

# Novità in farmacoterapia

G. CARAMIA, E. RUFFINI\*

\*Divisione di Pediatria Azienda Materno Infantile "G. Salesi", Ancona

Le continue ricerche in ambito farmacoterapeutico hanno assunto, grazie alle nuove tecnologie, un'evoluzione vertiginosa nonostante che dall'inizio dello studio, alla messa a punto e infine alla commercializzazione di un nuovo prodotto passano parecchi anni con costi esorbitanti a volte di molte decine di miliardi, e con molte incognite circa il successo del prodotto stesso. La conseguente disponibilità di nuovi e sempre più qualificati presidi terapeutici, se da un lato fa continuamente aumentare i costi della sanità, per il costante aumento della spesa per i farmaci (Tab. I) (1), ha determinato, unitamente all'evoluzione culturale, alle migliori disponibilità economiche e nutrizionali e al conseguente miglioramento della situazione igienico-sanitaria delle popolazioni dei paesi più industrializzati una riduzione della mortalità infantile, una riduzione delle morti per malattie infettive e cardiopolmonari e un prolungamento della vita media.

Come su riportato, del tutto recentemente l'industria farmaceutica stimolata anche dalle scoperte scientifiche sta mettendo a disposizione della classe medica numerosi farmaci che possono essere utilizzati sia per la prevenzione che per la terapia di malattie delle quali un tempo si conoscevano meno bene gli aspetti eziologici metabolici ed evolutivi.

Il medico pertanto molto spesso, per quanto riguarda tali farmaci, viene "bombardato" da nozioni scientifiche, a volte un po' di parte, per cui deve necessariamente "soppesare" queste informazioni e confrontarle continuamente con i dati della letteratura.

In ambito pediatrico quest'ultimo aspetto è ancora più importante per cui abbiamo ritenuto utile, con il presente lavoro, cercare di individuare in base ai recenti dati della letteratura, alcuni prodotti che commercializzati da poco o in via di commercializzazione hanno modificato o modificheranno veramente la storia naturale di alcune malattie e di conseguenza l'approccio terapeutico o profilattico della classe medica ed in particolare del pediatra.

## FARMACI ANTIMICROBICI

Lo sforzo compiuto dalle industrie farmaceutiche nel

**Tabella I.** Vendite ed incremento di spesa per le principali classi terapeutiche nel 1999 nei più importanti mercati mondiali\*

<b>classe terapeutica</b>	<b>vendite 1999</b> (miliardi di dollari)	<b>incremento %</b> 1999 vs 1998 (**)
sistema cardiovascolare	40.876	+9
apparato gastrointestinale e metabolismo	32,478	+8
sistema nervoso centrale	31.328	+13
antinfettivi	21.538	+8
sistema respiratorio	19.192	+11
muscolo scheleirici	11,419	+19
sistema genito-urinario	11272	+10
dermatologici	7,773	+3
citostatici	7754	+13
sangue ed organi emopoietici	6424	+12
organi di senso	4,584	+6
agenti diagnostici	3,646	+11
ormoni	3,509	+7
varie	3.228	+5
soluzioni per uso ospedaliero	2,105	+4
anti paeassitari	0.380	+13

\* USA, Canada, Germania, Francia, Italia, Regno Unito, Spagna, Giappone, Brasile, Messico, Argentina, Australia/Nuova Zelanda

\*\* L'incremento è calcolato nella moneta locale

campo degli antimicrobici è indirizzato quasi esclusivamente verso i sempre più frequenti germi multiresistenti sia gram negativi (*K. Pneumoniae*) che positivi (enterococchi, stafilococchi, streptococchi) che mettono in pericolo la vita. Tra i numerosi antibiotici immessi recentemente sul mercato tre sono degni di nota, il meropenem, il quinupristin/dalfopristin e il linezolid.

1. Il **meropenem** è un carbapenemico con un'attività antibatterica molto ampia che comprende germi gram negativi, positivi ed anaerobi, presenta inoltre una notevole resistenza alle betalattamasi anche ad ampio spettro dei gram negativi che idrolizzano le nuove cefalosporine (2). La sua tollerabilità nei vari studi eseguiti è simile a quella delle cefalosporine, non è influenzata

dalla dose e dalla velocità di somministrazione ed inoltre, al contrario dell'imipenem l'incidenza delle convulsioni è molto bassa (< 1%) per cui può essere usato anche nei pazienti con meningiti in particolare nel neonato (3). Studi clinici hanno dimostrato la sua maggiore efficacia in monoterapia rispetto alle associazioni contenenti cefalosporine sia in bambini con gravi infezioni nosocomiali delle basse vie aeree che in quelli oncologici con febbre e neutropenia (4).

