 (CI 95% 6–24) giorni con il placebo vs 9 (6–14) giorni nei pazienti trattati con eritromicina (p=0,036).
Non sono state osservate differenze tra i due bracci in termini di modifiche di FEV1, PCR serica, IL-6 serica o marker infiammatori nello sputo.
Per esaminare le specie batteriche presenti nello sputo prodotto spontaneamente, sono stati analizzati 339 campioni, di cui 73 al momento dell'esacerbazione e gli altri al basale o al follow-up. Tutti i casi di *Haemophilus influenzae* erano (o si presupponeva che lo fossero) resistenti all'eritromicina. Sono risultati positivi a questo microrganismo il 27% dei campioni nei casi stabili e il 40% dei campioni nelle esacerbazioni. La corrispondente distribuzione dello *Streptococcus pneumoniae* era rispettivamente pari al 7% e al 10%. In tutte le visite del follow-up, tra i due bracci non sono state osservate differenze d'incidenza per nessun microrganismo.
I test di sensibilità hanno dimostrato che al basale 69 pazienti (placebo=39; macrolide=30) hanno prodotto campioni di sputo, di cui 33 senza crescita significativa. Nei casi in cui è stato riscontrato un batterio patogeno, si trattava di *H. influenzae* (22, tutti resistenti; placebo=12, macrolide=10), *S. pneumoniae* (6, tutti sensibili; placebo=5, macrolide=1) e *Mycobacterium catarrhalis* (3, tutti sensibili; placebo=2, macrolide=1).
Alla visita di follow-up a 12 mesi, sono stati raccolti 43 campioni di sputo (placebo=20, macrolide=23), senza crescita significativa in 26. Nei casi in cui sono stati rilevati patogeni, si trattava di *H. influenzae* (4; placebo=3, macrolide=1), *S. pneumoniae* (3; placebo=2, tutti sensibili, macrolide=1, resistente) e *M. catarrhalis* (3, di cui 2 sensibili e 1 di sensibilità sconosciuta; placebo=2).

Tra i due bracci dello studio, non sono state osservate differenze significative negli effetti collaterali, la cui frequenza si manteneva bassa. In alcuni casi, si è verificato più di un effetto collaterale nello stesso paziente; ad esempio, un paziente con tinnito ha manifestato anche un sintomo a livello del tratto gastrointestinale superiore.
Questo è il primo RCT della durata di 12 mesi che ha valutato l'effetto della terapia con macrolidi nella BPCO. Avendo osservato una riduzione significativa dell'incidenza di esacerbazioni nel braccio trattato con eritromicina vs placebo, questi dati suggeriscono che il macrolide esercita

benefici superiori a quelli degli steroidi per via inalatoria, anche se questo non era l'obiettivo dello studio.
In uno studio precedente (*Patel SI et al. Thorax 2002; 57: 759–64*) era stato dimostrato che in pazienti con BPCO la colonizzazione batterica a livello delle vie aeree inferiori era correlata alla frequenza delle esacerbazioni. La preoccupazione legittima è che si sviluppino resistenze con terapie prolungate di antibiotici. Tuttavia, in questo studio il profilo microbiologico dello sputo non era influenzato dall'uso di eritromicina.
Tutti i pazienti al momento dell'arruolamento avevano un intervallo QTc nella norma all'ECG e durante lo studio non sono state osservate alterazioni di questo parametro cardiologico, nè dei test di funzionalità epatica.
Inoltre, tra i due bracci dello studio non sono state rilevate differenze statisticamente significative in termini di marker infiammatori e di agenti batterici; tuttavia, è importante sottolineare che lo studio non aveva un potere statistico tale da evidenziare differenze in questi parametri. Un ulteriore limite dello studio è che sarebbe stato utile correlare le modifiche osservate nell'arco dell'anno con la qualità della vita, che in questo studio non è stata misurata in modo sistematico.

In pazienti con BPCO di grado moderato-severo, l'eritromicina, 250 mg 2 volte/die, è associata ad una riduzione statisticamente significativa delle esacerbazioni moderate e severe. Non c'era un effetto corrispondente su FEV1 o sui marker infiammatori a livello delle vie aeree o sistemico. Inoltre, durante la terapia con il macrolide, si è verificata una riduzione statisticamente significativa della durata delle esacerbazioni.

Conflitto di interesse: nessuno riportato.

Parole chiave: esacerbazioni di BPCO, macrolidi, RCT.

Riferimento bibliografico
Seemungal TA et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 1139-47.

Uso profilattico di steroidi per via parenterale in pazienti adulti per prevenire complicanze post-estubazione a carico delle vie aeree: una metanalisi di trial clinici randomizzati controllati vs placebo

A cura della Dott.ssa Simona Ruggero

L'intubazione endotracheale è una procedura che favorisce la ventilazione meccanica in pazienti critici eseguita nelle unità di terapia intensiva e nelle sale operatorie. Il tubo endotracheale agisce come uno stent e può avere una funzione salvavita, tuttavia, durante le manovre di rimozione (estubazione) può portare irritazione meccanica della laringe e della trachea, con conseguente infiammazione ed edema. L'edema della laringe, una delle più comuni complicanze post-estubazione, si manifesta con stridore respiratorio e dispnea tali da rendere talvolta necessario re-intubare il paziente. L'uso di steroidi prima dell'estubazione si è dimostrato utile per ridurre il rischio di stridore respiratorio nei bambini e di re-intubazione nei neonati. Il potere degli steroidi nel prevenire l'edema della laringe post-estubazione e conseguente rischio di re-intubazione in pazienti critici adulti è, tuttavia, supportato da evidenze limitate e controverse, pertanto la presente metanalisi ha valutato l'efficacia e gli effetti collaterali di tali farmaci in tale indicazione.

