



Newsletter numero 107 del 01.09.2012

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

- Profilassi pre-esposizione all'infezione da HIV in donne africane: risultati dello studio FEM-PrEP (*Preexposure Prophylaxis Trial for HIV Prevention among African Women*)
- Profilassi antiretrovirale pre-esposizione alla trasmissione eterosessuale di HIV in Botswana (studio TDF2)
- Profilassi anti-retrovirale per la prevenzione dell'infezione HIV in eterosessuali maschi e femmine
- Effetto di un trattamento a ciclo singolo di rituximab* a dosaggio alternato nel pemfigo recalcitrante: una *case series* di 9 pazienti
- Effetto della terapia empirica con moxifloxacina e meropenem versus meropenem sulla disfunzione d'organo sepsi-correlata in pazienti con sepsi severa: uno studio multicentrico e randomizzato
- Somministrazione di levetiracetam endovena in bambini con crisi acute ripetute e stati epilettici: esperienza da un ospedale pediatrico
- Il trattamento intensivo dell'ipertensione arteriosa non migliora gli *outcome* cardiovascolari di pazienti con ipertensione, diabete e obesità centrale: un'analisi post-hoc dei dati dell'*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial*
- Insulina glargine *versus* sitagliptin in pazienti insulino-naive con diabete mellito di tipo 2 non controllato con metformina (EASIE): studio multicentrico, randomizzato in aperto

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Differenze intraindividuali fra due sistemi simultanei di misurazione della glicemia in pazienti con diabete di tipo 2
- Accessibilità dei pazienti ai dispositivi medici - un confronto fra le procedure di valutazione americane ed europee
- Prevenzione di osteomieliti associate a dispositivi ortopedici con l'uso di liposomi in grado di legare biomateriali e contenenti oxacillina

Profilassi pre-esposizione all'infezione da HIV in donne africane: risultati dello studio FEM-PrEP (Preexposure Prophylaxis Trial for HIV Prevention among African Women)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Recenti studi hanno dimostrato che la profilassi orale pre-esposizione con tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg, un profarmaco orale del tenofovir, da solo o in associazione a emtricitabina 200 mg (FTC), può ridurre il rischio di infezione da HIV, trasmessa sessualmente sia negli uomini che nelle donne. Tuttavia, tali evidenze non sono confermate in tutti gli studi ad oggi disponibili.

Lo studio FEM-PrEP ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'associazione tenofovir disoproxil fumarato (TDF) + emtricitabina (FTC) in donne africane. Lo studio, iniziato nel giugno del 2009, è stato interrotto precocemente nell'aprile del 2011 per mancanza di efficacia del trattamento farmacologico.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo è stato condotto dal giugno 2009 all'aprile 2011, presso 4 centri in Kenia, Sud Africa e Tanzania, dove sono state arruolate pazienti di sesso femminile. Le pazienti incluse dovevano essere in buono stato di salute, di età compresa tra i 18 e i 35 anni, negative al test per l'HIV, ma ad alto rischio di infezione, non in stato di gravidanza o allattamento e disposte ad utilizzare metodi contraccettivi non di barriera. Le donne sono state considerate ad alto rischio di infezione da HIV se avevano avuto uno o più rapporti sessuali nelle precedenti 2 settimane o più di un partner nel precedente mese. I criteri di esclusione prevedevano pazienti con positività al test dell'epatite B o alterazioni della funzionalità renale o epatica. Le partecipanti erano sottoposte a visita all'atto dell'arruolamento e ogni 4 settimane per 60 settimane (52 settimane di trattamento farmacologico, seguite da 8 settimane di non trattamento). A ogni visita le partecipanti ricevevano una fornitura mensile del farmaco in studio, profilattici e metodi contraccettivi non di barriera, erano sottoposte al test dell'HIV e di gravidanza e alla valutazione di eventuali reazioni avverse. Veniva, inoltre, effettuata una valutazione dell'aderenza al trattamento, riferita dalle pazienti e dalla conta delle compresse non assunte. A ogni visita venivano, inoltre, eseguiti i test di funzionalità epatica e renale. Il comportamento sessuale delle pazienti veniva valutato mediante uno specifico questionario. La somministrazione del farmaco in studio era temporaneamente o definitivamente sospesa in caso di gravidanza, sierconversione per positività ad HIV e anomalie biochimiche definite dal protocollo.

L'*endpoint* primario ha riguardato la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'associazione TDF+FTC nella prevenzione dell'infezione da HIV, mentre come *endpoint* secondari sono stati considerati gli effetti del TDF+FTC sulla conta delle cellule T CD4+ e i livelli di RNA del virus HIV (carica virale), la percentuale di infezioni da HIV con resistenza al TDF+FTC, i cambiamenti nel comportamento a rischio, l'aderenza al regime terapeutico in studio e le eventuali gravidanze. L'*endpoint* primario di efficacia è stato valutato come incidenza delle infezioni da HIV-1 e HIV-2. Gli *endpoint* primari di sicurezza includevano l'aumento dei livelli di ALT o di AST (\geq grado 3), la riduzione dei livelli di fosfato (\geq grado 3) e l'aumento dei livelli di creatinina (\geq grado 2). La resistenza di HIV-1 ai farmaci è stata misurata mediante test genotipici e fenotipici. La dimensione del campione è stata calcolata assumendo che l'associazione TDF+FTC fosse più efficace del 30% nella prevenire l'infezione da HIV. Era, inoltre, necessario l'arruolamento di 3900 pazienti per fornire 72 casi di infezioni, con una potenza del 90% e un livello di significatività (alfa) dello 0,025. E' stata assunta, inoltre, una probabilità cumulativa di infezione a 1 anno del 3% nel gruppo placebo e una riduzione relativa del rischio del 70%. Per l'analisi dell'efficacia è stato calcolato l'*Hazard Ratio* (HR) nel gruppo TDF+FTC confrontato con il gruppo placebo. Per l'analisi di sicurezza è stato eseguito un *log-rank* test. E' stata, inoltre, condotta un'analisi *nested case-control* usando i livelli ematici di farmaco e associando ad ogni partecipante con sierconversione nel gruppo TDF+FTC tre partecipanti prive di infezione da HIV nel gruppo placebo.

Durante i 2 anni circa di reclutamento, sono state esaminate 4163 donne e 2120 sono state randomizzate a ricevere l'associazione TDF+FTC (1062) o placebo (1058) per via orale una volta al giorno. L'età media è stata 24,2 anni. Tra le donne esaminate al basale, il 5,7% aveva gonorrea, il 14,0% infezione da *Chlamydia* e il 41,8% vaginosi batterica. Le partecipanti

riportavano una media di 3,7 rapporti sessuali, 1,9 rapporti senza profilattico e 1 partner nei 7 giorni prima dell'arruolamento. Il 12,6% ha dichiarato di aver avuto rapporti sessuali a pagamento con partner diversi nelle precedenti 4 settimane. All'atto dell'arruolamento, il 66,1% delle partecipanti stava facendo uso di metodi contraccettivi per via iniettiva e il 30,1% per via orale, con un maggior uso nel gruppo TDF+FTC rispetto al gruppo placebo (32,0% vs 28,2%). Tra le partecipanti arruolate, 2 (una per ciascun gruppo) avevano già contratto in precedenza l'infezione da HIV. Sessantadue (2,9%) non hanno eseguito il test per l'HIV al *follow-up*, mentre 266 (12,5%) sono state perse al *follow-up*; altre 133 (5,3%) hanno sospeso il trattamento precocemente (molte per motivi personali non correlati allo studio). Pertanto, solo 1741 delle 2120 donne (82,1%) che hanno contratto l'infezione o hanno completato il *follow-up* sono state incluse nell'analisi dell'*endpoint* primario. Si sono verificati 68 casi di infezione da HIV prima della 52^a settimana, di cui 33 nel gruppo TDF+FTC (percentuale di incidenza 4,7 per 100 anni-persona) e 35 nel gruppo placebo (5,0 per 100 anni-persona), con un HR stimato nel gruppo TDF+FTC di 0,94 (IC 95%: 0,59-1,52; p=0,81). Includendo nell'analisi tutte le infezioni insorte dopo la randomizzazione, vi erano 34 casi nel gruppo TDF+FTC e 39 casi nel gruppo placebo (HR 0,87; 0,55-1,38; p=0,56). La probabilità cumulativa stimata di infezione a 12 mesi era di 0,049 nel gruppo TDF+FTC e 0,046 nel gruppo placebo.