2. Il **quinupristin-dalfopristin** è un nuovo antibiotico di sintesi per combinazione tra le due streptogramine (rapporto 3:7) con attività antibatterica nei confronti dei germi gram positivi quali stafilococchi meticillino-resistenti e a resistenza intermedia alla vancomicina (VISA), enterococchi faecium vancomicina-resistenti, di pneumococchi multiresistenti (2). Presenta una buona tollerabilità con minimi effetti avversi sistemici (mialgia ed artralgia nel 1,3%, iperbilirubinemia nel 3.1%) mentre quelli locali (irritazione venosa) possono essere attenuati se somministrato tramite un vaso centrale con abbondanti liquidi (2). Studi clinici hanno evidenziato un successo clinico e batteriologico > 65% in infezioni gravi da germi gram positivi multiresistenti in cui non vi erano altre opzioni terapeutiche (5).
3. Il **linezolid**, primo antibiotico della classe degli oxazolidinoni, presenta uno spettro d'azione limitato ai germi gram positivi anche resistenti come enterococchi vancomicina-resistenti (sia faecium che faecalis), stafilococchi meticillino-resistenti ed anche con resistenza intermedia alla vancomicina e streptococchi multiresistenti (6). Il linezolid è un farmaco batteriostatico ed agisce inibendo la sintesi proteica a livello ribosomiale. Presenta un buon assorbimento orale con picchi sierici raggiunti dopo 2 ore. Viene metabolizzato a livello epatico, diffonde nel liquor mentre l'eliminazione avviene per via renale. L'emivita è di circa 5 ore. Generalmente ben tollerato, gli eventi avversi più comuni sono di tipo intestinale ed epatico (aumento degli enzimi). Segnalate piastrinopenie reversibili dopo la sospensione del farmaco in corso di trattamenti prolungati. Negli USA è stato commercializzato per il trattamento delle gravi infezioni da enterococchi vancomicina-resistenti, per le polmoniti nosocomiali da stafilococchi e streptococchi resistenti. Nei vari studi clinici il linezolid ha mostrato una percentuale di successo clinico > 60%. Attualmente è l'unico antibiotico per uso orale efficace nelle gravi infezioni da germi gram positivi resistenti (6).

## FARMACI ANTIVIRALI

L'impatto dell'AIDS sulla società ha portato allo studio e

alla commercializzazione di numerosi nuovi farmaci anti-HIV che, se non hanno portato alla sconfitta della malattia, hanno certamente consentito un miglioramento delle condizioni di vita dei pazienti. Tra gli anti-HIV degni di nota vi è l'analogo nucleosidico della transcriptasi inversa (ITI) abacavir, un inibitore non nucleosidico l'efavirenz, gli inibitori delle proteasi (IP) nelfinavir, indinavir e ritonavir.

Accanto agli anti-HIV l'industria farmaceutica in questi anni ha commercializzato altri antivirali degni di menzione tra cui il famciclovir, il cidofovir e gli inibitori delle neuraminidasi oseltamivir e zanamivir.

## FARMACI ANTI-HIV

Attualmente il trattamento dell'AIDS in età pediatrica viene effettuato con terapie combinate bi- o tri-farmacologiche, generalmente due analoghi o due analoghi più un inibitore delle proteasi (7). Con tali schemi terapeutici si riducono l'insorgenza di resistenze e diminuendo il dosaggio dei singoli farmaci si riducono anche i pesanti effetti avversi. Per la prevenzione della trasmissione madre-figlio alcuni autori consigliano la somministrazione fin dall'inizio della gravidanza di 2 ITI più inibitore delle proteasi anche se vari studi hanno dimostrato una sicura efficacia con altri protocolli quali la somministrazione di zidovudina (AZT) nelle ultime 3-4 settimane di gravidanza (riduzione del rischio del 50%), la somministrazione di AZT e lamivudina (3TC) alla madre all'inizio del travaglio e al neonato nella prima settimana di vita (maggiore efficacia rispetto all'AZT). Nei Paesi in via di sviluppo data la carenza di risorse economiche è stato messo a punto con successo un protocollo che prevede la somministrazione di una dose di nevirapina alla madre all'inizio del travaglio ed una al neonato entro 24-48 ore (7).