L'analisi è stata condotta utilizzando database elettronici quali PubMed, Cochrane Controlled Trials Register, Web of Science e EMBASE, senza limitazioni di lingua, anno dello studio o stato di pubblicazione.

I criteri d'inclusione comprendevano i trial clinici randomizzati e controllati che confrontavano rispetto a placebo l'uso profilattico di steroidi per via parenterale in pazienti adulti prima dell'estubazione ed in cui i dati relativi all'insorgenza di edema della laringe dopo estubazione e successiva reintubazione venivano riportati adeguatamente.
Dalla ricerca sono stati esclusi i trial non rilevanti, non randomizzati e controllati, gli studi sui bambini e sui neonati.
Lo studio aveva come obiettivo primario la valutazione dell'edema della laringe post-estubazione mentre quello secondario era la determinazione del conseguente rischio di re-intubazione.

In seguito all'applicazione dei suddetti criteri d'inclusione e di esclusione, la metanalisi è stata condotta su sei studi per un totale di 1923 partecipanti. Tutti i soggetti erano stati intubati per almeno 24 ore ed erano stati monitorati per almeno 24 ore dopo la rimozione del tubo endotracheale. In due trial veniva menzionato un trattamento di supporto per l'edema della laringe, come la ventilazione non invasiva a pressione positiva e l'inalazione di adrenalina. In tali studi i pazienti erano stati in genere trattati con steroidi per via parenterale prima dell'estubazione, ma i farmaci utilizzati ed i dosaggi erano variabili.

Rispetto a placebo, l'uso di steroidi prima dell'estubazione ha portato ad una riduzione dell'odds ratio per edema della laringe (0,38, 95% CI 0.17-0.85) e conseguente re-intubazione (0.29, 0.15-0.58) pari ad una riduzione del rischio relativo di 0.10 e 0.02, rispettivamente.
L'analisi per sottogruppo indicava che un regime multidose di steroidi induce una riduzione significativa del rischio di insorgenza di edema della laringe (OR 0.14; 0.08-0.23) e di conseguente re-intubazione (0.19; 0.07-0.50), con una riduzione del rischio relativo di 0.19 e 0.04 rispettivamente. Nel sottogruppo sottoposto a dosi singole è stata evidenziata solo una lieve tendenza al miglioramento.
È stata condotta anche un'analisi per sottogruppi tesa a stabilire il rapporto dose-effetto. Poiché i trial inclusi utilizzavano diversi tipi di steroidi, come metilprednisolone, desametasone ed idrocortisone, tutte le dosi sono state convertite alla dose equivalente di metilprednisolone. Pertanto, nel regime a dosi multiple, dosi di steroidi equivalenti a 80 mg di metilprednisolone (OR 0.11 per edema della laringe, 0.07 per re-intubazione) si sono dimostrate più efficaci rispetto a dosi equivalenti a 160 mg (0.18, 0.34) e a 100 mg (0.29, 0.49).

I fattori di rischio associati allo sviluppo di edema della laringe post-estubazione includevano: sesso femminile, basso indice nella scala di Glasgow, grandezza eccessiva del tubo endotracheale, bassa statura del paziente, ampio diametro del tubo e prolungato periodo di intubazione.
In tre trial inclusi nella metanalisi sono stati riportati eventi avversi. Nel gruppo di pazienti trattati con steroidi, un paziente ha manifestato shock settico ed è deceduto 26 ore dopo l'estubazione; uno ha sviluppato ateletassia 24 ore dopo la rimozione del tubo endotracheale; nessun evento è stato correlato all'uso di steroidi. Nel gruppo trattato con placebo, un paziente ha sviluppato insufficienza respiratoria ed è deceduto 23 ore e 15 minuti dopo l'estubazione.

La metanalisi conferma che la somministrazione parenterale di steroidi riduce l'insorgenza di episodi di edema della laringe post-estubazione del 62% e di conseguente re-intubazione del 71%. Tale effetto migliora marcatamente in un regime a dosi multiple, portando ad una riduzione dei suddetti eventi rispettivamente dell'86% e dell'81%. Nella presente metanalisi non sono stati riportati eventi avversi correlati all'uso di steroidi.