Per quanto riguarda l'analisi di sicurezza, meno dell'1% delle donne ha manifestato alterazione degli enzimi epatici \equiv grado 3 o di creatinina \equiv grado 2, senza alcuna differenza tra i due gruppi in studio. La percentuale di alterazione dei livelli di fosfato era simile in entrambi i gruppi (4,4% nel gruppo TDF-FTC e 3,9% nel gruppo placebo; p=0,59). Rispetto agli altri *endpoint* di sicurezza, solo la percentuale di donne con nausea (p=0,04), vomito (p<0,001) e aumento delle ALT (p=0,03) era significativamente maggiore nel gruppo TDF+FTC, con una frequenza maggiore di tali reazioni nei primi mesi di *follow-up*. Meno del 5% delle partecipanti ha manifestato anomalie della funzionalità epatica e renale tale da richiedere la sospensione del trattamento in studio, con una percentuale maggiore di interruzioni nel gruppo TDF+FTC (4,7%) rispetto al gruppo placebo (3,0%; p=0,051). Sono stati riportati 36 casi di reazioni avverse gravi nel gruppo TDF+FTC e 24 nel gruppo placebo. Una partecipante nel gruppo TDF+FTC è stata ricoverata con diarrea e disidratazione severa, ed è poi deceduta. Un'altra partecipante nel gruppo placebo è morta per cause non note diversi mesi dopo l'ultima visita. La percentuale di donne che ha manifestato reazioni avverse correlate alla gravidanza è stata maggiore nel gruppo TDF+FTC (p=0,04), dove peraltro il numero di gravidanze è stato 74 (11,2 per 100 anni-persona) in confronto a 51 nel gruppo placebo (7,5 per 100 anni-persona). In un'analisi preliminare, non vi erano differenze tra i due gruppi in termini di percentuale di aborti o altri effetti teratogeni. La percentuale più alta di gravidanze è stata osservata tra le partecipanti che avevano scelto, al basale, l'uso di contraccettivi orali (29,0 per 100 anni-persona), ma senza alcuna differenza tra i due gruppi in studio. Inoltre, non vi era alcuna differenza significativa nella conta dei linfociti CD4+ o nella carica virale tra le partecipanti che hanno manifestato l'infezione da HIV. Il test fenotipico ha inoltre confermato resistenza al FTC in 4 casi su 5 di infezione resistente.

A fine trattamento, il 95% delle partecipanti ha dichiarato di aver assunto regolarmente il farmaco in studio. La conta delle compresse corrispondeva all'assunzione del farmaco nell'88% dei giorni previsti. Il test di aderenza al trattamento mostrava, invece, un livello più basso di *compliance*.

Tra le pazienti con sieroconversione nel gruppo TDF+FTC, i livelli ematici *target* di tenofovir (=10 ng/ml) sono stati identificati nel 26% (7/27) delle donne all'inizio del periodo finestra dell'infezione, nel 21% (7/33) alla fine di tale periodo e nel 15% (4/27) ad entrambe le visite. Invece, tra le partecipanti del gruppo che non hanno presentato infezione, il numero di donne con livelli *target* del tenofovir è risultato maggiore: 27 delle 78 donne (35%) all'inizio del periodo finestra, 35 delle 95 donne (37%) alla fine di tale periodo e 19 delle 78 (24%) ad entrambe le visite. Tali differenze non sono risultate significative dopo aver corretto il dato per età, rapporti sessuali non protetti e uso di contraccezione iniettiva (rispettivamente p=0,70, p=0,13 e p=0,68). Molte donne avevano la percezione di essere a basso rischio sia secondo quanto dichiarato durante la visita al basale (70,0%) sia all'ultima visita (74,8%). Non è stato osservato un comportamento a maggior rischio di infezione durante l'intero studio, con una modesta ma significativa riduzione al *follow-up* nel numero di partner sessuali (riduzione media 0,14; p<0,001), rapporti sessuali (0,58; p<0,001) e rapporti senza profilattico (0,46;

p<0,001) rispetto ai 7 giorni prima dell'arruolamento.

Lo studio FEM-PrEP ha dimostrato che la profilassi con l'associazione tenofovir disoproxil fumarato (TDF) + emtricitabina (FTC) in donne africane non riduce il rischio di contrarre l'infezione da HIV ed è associata ad una maggiore percentuale di reazioni avverse rispetto alle donne trattate con placebo. Tuttavia, non è stato possibile valutare adeguatamente gli effetti del TDF+FTC sull'acquisizione dell'infezione e il suo profilo di sicurezza, a causa della scarsa aderenza al trattamento osservata in tutta la coorte in studio, che ha ridotto drasticamente la potenza dello studio al fine di valutare gli obiettivi preposti.

La scarsa aderenza al trattamento potrebbe essere dovuta alla percezione delle partecipanti di essere a basso rischio di infezione da HIV. Inoltre, l'elevato numero di gravidanze tra le donne che hanno assunto contraccettivi orali può essere indice della difficoltà a seguire un regime giornaliero orale. Sebbene gli autori abbiano ipotizzato che la mancanza di efficacia del TDF+FTC nella popolazione in studio fosse dovuta ad una scarsa aderenza, potrebbero aver contribuito anche diversi fattori biologici. Gli effetti protettivi del TDF+FTC potrebbero essere diminuiti in presenza di un'alta carica virale nel partner infetto, come si osserva nella fase acuta dell'infezione da HIV. Un'altra spiegazione della mancata efficacia è un livello elevato di citochine nelle donne. Secondo gli autori lo studio ha presentato, quindi, diversi limiti, quali la scarsa aderenza al trattamento e la perdita al *follow-up* del 13% delle partecipanti. E' necessaria, pertanto, una maggiore comprensione dei fattori responsabili della scarsa aderenza al trattamento tra le donne ad alto rischio di infezione da HIV al fine di verificare in futuro la reale efficacia clinica dei programmi di profilassi pre-esposizione.

Parole chiave: HIV, tenofovir disoproxil fumarato+emtricitabina, profilassi.

Conflitti d'interesse: Lo studio è stato supportato dalla *U.S. Agency for International Development* e dalla *Bill and Melinda Gates Foundation*. I farmaci in studio sono stati forniti da Gilead Sciences, titolare del brevetto dell'associazione tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina.

Riferimento bibliografico:

Van Damme L et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2; 367(5):411-22.

Profilassi antiretrovirale pre-esposizione alla trasmissione eterosessuale di HIV in Botswana (studio TDF2)

A cura della Dott.ssa Francesca Groppa

Le strategie biomediche per prevenire la trasmissione sessuale dell'infezione da HIV sono limitate. È stato dimostrato che la profilassi pre-esposizione con farmaci antiretrovirali riduce del 44% la trasmissione del virus attraverso rapporti omosessuali, ma non è chiara l'efficacia nelle popolazioni eterosessuali. Nonostante il Botswana sia stato fra i primi paesi africani a introdurre programmi focalizzati sulla circoncisione maschile, sulla prevenzione della trasmissione madre-figlio, consulenze e test dell'HIV volontari, la prevalenza dell'infezione è del 17,6%, la seconda più alta al mondo, e raggiunge circa il 40% negli adulti fra i 30 e i 44 anni.

L'obiettivo dello studio è quello di determinare se la profilassi con l'associazione di tenofovir disoproxil fumarato (TDF)+emtricitabina (FTC) somministrati quotidianamente può prevenire l'infezione da HIV in adulti eterosessuali sessualmente attivi.

In questo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco vs placebo, sono stati arruolati uomini e donne nelle città di Francetown e Gaborone in Botswana fra marzo 2007 e ottobre 2009*. I soggetti sono stati ritenuti idonei se rispondevano ai seguenti requisiti: HIV-sieronegativi; adulti sessualmente attivi fra 18 e 39 anni; test sierologici chimici ed ematologici normali; negativi per l'antigene di superficie del virus dell'epatite B; nessuna patologia cronica o terapia

a lungo termine in atto. Per essere arruolate, le donne non dovevano essere in gravidanza o allattamento e dovevano usare un metodo contraccettivo efficace. I partecipanti sono stati randomizzati 1:1 ad assumere TDF+FTC o placebo per via orale una volta al giorno. Sono state programmate visite mensili e i partecipanti hanno ricevuto un pacchetto completo di servizi preventivi dell'infezione da HIV, fra cui consulenza individualizzata sulla riduzione del rischio, profilattici gratuiti, gestione delle infezioni trasmesse sessualmente. Ad ogni visita sono stati eseguiti: test dell'HIV e test di gravidanza, valutazione dell'aderenza alla terapia, dell'attività sessuale e dell'uso di profilattici riportati dai partecipanti, monitoraggio degli eventi avversi e delle eventuali nuove patologie. Ogni 3 mesi sono state eseguite analisi sierologiche chimiche, ogni 6 mesi esame obiettivo, compreso quello pelvico e genitale e raccolta di campioni per testare la presenza di infezioni sessualmente trasmesse. Sono state inoltre indagate le mutazioni responsabili di resistenza ai farmaci antiretrovirali e misurate le concentrazioni plasmatiche dei farmaci in studio. Un sottogruppo di partecipanti è stato sottoposto a densitometria ossea all'arruolamento e successivamente ogni 6 mesi. Al termine dello studio è stato ripetuto il test dell'HIV. L'*endpoint* primario di efficacia era la differenza nella percentuale di infezione da HIV fra i soggetti trattati con TDF+FTC e placebo. Gli *endpoint* primari di sicurezza includevano la frequenza di eventi avversi clinici e laboratoristici e il cambiamento della densità minerale ossea.