- 1- Analoghi nucleosidici. Numerosi sono stati gli analoghi nucleosidici immessi in commercio dopo il primo farmaco anti-HIV, la zidovudina, e tra gli ultimi appare interessante l'**abacavir**. Questo antivirale è il più potente della famiglia anche se non è attivo verso il virus già resistente ad altri analoghi. Presenta inoltre una diffusione liquorale. Se utilizzato in monoterapia, poiché devono essere usate dosi elevate, determina reazioni di ipersensibilità nel 3-5% dei casi che possono essere letali se si riprende la somministrazione (2). In associazione con altri analoghi determina sia una riduzione della viremia che un aumento dei CD4 (8).
- 2- Analoghi non nucleosidici. L'**efavirenz** è l'ultimo analogo non nucleosidico commercializzato e sembra efficace come gli inibitori delle proteasi ed inoltre diffonde nel liquor. Se usato in monoterapia, poiché devono essere usate dosi elevate, presenta effetti avversi del

**Tabella II.** Caratteristiche generali degli inibitori delle proteasi (IPI).

	<i>Indinavir</i>	<i>Nelfinavir</i>	<i>Ritonavir</i>
<b>Resistenze</b>	Sviluppo di resistenze se usato a basse dosi	56% in monoterapia, 6% in associazione	Resistenza crociata con Indinavir
<b>Biodisponibilità orale</b>	65% (Ø con pasto grasso)	80% con cibo	70-90% con cibo
<b>Passaggio nel liquor</b>	-	+	±
<b>Principali effetti avversi</b>	Cefalea, parestesia (5%), nefrolitiasi (4%), pancreatite (2-4%)	Diarrea (25%), aumento enzimi epatici (5%)	Vertigini, parestesie (5-7%), aumento enzimi epatici (3-5%)
<b>Interazione con altri antivirali</b>	Ritonavir (> tasso I), Nelfinavir (> tasso N), Saquinavir (> tasso S), DDI (< assorbimento I)	Indinavir (> tasso N), Ritonavir (> tasso N), Saquinavir (> tasso N e S)	Indinavir (> tasso I), Nelfinavir (> tasso N), Saquinavir (> tasso S)

SNC nel 50% dei casi e esantemi nel 40% dei casi (2). Interagisce con il saquinavir (riduce i livelli plasmatici) e con l'indinavir (aumenta i livelli plasmatici). Terapie combinate con il nelfinavir hanno evidenziato dopo 48 settimane una riduzione della carica virale (< 500 cp/ml nel 76% dei casi e < 50 cp/ml nel 63% dei casi). L'efavirenz sembra una valida alternativa per quei bambini che non tollerano gli inibitori delle proteasi (9).

- 3- Inibitori delle proteasi. Tre sono gli ultimi inibitori in commercio in particolare l'**indinavir**, il **nelfinavir** e il **ritonavir**. Tra questi inibitori solo il nelfinavir attraversa la barriera ematoencefalica e sembra non avere resistenza crociata con altri inibitori (tab. II) (2). Terapie combinate contenenti indinavir hanno mostrato dopo 6 mesi di terapia una ottima risposta virologica (70% dei soggetti con viremia < 500 cp/ml e 48% con viremia < 40 cp/ml) immunologica (incremento dei CD4 del 106%) ed una buona tollerabilità (10). Il nelfinavir in associazione con analoghi tra cui l'efavirenz presenta una buona tollerabilità, una buona risposta virologica (< 500 cp/ml nel 76% dei casi e < 50 cp/ml nel 63% dei casi) e immunologica (9,11). Regimi terapeutici contenenti ritonavir hanno mostrato un decremento della carica virale dopo 48 settimane di terapia con valori plasmatici di HIV-RNA non titolabili nel 42% dei bambini (12).

### ALTRI FARMACI ANTIVIRALI

- 1- Il **famciclovir**, è un profarmaco del penciclovir che agisce verso gli herpes-virus e l'HBV. Presenta un buon assorbimento per via orale (70%) ed una buona diffusione intracellulare con emivita di 7-20 ore. Gli effetti avversi sono minimi tra cui cefalea e nausea (2). Tale farmaco è utile oltre che per la cura dell'herpes zooster per il trattamento dei soggetti con epatite cronica di tipo B. Uno studio ha mostrato che il famciclovir somministrato per un anno riduce significativamente l'HBV-DNA e

migliora il quadro istologico (13). Un altro studio ha comparato l'efficacia della lamivudina in monoterapia verso l'associazione fanciclovir+lamivudina dimostrando una maggiore efficacia nel ridurre la replicazione dell'HBV in quest'ultimo schema terapeutico (14).