Come evidenziato dall'editoriale di accompagnamento, questa metanalisi si aggiunge ad una precedente che aveva, tuttavia, condotto a risultati poco chiari circa l'efficacia degli steroidi nel prevenire il rischio di edema della laringe post-estubazione e di conseguente re-intubazione dei pazienti adulti in stato critico (*Markovitz BP et al. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD001000*). Rispetto a tale metanalisi, il potere innovativo della metanalisi qui presentata

risiede nell'aver introdotto tra i trial esaminati, uno studio più recente su 80 pazienti ed, inoltre, solo trial che riportavano i dati in modo scrupoloso ed "appropriato". Gli autori hanno, inoltre, selezionato solo i dati relativi ai pazienti che richiedevano una re-intubazione a seguito di edema della laringe ed hanno escluso coloro che richiedevano tale intervento per altre cause. Infine, a differenza delle altre metanalisi, questa riporta i risultati di analisi per sottogruppi che mettono a confronto il regime a dose singole con quello a dose multipla.
Come sottolineato dagli stessi autori, lo studio non è privo di limitazioni, come i bias di pubblicazione, la mancanza di un'analisi per sottogruppi per sesso, l'impiego in alcuni trial di trattamenti di supporto post-estubazione che potrebbero aver ridotto l'apparente beneficio offerto dall'uso degli steroidi.
Alla luce di tali limitazioni e dei differenti risultati forniti dalle suddette metanalisi, gli autori dell'editoriale, consigliano l'uso degli steroidi solo nei pazienti ad alto rischio di re-intubazione.
Studi futuri più sofisticati saranno necessari per stabilire la dose ed il tempo ottimali a cui somministrare gli steroidi prima di eseguire la rimozione del tubo endotracheale.

Parole chiave: steroidi, estubazione/re-intubazione, edema della laringe.

Riferimenti bibliografici

Fan T et al. Prophylactic administration of parenteral steroids for preventing airway complications after extubation in adults: meta-analysis of randomised placebo controlled trials, BMJ 2008; 337: a1841 doi:10.1136/bmj.a1841.
Young D, Watkinson P. Preventing postextubation airway complications in adults. BMJ 2008; 337:a1565doi: 10.1136/bmj.a1565.

Terapia antiretrovirale precoce e mortalità in lattanti HIV-infetti: lo studio CHER (*Children with HIV Early Antiretroviral Therapy*)

A cura della Dott.ssa Sandra Sigala

I lattanti infetti da HIV-1 presentano una maggior frequenza di progressione della malattia e di mortalità rispetto ai bambini, anche se hanno una più elevata percentuale di CD4. Mentre il trattamento precoce potrebbe essere appropriato per i lattanti, il proseguimento della terapia durante la vita può rappresentare un problema, a causa del possibile limite della reperibilità dei farmaci, dell'aderenza e della tossicità a lungo termine e del possibile sviluppo di resistenza, oltre a problemi di carattere economico.
Lo studio CHER presentato in questo lavoro, valuta il momento migliore per l'inizio della terapia antiretrovirale e la sua durata in lattanti con infezione da HIV intrauterina o intraparto.

Lo studio CHER è uno studio di fase III, randomizzato, in aperto, condotto in Sud Africa in due centri ospedalieri, uno a Soweto ed uno a Cape Town e fa parte di un programma internazionale fra Sud Africa, Gran Bretagna ed il *National Institute of Health*, denominato *Comprehensive International Program for Research in AIDS*.
Lo screening per arruolare i partecipanti allo studio è stato effettuato su 5985 neonati di madri HIV-infette coinvolte nei programmi di prevenzione della trasmissione materna di HIV, che prevedono la somministrazione di nevirapina o zidovudina, con tempi e protocolli diversi.

I risultati riportati in questo studio hanno dimostrato che 405 neonati (6.8%) erano HIV-positivi. Sono stati poi esaminati 155 lattanti provenienti da altri centri, per un totale di 560 lattanti HIV-infetti. I criteri di inclusione erano: lattanti tra 6 e 12 settimane di vita, con diagnosi molecolare di infezione da HIV effettuata a 4 settimane di vita ed una percentuale di CD4 ≥25%. Di questi, 155 non hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati quindi esclusi dallo studio. La dimensione del campione per ciascun trattamento è stata stabilita utilizzando metodi validati per la stima della

valenza statistica in studi clinici complessi pertanto, dei 377 partecipanti, 125 sono stati assegnati al gruppo con terapia posticipata e 252 nei gruppi con terapia precoce.
I lattanti sono stati quindi randomizzati a ricevere:

- terapia antivirale precoce per 96 settimane;
- terapia antivirale precoce per 40 settimane;
- terapia antivirale posticipata.