Durante lo studio è stata osservata una percentuale di *drop-out* maggiore di quella attesa, dovuta principalmente ai trasferimenti per studio o lavoro e alle visite ripetutamente non effettuate. I partecipanti che avevano perso >3 visite di controllo consecutive e che non potevano essere localizzati alla fine dello studio sono stati considerati persi al *follow-up*. Sarebbe stato necessario arruolare più di 2500 persone per identificare l'efficacia del trattamento con una potenza pari almeno all'80%, ma viste le difficoltà logistiche, gli sperimentatori hanno scelto di chiudere lo studio con il numero di pazienti calcolato inizialmente.

Sono stati arruolati 1219 soggetti (45,7% donne), seguiti per 1563 anni-persona (mediana 1,1 anni; massimo 3,7 anni); di questi, un totale di 1200 hanno iniziato il trattamento così suddivisi: 611 (50,1%) assegnati al gruppo TDF+FTC e 599 (49,9%) al gruppo placebo. Millesettantadue soggetti (89,3%) hanno completato le procedure e un test finale dell'HIV è stato eseguito in 1070 (89,2%) di essi. Tuttavia, 397 soggetti (33,1%) non hanno completato lo studio secondo il protocollo e fra questi 115 (9,6%) sono stati considerati persi al *follow-up*. I due gruppi non avevano differenze significative per quanto riguarda l'abbandono (15,0% nel TDF-FTC vs 12,4% nel placebo, $p=0,21$) o la perdita al *follow-up* (8,7% vs 10,5%, rispettivamente). Le percentuali di aderenza alla terapia erano simili, come stimato dalla conta delle compresse (84,1% vs 83,75, $p=0,79$) e dalle informazioni riportate dai pazienti sui tre giorni precedenti la visita (94,4% vs 94,1%, $p=0,32$). Per ragioni di sicurezza, 12 pazienti del gruppo TDF-FTC e 9 del gruppo placebo hanno dovuto interrompere la terapia (2,0% vs 1,5%, $p=0,66$). La percentuale di rapporti sessuali nei quali è stato usato il profilattico con il principale o il più recente partner era simile nei due gruppi all'arruolamento (81,4% [range: 76,6-86,4] vs 79,2% [71,6-87,6], $p=0,66$) ed è rimasta stabile nel tempo, mentre il numero di partner sessuali si è ridotto nel corso dello studio in maniera omogenea nei due gruppi.

Nausea, vomito e vertigini sono stati gli effetti collaterali più frequenti nel gruppo TDF+FTC rispetto al placebo (18,5% vs 7,1%, $p<0,001$; 11,3% vs 7,1%, $p=0,008$; 15,1% vs 11,0%, $p=0,03$), ma si sono ridotti dopo il primo mese. Al contrario, leucorrea e scolo uretrale sono stati più frequenti nel gruppo placebo (4,9% vs 8,7%, $p=0,01$ e 0,3% vs 1,8%, $p=0,03$). Le percentuali di infezioni da *Clamidia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* erano simili (12,4% vs 12,3%, $p=0,80$ e 4,6% vs 3,0%, $p=0,10$). Non c'erano differenze significative negli eventi avversi clinici gravi fra i due gruppi (10,3% vs 10,9%, $p=0,90$) e negli eventi avversi laboratoristici. Ci sono state 107 gravidanze durante lo studio; le percentuali di gravidanze e perdite fetali non differivano in modo significativo tra i gruppi (17,1% vs 19,1%, $p=0,58$ e 7,15 vs 6,9%, $p=1,00$). Tra i pazienti in cui è stata valutata la densità minerale ossea, 109 nel gruppo TDF+FTC e 112 in quello placebo si è osservato un declino nel T score e nello Z score** maggiore nel gruppo TDF+FTC rispetto a quello placebo ($p=0,004$ per T score e Z score dell'avambraccio e $p<0,001$ per entrambi gli score di anca e colonna vertebrale). Sette pazienti del gruppo TDF-FTC e 6 del gruppo placebo hanno avuto una frattura dopo l'inizio del trattamento (1,1% vs 1,0%, $p=0,74$).

Complessivamente, nel corso dello studio 36 pazienti si sono infettati con HIV, 10 in trattamento antiretrovirale e 26 nel gruppo placebo, il che corrisponde a un'efficacia protettiva di TDF+FTC del 61,7% (IC 95%: 15,9-82,6, $p=0,03$). L'efficacia protettiva complessiva di TDF+FTC nell'analisi *intention-to-treat* modificata (che include tutti i partecipanti randomizzati ad assumere un trattamento in studio, con l'eccezione dei soggetti che si è scoperto essere infetti al momento dell'arruolamento) era 62,2% (21,5-83,4, $p=0,03$). L'incidenza di infezione da HIV è stata stimata essere 1,2 casi/100 ab/anno nel gruppo in trattamento con antiretrovirali e 3,1 casi/100 ab/anno nel gruppo placebo. In due pazienti infetti da HIV sono state individuate mutazioni virali di resistenza ai farmaci antiretrovirali. Dei 4 pazienti del gruppo TDF+FTC che sono diventati infetti durante lo studio, 2 (50%) avevano concentrazioni plasmatiche rilevabili di tenofovir e emtricitabina alle visite prossime alla presunta data di sierconversione, mentre fra i 69 partecipanti che non sono andati incontro a sierconversione, 55 (80%) avevano livelli plasmatici rilevabili di tenofovir e 56 (81%) di emtricitabina. Le concentrazioni di entrambi i farmaci erano significativamente minori nei pazienti sierconvertiti rispetto agli altri: 0,3 ng/mL (0,01-8,02) vs 30,6 ng/mL (16,3-57,5) per tenofovir ($p=0,007$) e 0,5 ng/mL (0,01-25,3) vs 103,3 ng/mL (45,4-234,9) per emtricitabina ($p=0,009$).

Lo studio ha dimostrato che l'associazione TDF-FCT assunta una volta al giorno riduce la percentuale di infezione di HIV del 62,2%, quando somministrata come parte di un pacchetto integrato di servizi preventivi dell'infezione. L'efficacia protettiva era maggiore nei soggetti con migliore *compliance* alla terapia, coerentemente con quanto dimostrato in altri studi clinici. La rilevanza clinica del piccolo ma significativo declino di massa ossea non è chiara. Sono necessari ulteriori approfondimenti per capire come l'aderenza alla terapia e il potenziale aumento di comportamenti sessuali a rischio alterino l'efficacia della profilassi pre-esposizione. Lo studio ha numerose limitazioni: ci sono stati più abbandoni del previsto, tuttavia le percentuali di completamento erano simili nei due gruppi, per cui gli autori credono che i risultati non siano stati alterati; le conclusioni non possono essere generalizzate ad altre popolazioni in cui la trasmissione del virus avviene tramite rapporti anali o l'utilizzo di droghe per via endovenosa; infine non si può affermare che l'effetto protettivo di TDF+FTC sia indipendente dalle altre misure messe in atto per la prevenzione.

La somministrazione quotidiana a scopo profilattico di TDF +FTC ha prevenuto l'infezione da HIV in adulti eterosessuali sessualmente attivi. Rimane sconosciuta la sicurezza a lungo termine del trattamento, incluso l'effetto sulla densità minerale ossea.

Parole chiave: HIV, tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina, profilassi, RCT.

Conflitti di interesse: Gilead Sciences, titolare del brevetto dell'associazione tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, ha messo a disposizione i farmaci in studio ma non è stata coinvolta nella raccolta e nell'analisi dei dati o nella preparazione del manoscritto.

Riferimento Bibliografico

Thigpen MC et al. for the TDF2 Study Group. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *NEJM* 2012 Aug 2; 367(5):423-34.