- 2- Il **cidofovir** è un nuovo antivirale che presenta come spettro d'azione gli herpes-virus (anche ganciclovir resistenti) e i poxvirus. Se somministrato per via sistemica presenta una notevole nefrotossicità nonché neutropenia (2). L'interesse per questo farmaco oltre che per la cura delle corioretiniti da CMV-resistenti si è spostato negli ultimi anni nel campo dermatologico (15). Studi recenti hanno infatti evidenziato l'efficacia del trattamento intralesionale del cidofovir nelle infezioni da poxvirus (mollusco contagioso, verruche e papillomatosi respiratorie ricorrenti (15,16).
- 3- Inibitori delle neuraminidasi. L'**oseltamivir** e il **zanamivir** sono i primi inibitori delle neuraminidasi dei virus influenzali A e B. Inibendo l'attività neuraminidasica diminuiscono la liberazione del virus dalle cellule infettate e quindi la diffusione del virus (2). L'oseltamivir è un profarmaco che viene ben assorbito per via orale. Dopo metabolizzazione epatica la biodisponibilità è dell'80%. L'emivita è di 6-10 ore mentre l'eliminazione è per via renale (2). Lo zanamivir è formulato per inalazione orale e circa il 70-90% del farmaco si deposita nel orofaringe mentre il 10-20% raggiunge le basse vie respiratorie. Solo il 20% viene assorbito per via sistemica e di questo oltre il 90% viene eliminato per via renale. L'emivita sierica è di circa 2-5 ore (17). Gli effetti avversi dei due farmaci sono modesti anche se è stata segnalata comparsa di broncospasmo in soggetti asmatici trattati con zanamivir (17). Entrambi sono approvati per il trattamento delle forme acute non complicate causate dai virus influenzali in soggetti che sono sintomatici da non più di 2 giorni (il zanamivir in età >12 anni mentre l'o-

seltamivir in età >18 anni) (18). La durata media dei sintomi si è ridotta da 8 a 5 giorni in corso di trattamento con zanamivir e da 4,5 a 3 giorni con oseltamivir. Nessuno dei due farmaci è invece approvato per la profilassi dell'influenza (18). Nei riguardi di quest'ultimo aspetto alcuni studi hanno mostrato invece che sia l'oseltamivir somministrato per 6 settimane che lo zanamivir sono anche efficaci nella prevenzione dell'influenza nel 67% e nel 74% rispettivamente (17,19).

## VACCINI

La prevenzione delle malattie infettive mediante i vaccini è stata da sempre l'obiettivo della ricerca scientifica. Se dopo la commercializzazione del vaccino anti-Hib le industrie farmaceutiche hanno presentato alla classe medica solo vaccini combinati, fino a cinque, nel prossimo futuro, per la disponibilità di un vaccino **antipneumococcico coniugato eptavalente** (sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) efficace per neonati e bambini, è previsto il suo impiego non solo come singolo composto ma, in un prossimo futuro, anche associato ad altri quali il meningococco.

Il pneumococco è responsabile in età pediatrica di numerose patologie anche mortali quali la meningite (3000 casi/aa negli USA), la sepsi (50.000 casi/aa negli USA), la polmonite (500.000 casi/aa negli USA) e l'OMA (7.000.000 casi/aa in USA) (20). Le meningiti pneumococciche hanno un elevato tasso di mortalità che è compreso tra il 5 e 10%, mentre le sequele permanenti del SNC sono nel 25-35% (20).

Attualmente in commercio è il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente utilizzato nei bambini a rischio (splenectomizzati, con malattie croniche, con anemia drepanocitica, immunodepressi) ma efficace solo nei bambini di età superiore a 2 anni.

Il nuovo vaccino contiene i polisaccaridi di 7 sierotipi (responsabili dell'80% delle sepsi) coniugati con una variante atossica di proteina difterica (CRM-197) che funge da carrier. La coniugazione con tale carrier proteico, provocando una risposta cellule T-dipendenti, elicitava un valido stimolo immunogeno nel neonato e stimola una risposta anticorpale (più intensa di quella ottenuta con il vaccino non coniugato) nei confronti dei sette sierotipi dopo l'immunizzazione primaria e produce una risposta anamnesticca con la quarta dose (21).

Gli studi effettuati su neonati hanno mostrato una efficacia del vaccino del 93,9% nel ridurre l'incidenza delle malattie invasive gravi mentre per quanto riguarda quella verso l'otite è stata dell'8% che saliva al 23% nei bambini con episodi ricorrenti (22).

Il 10-20% degli effetti avversi sono locali (eritema, ede-

**Tabella III.** Schema della vaccinazione antipneumococcica

Età 1 <sup>a</sup> dose	N. totale dosi	Epoca
< 6 mesi	4	Ai tempi 2,4,6 mesi con intervallo tra le dosi di 4-8 settimane. 4 <sup>a</sup> dose a 12-15 mesi distanziata dalla 3 <sup>a</sup> di almeno 2 mesi
7-11 mesi	3	2 dosi a distanza di 4 settimane, la 3 <sup>a</sup> dopo il compimento del 1 <sup>o</sup> aa, distanziata dalla 2 <sup>a</sup> di almeno 2 mesi
12-23 mesi	2	2 dosi ad almeno 2 mesi di distanza
> 24 mesi	1*	

\*2 dosi distanziate da 2 mesi in bambini affetti da malattie croniche o immunodepressi.

ma, dolore in sede di iniezione) mentre la febbre >38% si è verificata nel 15-20%. Tutti questi effetti indesiderati sono autolimitati (20).

Lo schema di vaccinazione raccomandato è illustrato nella tabella III.