Per quanto riguarda la decisione di iniziare la terapia nel gruppo con terapia posticipata o di riprendere la terapia nei gruppi con terapia precoce, sono stati valutati parametri immunologici quali la conta dei CD4 <20% o, nel caso di lattanti, una percentuale di CD4 < 25% o una conta di CD4 <1000/mm^3 in accordo con le linee guida dell'OMS. I criteri clinici sono stati quelli previsti dal Center for Disease Control and Prevention (CDC) stadio C o B avanzato*.
Dopo la randomizzazione, i lattanti sono stati visitati ogni 4 settimane fino a 24 settimane, poi ogni 8 settimane fino a 48 settimane e quindi ogni 12 settimane. L'end point primario era la morte o il fallimento della terapia di I linea.
La terapia antiretrovirale di I linea consisteva in: zidovudina 240 mg/m^2 + lamivudina 4 mg/kg entrambe 2 volte/die insieme a lopinavir 300 mg/m^2-ritonavir 75 mg/m^2 (entrambi 2 volte/die) fino a 6 mesi di età, in seguito le dosi di lopinavir e ritonavir sono state ridotte, rispettivamente, a 230 mg/m^2 e 57.5 mg/m^2.
La terapia antiretrovirale di II linea prevedeva didanosina, abacavir e nevirapina (o efavirenz se il bambino era >3 anni). I partecipanti allo studio passavano a questa terapia se nel corso del trattamento presentavano una conta di CD4 <20% o un passaggio allo stadio B avanzato o allo stadio C della classificazione CDC, oppure in seguito a tossicità da farmaci.
Come prevenzione della trasmissione materna di HIV, il 62% delle madri ed il 51% dei neonati hanno ricevuto una singola dose di nevirapina, mentre il 20% delle madri ed il 27% dei neonati hanno ricevuto zidovudina e nevirapina. L'11% delle madri ed il 16% dei lattanti non hanno ricevuto trattamento profilattico. La mediana dell'età dei lattanti arruolati era di 7.4 settimane e la mediana del follow-up fino al 20 giugno 2007 è stata di 40 settimane.
Il trattamento non è stato completato in 14 lattanti dei gruppi con terapia precoce e in 4 lattanti del gruppo con terapia posticipata. Le ragioni sono state: il ritiro del consenso informato in 3 lattanti dei gruppi con terapia precoce e 1 del gruppo a terapia posticipata e la perdita al follow-up per gli altri 14 lattanti. Tra i lattanti del gruppo con terapia posticipata, 83 partecipanti (66%) hanno dovuto iniziare la terapia antiretrovirale in accordo ai criteri descritti precedentemente, il 41% di questi prima delle 26 settimane di vita.

I risultati riportati indicano che l'end point primario, cioè il decesso del paziente, è avvenuto in 10 lattanti su 252 partecipanti (4%) per i gruppi con terapia precoce e in 20 lattanti su 125 partecipanti (16%) nel gruppo con terapia posticipata (HR 0.24; 95% CI, 0.11-0.51; p <0.001). La mortalità media è stata di 5/100 persone/anno nei gruppi con terapia precoce e 21/100 persone/anno nel gruppo a terapia posticipata. La mortalità è stata molto più alta nelle prime 26 settimane dopo la randomizzazione e, poi, si è ridotta in modo simile in tutti i gruppi. Le cause delle morti sono state principalmente infezioni gastrointestinali e polmonari; è stato registrato un caso di insufficienza epatica ed una morte improvvisa. In particolare, in 27 lattanti sui 30 morti totali, il decesso è stato osservato al primo evento clinicamente significativo.
La progressione della malattia è stata osservata in 16 lattanti del gruppo con terapia precoce (6.3%) e in 32 lattanti del gruppo a terapia posticipata (25,6%) (HR 0.25; 95% CI 0.15-0.41; p <0.001). La media della conta dei CD4 ha dimostrato che a 12 settimane dalla randomizzazione, i gruppi con terapia precoce hanno avuto un aumento del numero dei CD4 (+4.8%) mentre il gruppo con terapia posticipata ha avuto una riduzione del 7.5% (differenza assoluta 12,3%, p <0.001), a 24 settimane la differenza è stata +5.9% versus -5.6% (differenza assoluta 11,5%, p< 0.001); a 40 settimane, dall'inizio della terapia antiretrovirale anche nella maggior parte dei lattanti del gruppo a terapia posticipata la differenza assoluta è scesa al 6.7%.

I dati qui riportati dimostrano che la terapia antiretrovirale iniziata all'eta di 7 settimane riduce la mortalità precoce dal 16% al 4% rispetto ad una terapia antiretrovirale iniziata in accordo con i livelli di CD4 o con la progressione clinica dell'infezione HIV, con una riduzione relativa del 76%.
Gli autori sottolineano che le linee guida correnti raccomandano l'inizio della terapia nei bambini HIV-infetti sulla base della conta dei CD4, un'elevata carica virale o la comparsa di sintomi clinici, mentre non è indicato il trattamento di bambini HIV-infetti con una elevata conta di CD4. I risultati dello studio CHER, invece, evidenziano che una terapia antiretrovirale precoce riduce la mortalità dei lattanti che hanno avuto l'infezione da HIV, nonostante i programmi di prevenzione della trasmissione madre-figlio.

Lo studio CHER dimostra che, nei bambini HIV-infetti, la terapia antivirale iniziata a 7 settimane di vita, indipendentemente dalla conta dei linfociti CD4, riduce la mortalità precoce dal 16% al 4% rispetto alla terapia antivirale iniziata in accordo alla riduzione dei CD4 o in seguito a progressione della malattia. Questo approccio, associato ad un corretto programma di prevenzione della trasmissione madre-figlio, è fondamentale per il successo della terapia antiretrovirale.