Note

* Nel 2005 gli sperimentatori hanno iniziato lo studio TDF1 per valutare efficacia e sicurezza di TDF vs placebo nella profilassi pre-esposizione dell'infezione da HIV, ma quando i dati sugli animali hanno dimostrato l'efficacia superiore di TDF-FTC hanno deciso di somministrare la combinazione dei due farmaci invece del solo TDF (studio TDF2). Diciotto partecipanti del TDF1 sono stati arruolati nel TDF2 e hanno continuato ad assumere farmaco attivo o placebo, come precedentemente assegnato.

**Il T score è un valore che indica lo scostamento rispetto al cosiddetto picco di massa ossea, cioè al valore massimo di densità ossea che un soggetto ha nel corso della propria vita (picco che in genere si raggiunge durante la terza decade di vita). Lo Z score è invece un valore che indica lo scostamento rispetto al valore medio di soggetti sani di pari età e sesso.

Profilassi anti-retrovirale per la prevenzione dell'infezione HIV in eterosessuali maschi e femmine*

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Il razionale dell'utilizzo della profilassi anti-retrovirale in persone a rischio di contagio è basata sulla sua efficacia nei bambini esposti all'infezione da HIV-1 durante la nascita e l'allattamento e la parziale/piena protezione al contagio su mucosa nei primati. Studi in modelli animali hanno suggerito che l'associazione tenofovir disoproxil fumarate (TDF) orale + emtricitabine (FTC) orale (TDF +FTC) dà una protezione superiore rispetto al TDF da solo. La possibilità che esista tale differenza anche nell'uomo e il rischio che l'associazione aumenti la tossicità e i costi hanno suggerito di paragonare il trattamento con TDF con quella dell'associazione TDF +FTC.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare la frequenza di contagio di partner di soggetti HIV⁺ a seguito del trattamento del soggetto sano con TDF, TDF-FTC o placebo.

Dal luglio 2008 fino al novembre 2010 sono state arruolate coppie eterosessuali nelle quali un partner era HIV-1 positivo (HIV-1⁺) e l'altro no (HIV-1⁻; coppie HIV-1-sierodiscordanti). L'arruolamento è avvenuto in 9 centri in Kenya e Uganda. I partecipanti HIV-1⁻ avevano funzione renale normale, non erano infettati dal virus dell'epatite B e, se di sesso femminile, non erano gravide né in allattamento. I pazienti HIV-1⁺ non ricevevano terapia anti-retrovirale dal momento che le linee guida di quei Paesi non lo prevedevano. All'arruolamento i soggetti HIV-1⁻ sono stati distribuiti in modo randomizzato in un rapporto 1:1:1 ad uno dei seguenti gruppi: TDF (300 mg), TDF+FTC (300 mg + 200 mg, rispettivamente) o placebo, una volta al giorno. Le dosi riportate sono quelle normalmente utilizzate nel trattamento dei pazienti con infezione da HIV-1. Lo studio è stato condotto in doppio cieco. Tutti i partecipanti hanno beneficiato di una serie di interventi: test per HIV-1 con raccomandazioni prima e dopo il test per la riduzione del rischio personale e di coppia, screening e trattamento delle infezioni sessualmente trasmesse, fornitura gratuita di profilattici, con istruzione all'utilizzo, invio da specialista per valutare la possibilità di effettuare circoncisione maschile, profilassi post-esposizione secondo le linee guida nazionali. Agli arruolati è stata anche offerta la vaccinazione contro l'epatite B. I partecipanti HIV-1⁻ sono stati visitati una volta al mese. Durante ogni visita è stato effettuato il test per HIV-1, è stato distribuito il farmaco, raccolto il farmaco non utilizzato il mese precedente, valutata l'aderenza allo studio, il comportamento sessuale e gli effetti avversi. Le analisi ematologiche e chimiche sono state effettuate dopo 1 mese e, successivamente, ogni 4 mesi. La presenza di gravidanza è stata valutata ogni mese e lo studio è stato sospeso nelle donne gravide e ripreso una volta terminato l'allattamento. I partner HIV-1⁺ sono stati visitati ogni 4 mesi e trattati con le cure del caso. La conta dei linfociti CD4⁺ è stata effettuata ogni 6 mesi. I pazienti che durante lo studio avevano un peggioramento tale da rientrare nei criteri che prevedono il trattamento, venivano inviati alle istituzioni locali per iniziare il trattamento.

L'*endpoint* primario è stato la valutazione della comparsa di sieropositività nei soggetti HIV-1⁻ tramite due test veloci e, nel caso di positività di questi, tramite test ELISA. Nel caso di positività certa, il trattamento è stato interrotto. I pazienti HIV-1⁺ alla prima visita sono stati esclusi dall'analisi dell'*endpoint* primario, dal momento che l'infezione era avvenuta prima dell'arruolamento. Per il resto, l'analisi dei dati è stata fatta secondo il protocollo *intention to treat*. Il comitato di revisori a conoscenza delle tabelle di randomizzazione, durante l'analisi preliminare dei dati, effettuata nel marzo 2011, ha rilevato un forte *trend* verso la protezione nei gruppi trattati rispetto al placebo, e il 10 luglio 2011 è stato deciso di sospendere il trattamento con placebo e rendere pubblici i dati raccolti (31 maggio 2011). Dunque, i dati riportati nello studio fanno riferimento a quelli raccolti fino al 10 luglio 2011.

Sono state valutate 7856 coppie HIV-1-sierodiscordanti e ne sono state arruolate 4747: 1600 circa per ciascun gruppo di trattamento. Nel 62% dei casi il partner sieronegativo era maschio. La mediana delle conte dei linfociti CD4⁺ nei pazienti HIV-1⁺ era 495/mm³ (80% dei pazienti avevano >350 cellule CD4⁺/mm³) e la mediana dei livelli di RNA dell'HIV-1 era 3,9 log₁₀/mm³. Più del 96% delle coppie arruolate ha completato lo studio e il 99,5% ha completato almeno 1 visita dopo quella di randomizzazione (mediana della durata dello studio 23 mesi). Nel 4% delle visite il farmaco non è stato consegnato. La ragione più comune è stata l'inizio di una gravidanza. Dunque, il tempo durante il quale le donne non sono state trattate è stato il 5,3%

del tempo di trattamento di tutte le donne. Il trattamento è stato interrotto per ragione di sicurezza in meno dell'1% del tempo di trattamento di tutti i pazienti randomizzati. Il 98% dei contenitori dei medicinali è stato restituito e il 97% dei farmaci risultava assunto. In conclusione, è stato assunto il 92,1% del trattamento previsto durante lo studio.

La sieroconversione è stata osservata in 96 partecipanti, ma di questi 14 erano positivi all'RNA di HIV-1 quando randomizzati. Degli altri 82, 17 appartenevano al gruppo TDF, 13 al gruppo TDF+FTC e 52 a quello placebo. Dunque, il trattamento con TDF porta ad una riduzione del 67% (IC 95%: 44-81, $p < 0,001$) di sieroconversione e il trattamento con TDF+FTC del 75% (55-87, $p < 0,001$), rispetto al placebo. L'effetto protettivo dei 2 trattamenti non è risultato significativamente diverso ($p = 0,23$). Non vi sono differenze significative rispetto ai due sessi relativamente all'effetto protettivo dei trattamenti (71% e 66% nelle donne, 63% e 84% negli uomini, rispettivamente). Tra i pazienti risultati HIV-1⁺ alla randomizzazione, 2 hanno acquisito resistenza durante il *follow-up*: uno, trattato con TDF, è divenuto resistente al TDF grazie alla mutazione K65R, e l'altro, trattato con TDF+FTC, è divenuto resistente al FTC grazie alla mutazione M184V. Tra i pazienti infettati durante il trattamento preventivo, nessuno presentava queste mutazioni.

Tra i 29 pazienti infettati durante il trattamento, solo il 31% aveva un livello valutabile di tenofovir nel plasma nel corso della visita in cui è stata accertata la siero-conversione, mentre un livello valutabile di tenofovir era presente nell'82% dei campioni di plasma in un piccolo gruppo di pazienti inclusi nello studio (198) non divenuti sieropositivi. Dunque, è stimabile che la presenza di livelli valutabili di tenofovir riduca il rischio di divenire sieropositivi fino al 90%.

All'arruolamento il 27% dei pazienti riportavano di avere rapporti sessuali col partner sieropositivo senza profilattico. Questa percentuale è diminuita nelle visite successive (13 e 9% a 12 e 24 mesi). Per quanto riguarda la sicurezza e gli effetti avversi, non si sono osservate differenze tra i trattati e il placebo per quanto concerne la morte, gli effetti avversi seri e i livelli serici di creatina e fosfati. La neutropenia di grado 1-2 è stata osservata più frequentemente nei trattati (17% e 15%, rispettivamente) rispetto al placebo (12%). E' stato anche osservato un modesto aumento di effetti avversi gastrointestinali e affaticamento rispetto al placebo, soprattutto durante il primo mese di trattamento.