## IMMUNOGLOBULINE

Numerose sono le immunoglobuline specifiche in commercio anche se la loro utilizzazione è molto diminuita in questi ultimi anni sia per la scoperta di vaccini sempre più efficaci sia perché quasi tutte provengono da plasma di donatori con i possibili rischi connessi di trasmissione di infezioni.

Già da quest'anno è in commercio anche in Italia il **pali-vizumab** che non è una vera e propria immunoglobulina ma una soluzione di anticorpi monoclonali umanizzati anti-RSV. Il RSV causa patologie delle basse vie respiratorie quali la bronchiolite (50-90% dei ricoveri per bronchiolite sono dovuti al RSV) e la polmonite neonatale (25-50% dei ricoveri per polmonite sono dovuti al RSV) (23). La gravità della sintomatologia è legata nei prematuri, nei neonati affetti da BDP, da cardiopatie congenite e da fibrosi cistica soprattutto ad una immaturità polmonare e del sistema immunitario e le patologie sono molto gravi con rischio di mortalità fino al 4% (23).

Il palivizumab, soluzione di anticorpi monoclonali umanizzati anti-RSV che contengono sequenze aminoacidiche umane (95%) e murine (5%) ottenute con la tecnica del DNA ricombinante, agisce legandosi alla proteina F del virus impedendo la penetrazione e la replicazione all'interno della cellula (2).





fisiologici dell'infiammazione (27).

Come riportato nella tabella IV i vari farmaci oggi disponibili agiscono su substrati diversi con effetti terapeutici e/o collaterali-tossici diversi. Infatti il cortisone agisce a livello cellulare bloccando la fosfolipasi, per cui inibisce la sintesi di entrambi i derivati n-6 ed n-3; i salicilati agiscono bloccando la ciclossigenasi e la PGH sintetasi, e quindi, in particolare, tutta la cascata che deriva dalle PGH<sub>2</sub>; la salazopirina e la sulfasalazina agiscono bloccando la 5-lipo-ossigenasi e l'azione dell'idroperossido che ne deriva impedendo la sintesi dei leucotrieni LTA<sub>4</sub>; l'imidazolo agisce sulla PGE sintetasi e sulla sintesi del TXA<sub>2</sub>; l'aspirina agisce bloccando l'azione del TAX<sub>2</sub> mentre il montelucast, montegen e lucasm agiscono bloccando i leucotrieni LTB<sub>4</sub> (28, 29). Gli inibitori del TNF alfa, di recente registrati in USA e in Europa sono rappresentati da un recettore solubile del TNF alfa e da un anticorpo monoclonale anti TNF alfa.

Il meccanismo d'azione dei due inibitori del TNF oggi disponibili è infatti quello di legare il TNF alfa e quindi di bloccare la sua attività.

Lo squilibrio fra livelli elevati di citochine pro-infiammatorie in particolare di TNF alfa e dei loro naturali inibitori (recettori solubili) sembra svolgere un ruolo importante nella artrite reumatoide. L'AR è una malattia infiammatoria cronica di tipo sistemico con una prevalenza di circa l'1% nei soggetti adulti che predilige il sesso femminile (rapporto F/M=2,5 a 1), ed è la più frequente malattia del sistema immunitario nei soggetti in età pediatrica (30).

Negli USA da 30.000 a 50.000 soggetti ne sono affetti e in tale numero non sono comprese altre artriti giovanili quali il lupus eritematoso sistemico, la spondilite giovanile anchilosante, la dermatomiosite e la sclerodermia (30).

In un terzo dei pazienti con AR giovanile la malattia viene controllata con la fisioterapia, farmaci antinfiammatori non steroidei e il metotrexate (fino alla dose di 1 mg/Kg alla settimana) oggi considerato il farmaco di prima scelta per la sua efficacia e tollerabilità con risultati terapeutici che possono comparire dopo tre settimane raggiungendo il massimo dopo sei mesi (30). Nonostante il farmaco possa avere effetti tossici, con un adeguato monitoraggio può essere utilizzato con successo e se la malattia persiste di solito vengono associati altri farmaci nel tentativo di modificare la malattia (Disease modifyng anti rheumatic drugs-DMARDs) quali sulfasalazina, idrossiclorochina (31).

Quando però i pazienti non rispondono alle terapie su citate o si hanno delle esacerbazioni dell'affezione o si sviluppa una resistenza al metotrexate si determina una progressiva distruzione delle strutture articolari con gravi danni, sofferenze, invalidità ecc.

Visto il ruolo centrale svolto dal TNF nell'AR, in particolare a livello delle articolazioni interessate, è stato ritenuto opportuno produrre dei composti che riuscissero a neutralizzare la sua azione.