*(*) **CDC:** Revised human immunodeficiency virus pediatric classification system: clinical categories.*
***Category N: Not Symptomatic.** Children who have no signs or symptoms considered to be the result of HIV infection or who have only one of the conditions listed in category A.*

***Category A: Mildly Symptomatic.** Children with two or more of the following conditions but none of the conditions listed in categories B and C: Lymphadenopathy (>=0.5 cm at more than two sites; bilateral=one site), Hepatomegaly, Splenomegaly, Dermatitis, Parotitis, Recurrent or persistent upper respiratory infection, sinusitis, or otitis media.*
***Category B: Moderately Symptomatic.** Children who have symptomatic conditions other than those listed for category A or category C that are attributed to HIV infection. Examples of conditions in clinical category B include but are not limited to the following: Anemia (<8 gm/dL), neutropenia (<1,000/mm3), or thrombocytopenia (<100,000/mm3) persisting >=30 days**,** Bacterial meningitis, pneumonia, or sepsis (single episode), Candidiasis, oropharyngeal (i.e., thrush) persisting for >2 months in children aged 6 months, Cardiomyopathy, Cytomegalovirus infection with onset before age 1 month, Diarrhea, recurrent or chronic, Hepatitis, Herpes simplex virus (HSV) stomatitis, recurrent (i.e., more than two episodes within 1 year), HSV bronchitis, pneumonitis, or esophagitis with onset before age 1 month, Herpes zoster (i.e., shingles) involving at least two distinct episodes or more than one dermatome, Leiomyosarcoma, Lymphoid interstitial pneumonia (LIP) or pulmonary lymphoid hyperplasia complex, Nephropathy, Nocardiosis, Fever lasting 1 month, Toxoplasmosis with onset before age 1 month, Varicella, disseminated*
***Category C: Severely Symptomatic** Children who have any condition listed in the 1987 surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome, with the exception of LIP (which is a category B condition).*

Conflitto di interesse: Diversi autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Parole chiave: terapia antiretrovirale, lattante, mortalità.

Riferimento bibliografico
Violari A. et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. N Eng J Med 2008; 359: 2233-44.

Tenofovir disoproxil fumarato *vs* adefovir dipivoxil per l'epatite B (HBV) cronica

A cura delle Dott.sse Arianna Carolina Rosa ed Elisa Benetti

Il tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF), profarmaco del tenofovir somministrato per os, è un analogo nucleotidico che inibisce la polimerasi virale sia attraverso un legame diretto che, dopo incorporazione nel DNA, causando l'interruzione della catena di DNA per la mancanza di un gruppo idrossilico in 3' sulla molecola del tenofovir. Questo farmaco è attualmente approvato per il trattamento dell'HIV-1 dell'HBV cronica (*).

Per confrontare sicurezza ed efficacia del tenofovir DF 300 mg/die rispetto a quelle dell'adefovir dipivoxil (**) 10 mg/die in pazienti HBeAg-negativi o positivi, sono stati disegnati due studi di fase III, rispettivamente Studio 102 e Studio103, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici (106 centri; 31 in Nord America, 60 in Europa, compresa l'Italia, 15 in Asia).

Da maggio 2005 a giugno 2006 sono stati arruolati pazienti HBeAg-negativi nello Studio 102 (età media 44 anni; range 18-69; livelli di alanina aminotranferasi compresi tra 1 e 10 volte il limite superiore del normale e livelli di DNA dell'HBV $>10^5$ copie/mL) e HBeAg-positivi (età media 34 anni; range 18-69; livelli di alanina aminotranferasi compresi tra 2 e 10 volte il limite superiore del normale e livelli di DNA dell'HBV $>10^6$ copie/mL) affetti da HBV cronica con malattia epatica compensata e campioni bioptici epatici con punteggio necroinfiammatorio *Knodell* ≥3 prima del trattamento. Tutti i pazienti dovevano essere stati HBeAg-positivi per almeno 6 mesi prima dell'arruolamento; dovevano avere ricevuto meno di 12 settimane di trattamento con un nucleoside o un nucleotide. Inoltre, i pazienti dello Studio 102 dovevano essere stati trattati con lamivudina o emtricitabina per almeno 12 settimane. Criteri di esclusione sono stati: confezione con HIV-1, HCV e HDV, evidenza di carcinoma epatocellulare, clearance della creatinina <70 mL/min; emoglobina <8 g/dL; conta dei neutrofili< 1000/mm^3; decompensazione o insufficienza epatica.

Un totale di 382 pazienti nello Studio 102 e 272 nello Studio 103 sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a tenofovir DF 300 mg/die (Studio 102: n=176; Studio 103: n=250) o adefovir dipivoxil 10 mg/die (Studio 102: n=90; Studio 103: n=125) per 48 settimane; stratificati nello Studio 102 in accordo al precedente trattamento con lamivudina o emtricitabina e nello Studio 103 ai livelli serici di alanina aminotransferasi. Sono state effettuate due biopsie epatiche: una entro 6 mesi prima dell'arruolamento, la seconda tra le settimane 44 e 48.
I pazienti che hanno completato il trattamento (347/375 nello Studio 102 *vs* 236/266 nello Studio 103) e hanno effettuato la seconda biopsia hanno potuto scegliere di continuare il trattamento in aperto con tenofovir DF per almeno 7 anni.