Recentemente sono stati pubblicati diversi studi sull'efficacia della profilassi con TDF e/o TDF+FTC nell'infezione da HIV. Nello studio di Thigpen et al., la protezione dalla siero-conversione dovuta a TDF+FTC è stata più bassa (44%) in uomini che avevano rapporti sessuali con altri uomini e più alta in eterosessuali (62%; N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):423-34). In un altro studio, l'uso di tenofovir vaginale ha diminuito la siero-conversione del 39% (Science 2010;329:1168-74). Altri due studi hanno, al contrario, non rilevato l'efficacia della profilassi in seguito a trattamento orale (N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):411; <http://www.nih.gov/news/health/sep2011/niid-28.htm>). Gli autori ritengono che un fattore fondamentale per la protezione sia la *compliance*. Questo è dimostrato dai livelli di tenofovir visti nei pazienti protetti rispetto a quelli non protetti nel loro studio e anche nello studio di Thigpen et al., nel quale la protezione degli omosessuali andava dal 44% al 73-92% nei pazienti "complianti" (*compliance* valutata tramite la conta delle unità posologiche restituite o con i livelli di tenofovir rilevabili nel siero, rispettivamente). A questo proposito, la conta delle unità posologiche restituite probabilmente sovrastima la *compliance*. Quattro partecipanti allo studio divenuti HIV-1⁺ sono risultati infettati con HIV-1 resistente agli NNRTI, ma questa resistenza potrebbe essere dovuta alla presenza di ceppi HIV-1 resistenti presenti sempre più frequentemente in Africa. E' noto che il TDF può causare una lieve diminuzione del filtrato glomerulare nei pazienti. In questo studio, tale effetto avverso non è stato visto. D'altronde, sono necessari ulteriori studi a lungo termine sulla sicurezza del trattamento preventivo. In questo studio, il numero di sieroconversione nel gruppo placebo è stato inferiore a quella osservato in altri studi, dimostrando quanto sia determinante il rapporto dei pazienti con gli operatori e il rispetto delle diverse misure preventive.

Il trattamento orale con TDF o TDF+FTC protegge un soggetto sieronegativo dal contrarre l'infezione da HIV-1 dal partner abituale HIV-1+ non trattato, in uomini e donne eterosessuali.

Conflitti di interesse: La fondazione "Bill and Melinda Gates" ha finanziato lo studio ma non ha supervisionato il protocollo. Gilead Sciences, titolare del brevetto dell'associazione tenofovir disoproxil

fumarato/emtricitabina, ha fornito i farmaci ma non ha avuto un ruolo nella raccolta e nell'analisi dei dati, né nella preparazione del manoscritto.

Parole chiave: HIV, tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina, profilassi

Riferimenti bibliografici

Baeten JM et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. N Engl J Med. 2012 Aug 2; 367(5): 399-410.

Nota:

* Il 16 luglio 2012 la FDA ha approvato Truvada (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate), per ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HIV in soggetti sani ad alto rischio di divenire HIV-1⁺ dal momento che hanno rapporti sessuali con partner HIV-1⁺. Truvada deve essere assunto una volta al giorno in associazione con le altre pratiche che rendono il sesso più sicuro, dunque all'interno di una strategia multi-comprensiva, atta a prevenire il contagio basata sul training e sull'educazione individualizzata. Una delle informazioni che deve essere trasmessa è l'importanza della stretta osservanza della posologia, considerando l'alto rischio di contrarre HIV durante il trattamento.

Truvada deve essere prescritto solo a pazienti HIV-1⁻, la cui negatività deve essere confermata ogni 3 mesi. Dunque, la sola assunzione di Truvada è fortemente controindicata in pazienti HIV-1⁺ o di cui non si conosce la negatività.

Truvada presenta più frequentemente i seguenti effetti avversi: diarrea, nausea, dolore addominale, mal di testa e perdita di peso. Effetti avversi seri, incluse tossicità renale ed epatica, sono stati poco comuni.

Il produttore di Truvada (Gilead Sciences, Inc.) si impegna a raccogliere i virus dai soggetti che diventeranno positivi mentre assumono Truvada e valutarne la resistenza. Inoltre, il produttore dovrà valutare i nati da donne rimaste gravide mentre assumevano Truvada e disegnare un trial clinico per valutare l'aderenza al trattamento e la sua relazione con effetti avversi, rischio di siero conversione e sviluppo di resistenza dopo siero conversione.

Effetto di un trattamento a ciclo singolo di rituximab* a dosaggio alternato nel pemfigo recalcitrante: una case series di 9 pazienti

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

I pazienti affetti da pemfigo grave richiedono spesso terapia a lungo termine con alte dosi di corticosteroidi per mantenere il controllo della malattia. Questo trattamento è gravato, tuttavia, da pesanti effetti collaterali, che ne limitano l'uso. Per questo motivo, sono spesso utilizzati in concomitanza farmaci immunosoppressori quali ciclofosfamide, metotrexato ed immunoglobuline per via endovenosa. Nonostante questo, esistono pazienti la cui malattia è resistente o che sono intolleranti a questi farmaci. Il rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico contro l'antigene CD20 presente sui linfociti B, che ne causa rapidamente la deplezione. Sono stati pubblicati studi nei quali il rituximab viene utilizzato nei casi di pemfigo recalcitrante con lo stesso protocollo utilizzato per i linfomi (375 mg per m² di superficie corporea una volta alla settimana per 4 settimane).

Questo studio condotto in Canada si pone l'obiettivo di descrivere l'efficacia e la sicurezza del protocollo di trattamento con rituximab approvato per l'artrite reumatoide (1 g di rituximab nei giorni 1 e 15) in 9 pazienti affetti da pemfigo.

Pazienti con diagnosi confermata di pemfigo volgare grave o pemfigo foliaceo sono stati candidati al trattamento con rituximab se presentavano almeno una delle seguenti condizioni: 1) malattia recidivante-resistente al trattamento con corticosteroidi, agenti immunosoppressori o immunoglobuline endovenose (IVIG); 2) controindicazione all'uso di corticosteroidi per via sistemica; 3) malattia recalcitrante nella quale fosse coinvolto almeno il 50% della superficie corporea. Il rituximab (1 g) è stato somministrato per infusione endovenosa i giorni 1 e 15, dopo un pre-trattamento con metilprednisolone sodio succinato (100 mg) prima di ogni infusione, in ospedale o in un ambulatorio abilitato alle procedure di infusione, tra il 1 gennaio e il 31 agosto 2008. Le terapie con corticosteroidi, altri immunosoppressori e IVIG sono state mantenute durante il trattamento con rituximab. Questi trattamenti sono stati interrotti o ridotti nel dosaggio nei casi di remissione della malattia al termine del trattamento con il

rituximab. Ciascun paziente è stato seguito per almeno 6 mesi e il grado di malattia è stato verificato ad 1, 3 e 6 mesi dal termine della terapia con il rituximab. Gli *endpoint* primari comprendevano il cambiamento nel punteggio di gravità del pemfigo, la dose di corticosteroidi utilizzata, le eventuali interruzioni della terapia con IVIG, il tempo dall'ultima infusione del rituximab alla remissione parziale o completa, il numero e la durata delle recidive, e gli eventi avversi associati al trattamento, comprese le infezioni. Gli *endpoint* secondari comprendevano l'eventuale riduzione della dose dei trattamenti immunosoppressori diversi dai corticosteroidi e i risultati di una valutazione immunologica degli anticorpi del pemfigo. La remissione parziale è stata definita dall'epitelializzazione di più del 50% delle lesioni; la remissione completa è stata definita dall'epitelizzazione di tutte le lesioni.

Sono stati inclusi nello studio 9 pazienti (6 maschi, 8 con pemfigo vulgaris e 1 con pemfigo foliaceo, età media: $41,3 \pm 11,5$ anni). Due pazienti avevano lesioni che coinvolgevano più del 50% della superficie corporea, due avevano forme recalcitranti gravi alla mucosa orale da più di due anni, tre avevano manifestato almeno due recidive cutanee o mucose durante la riduzione del dosaggio dei corticosteroidi. Un paziente presentava controindicazioni al trattamento con corticosteroidi. Prima del trattamento con il rituximab 8 pazienti sono stati trattati con alte dosi di prednisone (dose media: $50,1 \pm 49,7$ mg). Gli immunosoppressori utilizzati comprendevano il micofenolato mofetile (6 pazienti), l'azatioprina (1 paziente), il metotrexato e il micofenolato mofetile (1 paziente) e la ciclofosfamida (1 paziente). IVIG sono state somministrate mensilmente a 6 pazienti.