**Etanercept:** è stato messo a punto, con il sistema dell'ingegneria genetica, un recettore umano solubile costituito dalla parte solubile del recettore del TNF al quale è stato legato il recettore umano Fc dell'immunoglobulina G (31). Tale modulatore biologico ha una azione di blocco e di inattivazione del TNF che non potendo più legarsi ai recettori cellulari, non può svolgere la sua azione pro infiammatoria (31). I risultati clinici del suo impiego sono estremamente interessanti e possono aprire la strada ad altri possibili impieghi.

L'etanercept viene somministrato per via sottocutanea. Tra gli effetti collaterali quelli più frequenti sono le reazioni locali in sede di iniezione. Sono state segnalate inoltre gravi infezioni ed anche una aumentata incidenza di linfomi ed altri tumori peraltro di circa 1% la cui relazione con il farmaco è tuttavia da accertare. Al momento l'etanercept è indicato solo nell'artrite reumatoide in soggetti anche pediatrici che non tollerano o hanno una risposta inadeguata ad altri trattamenti (31).

In uno studio condotto in soggetti in età pediatrica affetti da poliartrite reumatoide l'etanercept (0.4 mg/Kg sottocute 2 volte la settimana) ha determinato una risposta clinica nel 74% dei pazienti con riaccensione della sintomatologia solo nel 28% dopo 116 giorni rispetto all'81% e solo dopo 25 giorni nei pazienti trattati con placebo (32).

**Infliximab:** è un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino ottenuto tramite tecnica ricombinante che blocca e inattiva il TNF rallentando la progressione dell'erosione (33). Dopo somministrazione EV diffonde prevalentemente nel comparto vascolare e presenta una emivita terminale media di 8-9 giorni (31). I principali effetti avversi comprendono cefalea, infezioni e reazioni infusionali con febbre, orticaria, dispnea e ipotensione. In particolare il 22% dei soggetti trattati ha sviluppato infezioni di cui il 5% gravi (31). Alcuni soggetti hanno sviluppato anticorpi anti-nucleo con sviluppo di sindromi lupoide. Segnalati inoltre casi di linfoma e di altri tumori la cui relazione con il farmaco è da accertare. Attualmente l'infliximab è indicato in soggetti adulti nel trattamento dell'artrite reumatoide e del morbo di Crohn in fase attiva e con fistole che non hanno risposto o non tollerano altre terapie (31). Vari studi condotti negli adolescenti con artrite reumatoide refrattaria ad altri farmaci hanno mostrato un significativo miglioramento della qualità della vita nonché una riduzione dell'attività della malattia con l'infliximab (3 mg/Kg EV ai tempi 0, 2° settimana, 6° settimana e 14° settimana) associato a Metotrexate (34). Anche nel Crohn refrattario e con



fistole in età pediatrica la somministrazione di infliximab (5 mg/Kg EV in singola somministrazione) ha determinato a 4 settimane la remissione clinica nel 65% dei casi e la chiusura delle fistole nel 50% dei casi (35).

Il **sirolimus** è un macrolide ad azione immunosoppressiva con un meccanismo d'azione distinto da quello di altri immunosoppressori. Agisce inibendo l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T ed inoltre riduce la produzione di anticorpi (36). Attualmente il sirolimus è indicato nella prevenzione del rigetto acuto del trapianto renale in associazione alla ciclosporina e ai corticosteroidi (36). Il farmaco interagendo con la ciclosporina ne permette la riduzione del dosaggio (37). Non ci sono al momento studi clinici in età pediatrica sull'utilizzo di tale farmaco anche se quelli dell'adulto hanno mostrato che i casi di insuccesso terapeutico con sirolimus sono stati il 26% (36).

Il sirolimus viene assorbito per via orale raggiungendo il picco sierico in 2 ore. Viene metabolizzato a livello epatico ed eliminato per via biliare. L'emivita è di 62 ore. Gli effetti avversi più frequenti sono la trombocitopenia dose-dipendente e la iperlipidemia (37). Altri effetti avversi sono un aumento della creatinina sierica quando il farmaco è associato a ciclosporina e l'insorgenza di tumori testicolari (36).

### CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Tutti i nuovi farmaci, in un'epoca in cui la medicina è basata sulle prove, per essere accettati e trasferiti nella pratica clinica devono essere validati da un accertamento ed una documentazione di sicura efficacia per non inondare il mercato di composti e di procedure terapeutiche di scarsa utilità o dannose. Il mondo della salute e dei presidi tera-