L'end point primario, di tipo composito, è stato il livello plasmatico di DNA HBV <400 copie/mL (69 IU/mL) e il miglioramento istologico, inteso come una riduzione di almeno 2 punti nel punteggio necroinfiammatorio *Knodell* in assenza di un peggioramento della fibrosi.
Gli end point secondari hanno incluso i livelli nel tempo del DNA HBV e dell'alanina aminotransferasi e la percentuale di pazienti con DNA HBV <400 copie/mL, livelli normalizzati di alanina aminotransferasi, miglioramenti istologici, seroconversione, sviluppo di mutazioni resistenti della polimerasi virale.
La valutazione della sicurezza ha incluso tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio (Studio 102: 250 per tenofovir DF e 125 per adefovir dipivoxil; Studio 103: 176 per tenofovir DF e 90 per adefovir dipivoxil) e tutti gli eventi avversi.

Alla settimana 48, in entrambi gli studi, una più alta percentuale di pazienti del gruppo tenofovir DF ha raggiunto l'end point primario (Studio 102: 71% *vs* 49%; Studio 103: 67% *vs* 12%; p<0,001). La soppressione virale ha riguardato un maggior numero di pazienti trattati con tenofovir DF che con adefovir dipivoxil (Studio 102: 93% *vs* 63%; Studio 103: 76% *vs* 13%; p<0,001). A differenza dello

Studio 102, nello Studio 103 un maggior numero di pazienti del gruppo tenofovir DF ha normalizzato i livelli di alanina aminotransferasi (68% *vs* 54% tenofovir DF *vs* adefovir dipivoxil; p=0,03) e ha manifestato seroconversione (3% *vs* 0% tenofovir DF *vs* adefovir dipivoxil; p=0,02). Alla settimana 48, nessun paziente di entrambi gli studi ha presentato sostituzioni aminoacidiche nella DNA polimerasi virale associate a resistenza fenotipica al tenofivir DF o ad altri farmaci indicati per l'HBV.
Il profilo di sicurezza è risultato simile per i due trattamenti e per entrambi gli studi. La nausea è stato l'unico effetto avverso che si è manifestato più frequentemente nel gruppo tenofovir DF. L'unico evento avverso serio riscontrato è stato carcinoma epatocellulare in 3 pazienti dello Studio 102.

In questi due studi di fase III, della durata di 48 settimane, il tenofovir DF è risultato una terapia efficace per il trattamento dell'HBV cronica, sia per i pazienti HBeAg-positivi che HBeAg-negativi. Il tenofovir si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli del DNA HBV in pazienti che non sono stati sottoposti a precedenti trattamenti farmacologici come in quelli già trattati con lamivudina.
Alla luce del suo favorevole profilo di sicurezza a lungo termine, riscontrato in pazienti con HIV-1, tenofovir DF dovrebbe essere preso in considerazione per il trattamento dell'HBV cronica. Gli autori concludono che tenofovir DF alla dose di 300 mg/die ha avuto una maggiore efficacia ed un simile profilo di sicurezza rispetto all'adefovir dipivoxil 10 mg/die.

(*) In Italia tenofovir DF è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, in associazione con altre specialità medicinali antiretrovirali, in pazienti di età >18 anni e dell'infezione da epatite B cronica in adulti con malattia epatica compensata, con evidenza di replicazione virale attiva, livelli sierici di alanina aminotransferasi persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o di fibrosi.

(**) In Italia adefovir dipivoxil, analogo nucleotidico orale, è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B negli adulti con epatopatia compensata con evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati di alanina aminotransferasi ed evidenza istologica di infiammazione attiva e fibrosi epatica; epatopatia scompensata.

L'editoriale di accompagnamento affronta il problema della rivalutazione dei criteri e degli end point per il trattamento dell'infezione cronica da HBV. Infatti, più del 70% di pazienti con complicazioni quali, cirrosi e carcinoma epatocellulare, sono HBeAg-negativi. Quindi, sebbene la malattia possa diventare quiescente dopo seroconversione dell'antigene, può progredire fino alla morte.
Anche in seguito alla perdita dell'antigene, il rischio di carcinoma epatocellulare in pazienti >50 anni non è ridotto. Inoltre, livelli di DNA HBV >10^4 copie/mL (2000 IU/mL) è un forte fattore predittivo del rischio di complicazioni, quali cirrosi e carcinoma epatocellulare.
Una prolungata soppressione del DNA HBV ha dimostrato di ridurre il rischio per lo sviluppo di cirrosi e carcinoma epatocellulare. Infine, come per l'infezione da HCV, pazienti infetti da HBV cronica con livelli di alanina aminotransferarsi vicini al limite superiore del normale sono a più alto rischio di complicazioni rispetto a quelli in cui i livelli dell'alanina aminotransferarsi sono meno della metà del limite superiore del normale. L'insieme di queste osservazioni implica che, rispetto al tradizionale end point della seroconversione da sola, è più importante lo scopo di ottenere una sostenuta soppressione del DNA HBV, preferibilmente al di sotto dei limiti di detezione. Inoltre, i livelli di alanina aminotransferarsi dovrebbero idealmente essere meno della metà del limite superiore del normale. Rispetto al limite stabilito nello studio di 400 copie/mL di DNA HBV, quello prefissato in altri studi pari a 169 copie/mL sarebbe una scelta migliore, poiché livelli di misura del DNA HBV più bassi potrebbero portare ad un più precoce rilevamento del *rebound* virale.