I risultati indicano una riduzione significativa ($p < 0.05$) nel punteggio medio di gravità del pemfigo a 3 e a 6 mesi rispetto al basale. Una remissione parziale è stata osservata in tutti i pazienti tra la 4^a e la 16^a settimana dopo il trattamento con il rituximab. La remissione completa è stata osservata in 4 pazienti tra la 16^a e la 24^a settimana dopo il trattamento con il rituximab. È stata osservata una riduzione significativa della dose media di prednisone a 3 e 6 mesi rispetto al basale. Sei pazienti facevano terapia con IVIG prima del trattamento. Di questi due hanno interrotto la terapia con IVIG a 3 mesi e 1 a 5 mesi. I rimanenti 3 pazienti hanno continuato le IVIG per tutto il periodo di *follow-up*. Quattro pazienti hanno avuto recidiva di malattia: 1 a 5 mesi, 2 a 12 mesi e 1 a 13 mesi. Ognuno di essi è stato quindi trattato con un secondo ciclo di rituximab (1 g) nei giorni 1 e 15. Un paziente su 9 ha sviluppato polmonite batterica 7 mesi dopo il trattamento con il rituximab ed è guarito in seguito a terapia antibiotica. Non sono stati osservati altri eventi avversi, comprese le reazioni di infusione.

Un singolo ciclo di terapia con il rituximab alla dose di 1 g nei giorni 1 e 15 costituisce un trattamento efficace e sicuro in pazienti con pemfigo recalcitrante.

Questo studio fornisce risultati incoraggianti per l'uso di uno schema terapeutico alternativo che richiede solo due infusioni. La somministrazione di 1 g di rituximab i giorni 1 e 15 offre sicuramente dei vantaggi sia per i pazienti (diminuisce il numero di infusioni) sia per il costo della terapia, portando ad un risparmio della spesa per rituximab di circa il 35%. Essendo questo studio un *case series* di 9 pazienti, sono necessari studi più ampi e con un disegno in doppio cieco, per verificare i benefici e i rischi a lungo termine e per determinare la dose ottimale del rituximab (2 dosi o 4 dosi) nei pazienti con pemfigo.

Parole chiave: rituximab, pemfigo recalcitrante, *case series*

Riferimento bibliografico:

Matsukura S et al., Effect of a single-cycle alternative dosing regimen for rituximab for recalcitrant pemphigus: a case series of 9 patients. Arch Dermatol 2012; 148: 734-739

Nota

*In Italia rituximab è autorizzato per:

Linfoma. Trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio, chemioresistente o in seconda o ulteriore recidiva dopo chemioterapia. Trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia CVP. La terapia di mantenimento è indicata per pazienti con linfoma follicolare ricaduto/refrattario che rispondono a terapia di induzione con chemioterapia con o senza questo farmaco. Trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP.

Artrite reumatoide. In associazione a metotrexato: trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia, comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Effetto della terapia empirica con moxifloxacina e meropenem versus meropenem sulla disfunzione d'organo sepsi-correlata in pazienti con sepsi severa: uno studio multicentrico e randomizzato

A cura della Dott.ssa Giulia Ferrari-Toninelli

Una terapia antimicrobica iniziale non idonea è spesso associata ad aumento di morbilità e mortalità in pazienti con febbre neutropenica e con grave sepsi. Le recenti linee guida internazionali per la cura della sepsi suggeriscono una terapia empirica di combinazione rivolta contro i batteri Gram-, in particolare per pazienti con sospette infezioni da *Pseudomonas*. Tuttavia nessuno studio o meta-analisi ha dimostrato in modo convincente che la terapia di combinazione produca un effetto clinico più soddisfacente. Il potenziale beneficio in termini di sopravvivenza della terapia combinata può essere correlato a diversi meccanismi: a) maggiore probabilità che almeno uno dei microrganismi patogeni sia suscettibile ad almeno uno dei componenti del regime terapeutico; b) prevenzione dell'insorgenza di una superinfezione resistente; c) potenziale effetto immunomodulatore non antibiotico dell'agente secondario; 3) generazione di un effetto additivo o sinergico con conseguente miglioramento dell'attività antibatterica. Contrariamente a quelli che hanno coinvolto pazienti con neutropenia febbrile, rigorosi studi randomizzati non sono stati effettuati sulla maggior parte dei pazienti affetti da sepsi, sindrome da aumentata permeabilità capillare e insufficienza multiorgano, in cui sia il volume di distribuzione sia il metabolismo degli antibiotici possono essere alterati.

L'obiettivo primario di questo studio è stato confrontare l'effetto di una terapia combinata (moxifloxacina e meropenem) con l'effetto di una monoterapia (solo meropenem) sulla disfunzione d'organo correlata alla sepsi.

Si tratta di uno studio randomizzato, *open-label*, a gruppi paralleli, effettuato presso 44 unità di terapia intensiva in Germania dal 16 ottobre 2007 al 23 marzo 2010. Il criterio di inclusione era la comparsa di sepsi grave o *shock* settico non più di 24 ore prima; i criteri di esclusione erano il trattamento con più di una dose giornaliera di un carbapenemico o di un chinolone entro le quattro settimane prima della randomizzazione; il trattamento con un beta-lattamico anti-*Pseudomonas* entro le 48 ore prima della randomizzazione, o la presenza di controindicazioni all'utilizzo degli antibiotici previsti nello studio. In aggiunta, sono stati esclusi i pazienti noti per infezioni pregresse da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente o da specie di Enterococco vancomicina-resistenti (non sensibili agli antibiotici utilizzati nello studio); la presenza di infezioni per le quali le linee guida raccomandano l'utilizzo di altri antibiotici (ad esempio le endocarditi); le situazioni in cui è molto probabile la morte del paziente o sia prevista l'interruzione dei supporti di sopravvivenza. I pazienti ritenuti reclutabili per lo studio sono stati randomizzati a ricevere 1 g di meropenem ogni 8 ore e 400 mg di moxifloxacina ogni 24 ore (terapia combinata) oppure soltanto 1 g di meropenem (monoterapia) per via endovenosa. La terapia è stata protratta per almeno 7 giorni, fino ad un massimo di 14 giorni dopo la randomizzazione o fino alla dimissione dall'unità di terapia intensiva o alla morte del paziente. Gli esami clinici, microbiologici e di laboratorio volti ad identificare l'infezione da *Pseudomonas* sono stati eseguiti sia prima del trattamento sia alla fine della terapia.

L'*endpoint* primario dello studio è stato il grado di disfunzione d'organo correlata alla sepsi (misurato mediante la scala SOFA*: *Simplified Organ Failure Assessment*). Gli *endpoint* secondari sono stati: la mortalità per qualsiasi causa a 28 o a 90 giorni; la media dei punteggi parziali sulla scala SOFA, la durata della terapia intensiva e del ricovero, la risposta al trattamento clinico e microbiologico; il numero di giorni liberi dal ventilatore meccanico, dai farmaci vasopressori, dalla dialisi o dagli antibiotici; le infezioni secondarie; l'insorgenza di infezioni antibiotico-resistenti o di eventi avversi.

Per quanto riguarda l'analisi statistica, l'*endpoint* primario è stato valutato mediante *t*-test per gruppi indipendenti; gli *endpoint* secondari sono stati analizzati mediante il test del chi quadro, il test di Fischer ed il Mann-Whitney test.

Dei 5607 pazienti sottoposti a *screening*, 1088 sono risultati reclutabili e 600 sono stati randomizzati. Per 49 di questi non è stato ottenuto in tempo il consenso informato, quindi i pazienti valutabili sono rimasti 551. Lo studio ha tenuto conto delle caratteristiche demografiche, della sede e della fonte delle infezioni, degli agenti patogeni presenti al momento dell'arruolamento, degli indicatori della gravità della malattia e degli antibiotici usati una settimana prima della randomizzazione.

Tra i 551 pazienti valutabili non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nel punteggio medio SOFA tra la terapia combinata (8,3 punti, IC 95%, 7,8-8,8 punti) e la monoterapia (7,9 punti, 7,5-8,4 punti; $p = 0,36$). Nemmeno i tassi di mortalità a 28 giorni e 90 giorni hanno rivelato differenze statisticamente significative. Entro il 28° giorno, sono stati riscontrati 66 morti (23,9%; 19,0%-29,4%) nel gruppo trattato con la terapia combinata contro i 59 decessi (21,9%, 17,1%-27,4%) nel gruppo in monoterapia ($p = 0,58$). A partire dal 90° giorno, sono stati registrati 96 decessi (35,3%, 29,6%-41,3%) nel gruppo trattato con la terapia combinata rispetto a 84 decessi (32,1%, 26,5%-38,1%) nel gruppo in monoterapia ($p = 0,43$).