**Tabella V.** Vendite dei primi mercati farmaceutici nel 1999

<b>Paese</b>	<b>Vendite 1999</b> (miliardi di dollari)	<b>Incremento %</b> 1999 vs 1998 (1)
<b>NORD AMERICA</b>	<b>90.832</b>	<b>+16</b>
USA	86.048	+16
CANADA	4.784	+12
<b>EUROPA (2)</b>	<b>53.918</b>	<b>+7</b>
GERMANIA	15.738	+6
FRANCIA	14.123	+5
ITALIA	9.462	+9
REGNO UNITO	8.983	+10
SPAGNA	5.612	+11
<b>GIAPPONE (3)</b>	<b>47.630</b>	<b>+7</b>
<b>AMERICA LATINA (4)</b>	<b>12.271</b>	<b>-8</b>
<b>AUSTRALIA/OCEANIA</b>	<b>2.855</b>	<b>+12</b>
<b>TOTALE</b>	<b>207.506</b>	<b>+10</b>

- 1) L'incremento è calcolato nella moneta locale
- 2) Vendite dei primi cinque mercati europei
- 3) Inclusive le vendite delle farmacie ospedaliere
- 4) Vendite relative ai tre principali mercati (Brasile, Messico, Argentina).

peutici, già affollato da quelli ortodossi ai quali a volte si aggiungono procedure e composti non ortodossi, talora enfatizzati da canali non attendibili, è notevole e coinvolge aspetti economici enormi.

Come riportato nella tabella I i costi della salute sono ingenti solo per le sedici classi terapeutiche maggiormente vendute. Il maggior consumo dei farmaci attivi sul sistema

**Tabella VI.** Vendite delle principali classi terapeutiche nel 1999 in Italia e posizioni rispetto all'Europa\* e agli USA.

<b>CLASSE TERAPEUTICA</b>	<b>Milioni di dollari</b>	<b>Incidenza %</b>	<b>% 1999 vs 1998</b>	<b>In Europa</b>	<b>In USA</b>
Sistema cardiovascolare	2.251	24	+12	1	2
Apparato gastrointestinale	1.379	15	+7	2	3
Antinfettivi	1.174	12	+4	5	5
Sistema nervoso centrale	1.101	12	+11	3	1
Sistema respiratorio	801	8	+11	4	4
Sistema genito urinario	560	6	+18	6	6
Sistema muscoloscheletrico	514	5	+7	7	7
Citostatici	467	5	-1	9	9
Sangue-organi emopoietici	358	4	+10	10	11
Dermatologici	321	3	+9	8	8
Organi di senso	202	2	+16	12	10
Ormoni	169	2	-2	11	14
Agenti diagnostici	111	1	+19	13	13
Vari	31	0	-1	14	12
Soluzioni uso ospedaliero	17	0	-38	16	16
Antiparassitari	6	0	+2	15	15

\* dati relativi ai primi 5 mercati europei (Germania, Francia, Italia, Regno Unito, Spagna).



cardiovascolare e gastrointestinale e l'incremento percentuale nei consumi di quelli del sistema muscolo scheletrico (+19%), dei citostatici (+13%) dei farmaci per il sistema nervoso centrale (+13%) e di quelli attivi sul sangue e a livello emopoietico (+12%) essendo imputabile prevalentemente a persone anziane, è dovuto a quei fattori che, incrementando la vita media, hanno dato luogo a un maggior numero di anziani (1).

Le maggiori vendite si hanno nel Nord America mentre in tutta l'Europa, che ha un numero di abitanti simile al Nord America, il consumo di farmaci è di poco superiore alla metà e quasi simile a quello Giapponese che ha una popolazione nettamente inferiore a quella europea (Tab. V). L'Italia che ha consumi percentualmente simili a quelli riportati nella tabella VI rappresenta il quinto mercato mondiale e il terzo europeo ma, se si tiene conto delle differenze di popolazione dei vari stati europei e del Nord America, si deve dedurre che da noi, nonostante le continue e forse giustificate accuse di eccessive prescrizioni di farmaci, i loro consumi sono uguali se non inferiori a quelli dei maggiori paesi europei.

Se dalla tabella V risulta che il mercato mondiale del farmaco è trainato nei consumi dal Nord America va rilevato anche che questo si accompagna alla maggior frequenza e numero di effetti collaterali, rovescio di una medaglia alquanto spiacevole.

Per i notevoli investimenti necessari allo studio di nuovi composti i paesi su riportati sono quelli che mettono a punto i prodotti più interessanti mentre l'Italia è agli ultimi posti.