Gli editorialisti affermano che due dei più incoraggianti aspetti del tenofovir DF, evidenziati da Marcellin P et al. sono l'efficacia in pazienti resistenti alla lamivudina e il mancato sviluppo di mutazioni resistenti dopo 48 settimane di trattamento. Tuttavia sono necessari studi a più lungo termine per determinare l'incidenza di resistenza a tenofovir DF. L'editoriale conclude ponendo l'accento sulla possibilità, che deve essere ulteriormente indagata, di utilizzare il tenofovir DF come trattamento di prima linea, da solo o in associazione.

Conflito di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da Gilead Sciences.

Parole chiave: tenofovir disoproxil fumarato; epatite B cronica; adefovir dipivoxil.

Riferimenti bibliografici

Marcellin P et al. Tenofovir disoproxil fumarato versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008; 359: 2442-55.
Lai CL, Yuen MF. Chronic hepatitis B – new goals, new treatment. N Engl J Med 2008; 359: 2488-91.

INTEREST: gefitinib *versus* docetaxel nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule pretrattato. Uno studio randomizzato di fase III

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Il carcinoma polmonare a non piccole cellule, riconosciuto come maggiore causa di morte da cancro, sembra rispondere solo modestamente al duplice trattamento di prima linea a base di platino. Docetaxel (75 mg/m^2), approvato come trattamento di seconda-linea, ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita rispetto alle terapie di supporto e alla chemioterapia a base di vinorelbina e ifosfamide. Tra le altre alternative terapeutiche, i risultati di due studi di fase II, IDEAL 1 e 2 (*Fukuoka M, et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2237–46, e Kris MG, et al. JAMA 2003; 290: 2149–58),* hanno suggerito che gefitinib, inibitore selettivo della tirosin-chinasi di EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), assunto oralmente, è efficace e meno tossico della chemioterapia in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule pretrattato. Dati precedenti avevano riportato differenze non significative tra gefitinib e docetaxel in termini di sopravvivenza, complessiva o senza progressione della malattia, ma avevano anche indicato per gefitinib una simile o migliore risposta al trattamento, un miglioramento della qualità della vita e un migliore profilo di tollerabilità (*Cufer T et al. Anticancer Drugs 2006; 17: 401–09; Maruyama R et al. J Clin Oncol 2008; 26: 4244–52.*).
Sulla base degli studi IDEAL, sono stati realizzati due studi di fase III, *Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer* (ISEL) e *Iressa NSCLC Trial Evaluating Response and Survival versus Taxotere* (INTEREST).

In INTEREST, studio multicentrico, randomizzato e in aperto, gefitinib è stato confrontato versus docetaxel in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, localmente avanzato o metastatico, pretrattato con platino. I ricercatori hanno effettuato il reclutamento dei pazienti da 149 centri in 24 Paesi (in Europa, compresa l'Italia, in Asia e in America settentrionale, centrale e meridionale) tra marzo 2004 e febbraio 2006, con l'obiettivo primario di confrontare la sopravvivenza complessiva per entrambi i farmaci, attraverso un'analisi co-primaria di non-inferiorità su tutta la popolazione e attraverso un'analisi di superiorità solo sui pazienti con un alto numero di copie geniche di EGFR.
Gli end point secondari includevano la sopravvivenza senza progressione della malattia, la percentuale di risposta al trattamento, la qualità della vita e il profilo di sicurezza e tollerabilità. Un ulteriore obiettivo dello studio è stato quello di ricercare la relazione tra le caratteristiche cliniche dei pazienti ampiamente studiate e i biomarker relativi all'EGFR e gli esiti clinici.

Secondo i criteri di eleggibilità, nello studio sono stati arruolati pazienti a partire da 18 anni di età, affetti dal suddetto carcinoma, confermato con esame istologico e citologico, di tipo progressivo o ricorrente dopo almeno un precedente trattamento chemioterapico a base di platino (consentiti al massimo due trattamenti), pazienti con WHO status performance 0-2, pazienti con cancro misurabile o non misurabile attraverso il metodo Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), pazienti senza precedente terapia con un inibitore della tirosin-chinasi di EGFR e pazienti con una conta neutrofilica maggiore di $1,5\times10^9$/L e con un'adeguata funzionalità epatica.

Su 1466 pazienti arruolati, sono stati valutati 1433 pazienti randomizzati a gefitinib (n=723) 250 mg/die per via orale o docetaxel (n=710) 75 mg/m^2 in infusione per un'ora ogni tre settimane, fino alla progressione della malattia, allo sviluppo di un effetto tossico inaccettabile o alla richiesta di interropere il trattamento da parte del medico o del paziente.