I risultati di questo studio indicano che non vi è alcuna differenza significativa tra la terapia combinata con meropenem e moxifloxacina e la monoterapia con solo meropenem per il trattamento della sepsi grave o dello *shock* settico, né per quanto riguarda l'*outcome* primario né per quanto riguarda ciascuno degli *endpoint* secondari. Nonostante questo sia l'unico studio che paragona la terapia antibiotica combinata alla monoterapia in pazienti con sepsi severa o *shock* settico, molti altri studi hanno valutato queste possibilità terapeutiche in infezioni severe come le endocarditi, le batteriemie da Gram- e le sepsi neutropeniche, sostenendo la maggior efficacia della terapia combinata rispetto alla monoterapia nella diminuzione della mortalità e nella maggiore velocità di recupero. Tuttavia i dati ottenuti in questo studio vanno valutati alla luce di alcune osservazioni. Questa combinazione di antibiotici è stata scelta per tre ragioni: in primo luogo, si è pensato che potesse aumentare la copertura antimicrobica di infezioni acquisite in comunità, in particolare da patogeni Gram+ come streptococchi e stafilococchi, nonché agenti patogeni atipici. Infatti le infezioni acquisite in comunità comprendevano circa il 50% dei casi. Tuttavia, il verificarsi di un'infezione da *Streptococcus pneumoniae* è stata rara in questo studio (4,5% degli agenti patogeni) e non si può escludere la possibilità che uno studio comprendente un maggior numero di pazienti con sepsi grave o *shock* settico dovuti a polmoniti acquisite in comunità possa mostrare un maggior beneficio della terapia combinata rispetto alla monoterapia. In secondo luogo, la doppia copertura di infezioni da patogeni tipicamente intra-addominali potrebbe rivestire un significato clinico importante. Tuttavia il maggior beneficio dato da questa doppia copertura potrebbe non essere stato evidenziato a causa del basso numero di Enterobatteri Gram- resistenti al meropenem; questo effetto benefico potrebbe essere maggiormente evidente nel caso dello sviluppo di ceppi resistenti. In terzo luogo, la rapida attività battericida e gli effetti antinfiammatori descritti per la moxifloxacina potrebbero esercitare ulteriori benefici effetti, soprattutto in caso di non tempestività nell'inizio della terapia.

Inoltre nei pazienti in monoterapia è stato riscontrato un maggior tasso di resistenza ai carbapenemi rispetto alla terapia combinata. Tuttavia, i numeri erano piccoli (8 pazienti vs 1 paziente) ed è stato riportato che lo sviluppo di resistenza ai carbapenemi può essere impedito da un'iniziale combinazione con i fluorochinoloni. Inoltre, l'utilizzo dei valori di pro-calcitonina come guida per ottimizzare la durata del trattamento antibiotico ha permesso di ridurre considerevolmente la durata della terapia in questi pazienti.

In questo studio multicentrico e randomizzato, eseguito su pazienti adulti con sepsi grave o shock settico, il trattamento empirico con la combinazione di meropenem e moxifloxacina non ha portato ad una riduzione del danno d'organo rispetto alla monoterapia con solo meropenem.

Parole Chiave: sepsi, meropenem, moxifloxacina, disfunzione d'organo.

Conflitti di interesse: Diversi autori hanno ricevuto finanziamenti e/o sono consulenti di case farmaceutiche.

Riferimento bibliografico: Brunkhorst FM et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. JAMA. 2012; 307(22):2390-9.

Note:

* **SOFA (Sequential Organ Failure Assessment):** scala per la valutazione del danno d'organo conseguente a shock. I punteggi della scala vanno da 0 (nessun danno) a 24 (disfunzione severa). I sotto punteggi della scala SOFA vanno da 0 a 4 per ciascuno dei 6 apparati. La media del punteggio SOFA viene calcolata come la media di ciascun punteggio giornaliero durante la permanenza in terapia intensiva per ciascun paziente.

Somministrazione di levetiracetam endovena in bambini con crisi acute ripetute e stati epilettici: esperienza da un ospedale pediatrico

A cura della Dott.ssa Serena Bodei

E' stato dimostrato che il levetiracetam endovena è sicuro ed efficace nel trattamento di stati epilettici (SE) convulsivi (CSE) e non-convulsivi (NCSE) e di crisi acute ripetute (ARS) in adulti e bambini. Infatti, rispetto alla fenitoina e al fenobarbital (utilizzati tradizionalmente nella gestione di ARS e SE nei bambini) con il levetiracetam endovena non sono stati riportati casi di aritmia cardiaca, ipotensione, reazioni di stravasi tissutali o depressione respiratoria.

Scopo dello studio è valutare l'efficacia di levetiracetam endovena, rispetto ad altri antiepilettici orali, nel trattamento di CSE, e NCSE e di ARS nei bambini.

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti ricoverati che avevano ricevuto levetiracetam endovena per ARS o CSE/NCSE, mentre sono stati esclusi i pazienti che erano stati ricoverati in Pronto Soccorso in seguito a crisi acute in quanto trattati in accordo secondo l'algoritmo nazionale di stati epilettici convulsivi indicato dalle linee guida dell'*Advanced Paediatric Life Support* (APLS). Sono stati anche esclusi i pazienti con insufficienza renale conclamata e che erano in dialisi, in quanto è stata segnalata una ridotta escrezione di levetiracetam.

Le ARS sono state definite come crisi miocloniche, cloniche, toniche o tonico-cloniche ripetute (ciascuna di durata inferiore a 5 minuti con recupero di coscienza tra una crisi e l'altra) che persistevano per almeno 30 minuti, indipendentemente dal fatto che i pazienti fossero stati trattati con farmaci d'emergenza qualsiasi (benzodiazepina da sola o benzodiazepina con fenitoina o fenobarbital). Gli CSE sono stati definiti come singola crisi tonico-cloniche prolungata, di durata oltre 5 minuti ed indipendente dalla somministrazione di qualsiasi farmaco d'urgenza. Gli NCSE sono stati definiti sia sulla base del comportamento clinico del bambino che sull'attività encefalografia (EEG). La fine delle crisi è stata ritenuta valida se il termine della crisi è avvenuta entro 10 minuti dal termine dell'infusione e se non si manifestavano ricadute nelle successive 24 ore.

Il protocollo di somministrazione intravenosa del levetiracetam è stato il seguente: la dose iniziale era 10 mg/kg arrotondata per eccesso per facilitare la somministrazione pratica del farmaco e l'infusione nell'arco di 10-15 minuti. Durante i 5 mesi finali dello studio, sulla base di nuovi dati clinici e farmacocinetici, la dose è stata aumentata a 30 mg/kg, somministrata nell'arco di 15 minuti. Dai *follow-up* sono state inoltre raccolte informazioni riguardanti età e sesso; tipo di crisi; sindrome epilettica e cause (se conosciute); le ragioni per la somministrazione di levetiracetam endovena (ARS, CSE, NCSE); altri anticonvulsivanti utilizzati per trattare lo stesso episodio critico; la dose di carico di levetiracetam e se il paziente era rimasto col farmaco fino alla fine del *follow-up*.

Tra il 1 gennaio 2009 ed il 31 dicembre 2010 sono stati valutati 51 pazienti, di questi la maggior parte (n=39) per terminare ARS, 4 pazienti per terminare un CSE e due per terminare un NCSE. I rimanenti 6 pazienti hanno ricevuto il levetiracetam in seguito a impossibilità a continuare la terapia in uso (sodio valproato, carbamazepina, lamotrigina). Nei pazienti trattati

per ARS acute o CSE/NCSE la dose media iniziale di levetiracetam è stata 14,4 (*range* 5-30) mg/kg, mentre è stata di 16 (*range* 10-25) mg/kg negli altri 6 pazienti, trattati con il levetiracetam in sostituzione della normale terapia anticonvulsiva. L'età media dei 45 pazienti che hanno ricevuto il levetiracetam è stata di 5,65 anni (mediana 3,28, *range* 0,2-18,8), mentre quella dei 6 pazienti rimanenti è stata 5,24 (mediana 4,8, *range* 1,9-9,4) anni. L'infusione del levetiracetam ha terminato la crisi in 24 dei 39 (62%) pazienti con ARS. Venti dei 39 pazienti avevano ricevuto levetiracetam come primo anticonvulsivante e in 13 (65%) la crisi è stata risolta. Nei 19 pazienti rimanenti, il levetiracetam è stato somministrato dopo un altro farmaco e le crisi sono state risolte in 12 (63%) pazienti. Due dei 24 *responder* hanno richiesto un'altra dose di levetiracetam nelle 6 ore successive. Infine, altri 3 pazienti hanno avuto risoluzione della crisi, ma hanno avuto una ricaduta dopo 24-36 ore con nessuna risposta ad ulteriori dosi dell'anticonvulsivante. Cinque pazienti hanno mostrato una riduzione del 50% nella frequenza di crisi nel corso del *follow-up*; gli 8 pazienti rimanenti (19,5%) non hanno mostrato risposta al farmaco.