L'augurio è che ci sia da parte dell'Italia un maggior impegno nella ricerca e che vengano messi a punto nuovi preparati con i minori effetti tossici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Farmacoutilizzazione. Il mercato farmaceutico mondiale nel 1999. *Boll Inf farm*, 2000; 2:45-6.
2. Caramia G, Ruffini E. Infezioni e farmacoterapia pediatrica. Ed. Mattioli. 1999.
3. Hurst M, Lamb HM. Meropenem: a review of its use in patients in intensive care. *Drugs* 2000; 59: 653-80.
4. Vandercam B, Gerain J, Humblet Y, et al. Meropenem versus Cefotaxime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. *Ann Hematol* 2000; 79:52-7.
5. Gray JW, Darbyshire PJ, Beath SV, et al. Experience with quinupristin/dalfopristin in treating infections with vancomycin-resistant enterococcus faecium in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 234-8.
6. Medical Letter. Linezolid. 2000; 14: 61-2.
7. Medical Letter. Farmaci per l'infezione da HIV. 2000; 4:17-22.
8. Klein MW, Blanchard S, Fletcher CV, et al. A phase study of abacavir alone and in combination with other antiretroviral agents in infant and children with human immunodeficiency virus infection. *AIDS children trials group 330 team*. *Pediatrics* 1999; 103:47.
9. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infect with human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatric AIDS clinical trials group 382 team*. *N Engl J Med* 1999; 34:1874-81.
10. Van Rossum AM, Niester HG, Geelen SP, et al. Clinical and virologic

- response to combination treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in children with human immunodeficiency virus-1 infection: a multicenter study in the Netherlands. On behalf of the dutch study group for children with HIV-1 infections. *J Pediatr* 2000; 136:780-8.
11. Funk MB, Linde R, Wintergerst U, et al. Preliminary experiences with therapy including nelfinavir and two reverse transcriptase inhibitors in previously untreated HIV-infected children. *AIDS* 1999; 13:1653-8.
  12. Nacham SA, Starley K, Yogev R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experience HIV-infected children: a randomized controlled trial. *Pediatric AIDS clinical trials group 338 team*. *JAMA* 2000; 283: 492-8.
  13. De Man RA, Marcellin P, Habal F, et al. A randomized placebo-controlled study to evaluate the efficacy of 12-month famciclovir treatment in patients with chronic hepatitis B e antigen-positive hepatitis B. *Epatology* 2000; 32: 413-7.
  14. Lau GK, Tsiang M, Hou J, et al. Combination therapy with lamivudine and famciclovir for chronic hepatitis B-infected Chinese patients: a viral dynamics study. *Hepatology* 2000; 32:394-9.
  15. Reimer SS. New and emerging therapies in pediatric dermatology. *Dermatol Clin* 2000; 18:73-8.
  16. Pransky SM, Magit AE, Kearns DB, et al. Intravesical cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 11434.
  17. Medical Letter. Due inibitori della neuraminidasi per la prevenzione dell'influenza. 1999; 23: 101-2.
  18. MMWR. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. 1999; 48: 1-9.
  19. Hayden FG, Atrmar RL, Schilling M, et al. Use of selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336-43.
  20. Medical Letter. Un vaccino antipneumococcico coniugato per neonati e bambini. 2000; 9:41-2.
  21. Shinefield H, Black S, Ray P, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM 197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 757-43.
  22. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1 67-95.
  23. Zucconi CV, Giuffrè L, Marini A, et al. Immunoprofilassi dell'infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) in lattanti ad alto rischio: impiego del palivizumab e sua tollerabilità. *Riv Ital pediatr* 2000; 26: 456-61.
  24. The IMPact study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531.
  25. SIN. Raccomandazioni per la prevenzione della malattia da virus respiratorio sinciziale (RSV). *Riv Ital Pediatr* 2000; 26: 379-81.
  26. Old LJ. Tumor necrosis factor. *Sci Am* 1988; 258: 59-76.
  27. Murray KM, Dahl SL. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) Fc fusion protein (TNF:Fc) in rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 1997; 31:13335-38.
  28. Caramia G. Gli acidi grassi essenziali in Neonatologia e Pediatria. *Atti Congresso Nazionale: Acidi Grassi Polinsaturi n-3 nei Latti e derivati e prodotti Agro-Alimentari. Attualità e prospettive*. *Progress in Nutrition* 1999; 1: 49-58.
  29. Caramia G., Cocchi M., Frega N.: Recenti progressi in nutrizione. *Progress in Nutrition* 2000; 2: 25-41.
  30. Lawrence RC, Helmick CO, Arnett FC, et al.: Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in USA. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-99
  31. Medical Letter. Farmaci per l'artrite reumatoide. 2000; 17:73-80.
  32. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-9.
  33. Maini R, St Clair WS, Breedveld E, et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 932-39.
  34. Vinje O, Obiorn E, Forre O. Juvenile chronic polyarthritis treated with infliximab. VII European paediatric rheumatology Congress. Ginevra September 2000.
  35. Vasiliasukas EA, Schaffer S, Dezenberg CV, et al. Collaborative experience of open-label infliximab in refractory pediatric Crohn's disease. *Digestive Disease Week* 2000.
  36. Medical Letter. Sirolimus (Rapamune) per il rigetto di trapianto. 2000; 6: 29-30.
  37. MacDonald A, Scarola J, Burke JT, et al.: Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clin Ther* 2000; 22: 101-21.