Complessivamente, il tasso di mortalità è stato stimato dell'81,6% e il tempo medio di sopravvivenza di 7,6 mesi. Il tempo medio di durata del trattamento è stato di 4,4 mesi per il gruppo trattato con gefitinib e di 3 mesi per il gruppo trattato con docetaxel. I risultati sono stati simili tra i due gruppi. Infatti, è stata confermata la non-inferiorità di gefitinib versus docetaxel in termini di sopravvivenza complessiva (593 vs 576 eventi; HR 1,02; 0,90-1,15; tempo di sopravvivenza 7,6 mesi vs 8 mesi). La superiorità di gefitinib in pazienti con un alto numero di copie geniche non è stata dimostrata (72 vs 71 eventi; HR 1,09; 0,78-1,51; p=0,62; tempo medio di sopravvivenza 8,4 vs 7,5 mesi).
Allo stesso modo, gefitinib e docetaxel non hanno dimostrato differenze nel tempo di sopravvivenza senza progressione della malattia (593 vs 544 eventi; HR 1,04; 0,93-1,18; p=0,47; tempo medio di sopravvivenza senza progressione della malattia 2,2 mesi vs 2,7 mesi) e nella percentuale di risposta al trattamento (9,1% vs 7,6%; OR 1,22; 0,82-1,84; p=0,33).

In relazione alla tollerabilità dei trattamenti, il gruppo trattato con gefitinib ha mostrato, complessivamente, un migliore profilo di tollerabilità (72% vs 82% tra cui eventi avversi gravi: 4% vs 18%). In particolare, gli eventi avversi più comuni nel gruppo trattato con gefitinib rispetto a quello trattato con docetaxel sono stati rash o acne [360 eventi (49%) vs 73 eventi (10%)] e diarrea [255 eventi (35%) vs 177 eventi (25%)]; invece, nel gruppo trattato con docetaxel, si sono manifestati più comunemente neutropenia [35 (5%) vs 514 (74%)], astenia [182 (25%) vs 334 (47%)] e alopecia [23 (3%) vs 254 (36%)]. Inoltre, un numero significativamente maggiore di pazienti ha mostrato un miglioramento della qualità della vita prolungato e importante sotto il profilo clinico, sottolineando che gefitinib è il primo farmaco in uno studio sul carcinoma polmonare che mostra questa caratteristica.
Lo studio ha riportato un risultato inaspettato rispetto alle precedenti evidenze, ovvero che i pazienti con un alto numero di copie geniche di EGFR non hanno mostrato differenze nella sopravvivenza sia se esposti a gefitinib sia se esposti a docetaxel.

La gestione clinica del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato rimane al centro di ulteriori sfide, ma un agente orale che, rispetto alla chemioterapia endovenosa, presenta un'efficacia simile, un migliore profilo di tollerabilità e consente una migliore qualità della vita rappresenta un importante cambiamento nel trattamento classico di questa malattia e un'opzione alternativa per pazienti.

Inoltre, gli autori hanno sottolineato che specifiche caratteristiche cliniche dei pazienti (non fumatore, origine asiatica, sesso femminile e l'istologia dell'adenocarcinoma) possono influire favorevolmente sulla risposta agli inibitori di EGFR ed, in generale, sugli esiti. Inoltre, questi fattori clinici aumentano la sopravvivenza complessiva in entrambi i gruppi, contrariamente alle precedenti evidenze che suggerivano l'efficacia di docetaxel nel tempo di sopravvivenza indifferentemente in tutti i pazienti.

In risposta a questa evidenza, l'editoriale di accompagnamento allo studio, rileva che le suddette caratteristiche cliniche sono fattori prognostici non correlati al trattamento o, comunque, fattori non specifici che prevedono un aumento della sensibilità ad interventi piuttosto diversi. Tuttavia, la scoperta che pazienti con un alto numero di copie geniche di EGFR non hanno una migliore risposta a gefitinib sta destando sconcerto. Gli autori, pertanto, hanno sottolineato l'importanza di non giungere a conclusioni affrettate soltanto perché ne trovano giovamento le fondazioni scientifiche che sponsorizzano i progetti di studio.

Conflitto di interesse: diversi autori dichiarato di aver partecipato all'advisory board e di aver ricevuto onorari da Astra Zeneca così come da molte altre società; 4 coautori lavorano in Astra Zeneca. Entrambi gli autori dell'editoriale hanno dichiarato di aver ricevuto onorari da Astra Zeneca.

Riferimenti bibliografici

Kim ES et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet. 2008;;372:1809-18.
Cullen M, Thatcher N. Gefitinib or docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer. Lancet. 2008;372: 1785-6.

CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore	Prof Achille Caputi (Presidente SIF, Università di Messina)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina) Dott. Federico Casale (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Elisa Benetti (Università di Torino) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Paola D'Incau (Università di Verona) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università di Napoli) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino) Dott.ssa Simona Ruggero (Università di Napoli) Dott.ssa Alessandra Russo (Università di Messina) Dott.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti:
sif@unito.it

DISCLAMER – Leggere attentamente

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.
Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (**sif@unito.it**), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.
Nulla su **http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php,** sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.
Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.
Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia!

La SIF è un'associazione senza scopo di lucro, sostienila con il tuo 5 per mille dell'IRPEF per destinare tali fondi a Borse di studio e di ricerca per giovani ricercatori.

FELICE NATALE e BUON ANNO

Il prossimo numero di "SIF – Farmaci in Evidenza" uscirà il 15 gennaio 2009.