Il trattamento con il levetiracetam ha risolto la crisi in 3 pazienti su 4 (75%) con CSE ed in 2 pazienti con NCSE. Crisi successive, ma non il verificarsi di stato epilettico, sono state registrate in 2 dei 4 pazienti con CSE. Cinque dei 6 pazienti che hanno ricevuto il levetiracetam endovena come terapia sostitutiva sono restati liberi da crisi con levetiracetam orale tra 7 e 14 mesi del *follow-up*; il rimanente paziente, che aveva avuto crisi prima della sostituzione con il levetiracetam, ha dimostrato un miglioramento del controllo delle crisi dopo 9 mesi. Nessuno dei 6 pazienti ha ripreso il vecchio trattamento.

In 3 dei 5 bambini in trattamento orale con il levetiracetam è stato osservato un comportamento aggressivo, uno ha dovuto interrompere il trattamento a causa del persistere di questa aggressività. Questo paziente aveva già manifestato problemi comportamentali, con impulsività e scarso controllo della rabbia. Gli altri due pazienti che hanno manifestato aggressività transiente ed irritabilità non avevano riportato problemi comportamentali preesistenti. Quarantadue (81%) pazienti, inclusi 34 dei 45 pazienti (76%) trattati per ARS o CSE, sono restati in terapia con il levetiracetam fino alla fine del *follow-up*, tra 2 e 18 mesi dopo aver ricevuto il farmaco. Nel corso dello studio, il levetiracetam è stato sospeso in 4 pazienti: in 3 a causa della mancanza di risposta ed in uno, come detto in precedenza, per aggressione verbale e fisica.

Questo studio ha dimostrato che la somministrazione endovena del levetiracetam in un *range* di situazioni cliniche acute e per diversi tipi di convulsioni e di sindromi epilettiche è efficace e associata a scarsi effetti collaterali. Sebbene la dose iniziale del farmaco sia stata aumentata di circa 3 volte nel corso dello studio, non sono state osservate differenze evidenti sia nell'efficacia del farmaco che nell'incidenza degli effetti collaterali. Il numero di pazienti inclusi nello studio è tuttavia troppo piccolo per speculare su qualsiasi effetto dose-risposta.

Il levetiracetam endovena non veniva somministrato come farmaco d'urgenza perché la pratica corrente è quella delineata nella recente revisione delle linee guida APLS seguendo le raccomandazioni della *British Pediatric Neurology Association*. Queste linee guida stabiliscono che ogni modifica nel trattamento di episodi acuti deve essere basata su risultati ottenuti da studi clinici randomizzati riconosciuti.

Gli effetti collaterali osservati con levetiracetam endovena includono emicrania ed affaticamento, generalmente transienti. Potrebbe verificarsi aggressività e potrebbe essere necessario interrompere la somministrazione del farmaco e, come detto in precedenza, bambini con problemi comportamentali preesistenti possono essere maggiormente a rischio. In questo studio, gli autori sottolineano come l'82% dei pazienti ha mantenuto la terapia con il levetiracetam al *follow-up* e questo dato include i 6 pazienti che hanno ricevuto il levetiracetam endovena in sostituzione al trattamento precedente. Questa percentuale è superiore al 64% dei pazienti in cui le crisi sono terminate con il levetiracetam e riflette il fatto che il farmaco è sia efficace che ben tollerato. Infine, è di importanza pratica che il farmaco sia disponibile sia in forma intravenosa che in preparazione orale, facilitandone l'utilizzo.

Questo studio presenta numerose limitazioni, sottolineate dagli autori stessi: a) la popolazione non è omogenea in termini di sindrome epilettica; b) circa la metà dei pazienti non ha ricevuto il levetiracetam come primo anticonvulsivante, ma solo dopo benzodiazepine o benzodiazepine e fenitoina/fenobarbital, anche se il tasso di risposta è stato molto simile tra i due gruppi (65% primo farmaco vs 61% secondo farmaco), la differenza potrebbe semplicemente riflettere il fatto che il gruppo che aveva ricevuto levetiracetam dopo altri farmaci antiepilettici era più

refrattario (i numeri nei 2 gruppi sono tuttavia troppo piccoli per giungere a qualsiasi conclusione definitiva); c) la dose di carico iniziale è stata modificata durante lo studio ed è considerevolmente inferiore rispetto a quella usata in studi precedenti (*range* da 5 a 50 mg/kg, in genere >30mg/kg), anche se gli autori sottolineano i risultati ottenuti con dosi inferiori; d) la durata del *follow-up* variava considerevolmente ed era <6 mesi in 21 pazienti su 52. Manca, infine, un qualsiasi gruppo di controllo.

Questo studio osservazionale ha confermato i dati precedenti riguardo l'efficacia e la sicurezza di levetiracetam per via endovenosa in bambini con ARS e di CSE/NCSE, anche se lo studio presenta delle limitazioni.

Inoltre, il suo profilo di sicurezza migliore rispetto ad altri farmaci antiepilettici (quali fenitoina e fenobarbital) offrirebbe una valida alternativa nel trattamento sia in acuto che a lungo termine dello stato epilettico. Uno studio randomizzato pubblicato recentemente sul trattamento endovenoso iniziale degli stati convulsivi antiepilettici in adulti riportava l'interruzione delle crisi del 76,3% (levetiracetam) e del 75,6% (lorazepam). Questa ipotesi deve essere, tuttavia, validata da ampi studi clinici controllati randomizzati.

Parole chiave: levetiracetam, stato epilettico, crisi epilettiche acute .

Conflitto d'interesse: R. Appleton (senior author) ha ricevuto finanziamenti ed è consulente di UBC Pharma, titolare del brevetto di levetiracetam.

Riferimenti bibliografici:

McTague A. et al. Intravenous levetiracetam in acute repetitive seizures and status epilepticus in children: Experience from children's hospital. *Seizure* 2012; 21: 529-34.

Il trattamento intensivo dell'ipertensione arteriosa non migliora gli outcome cardiovascolari di pazienti con ipertensione, diabete e obesità centrale: un'analisi post-hoc dei dati dell'Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial

A cura del Dott. Gianluca Miglio

In genere modificare i fattori di rischio consente di ottenere una maggiore diminuzione del rischio relativo di malattia cardiovascolare (MCV) degli individui in peggior "stato di salute". Ad esempio, l'abbassamento della pressione arteriosa (PA) comporta una diminuzione superiore del rischio di infarto del miocardio (IM) e di *stroke* tra gli individui con diabete mellito (DM), rispetto a quelli senza DM. Pertanto, è intuitivo ipotizzare che un'aggressiva correzione della PA possa tradursi in una diminuzione superiore degli eventi di MCV tra gli individui con DM e obesità centrale, rispetto a quelli con solo DM. I risultati dell'ACCORD *Blood Pressure Trial* hanno dimostrato che un trattamento intensivo dell'ipertensione arteriosa (PA sistolica <120 mm Hg) in individui con DM di tipo 2 e ipertensione non ha diminuito la frequenza dell'*outcome* primario composito di morte cardiovascolare, IM non fatale o *stroke* non fatale e degli *outcome* secondari, ad eccezione dello *stroke* (ACCORD Study Group *NEJM* 2010;362: 1575–1585; *SIF-Farmaci in Evidenza* n°55 del 1/4/2010).

In base all'ipotesi che un trattamento intensivo dell'ipertensione arteriosa possa risultare in una diminuzione superiore del rischio di MCV tra gli individui con grado maggiore di obesità centrale, in questa analisi post-hoc dei dati dell'ACCORD *Blood Pressure Trial* è stato esaminato se l'obesità centrale ha modificato il rischio degli *outcome* di MCV tra i pazienti randomizzati al trattamento intensivo dell'ipertensione vs quello standard (PA sistolica <140 mm Hg).

ACCORD è stato un *trial* al quale hanno partecipato 10.251 individui ad alto rischio con DM di tipo 2. Tutti i partecipanti hanno ricevuto un trattamento per il controllo glicemico, ma sono stati randomizzati a una delle sequenti due strategie: controllo glicemico intensivo (HbA1c, 6%)

o standard (HbA1c, 7,0-7,9%). Criteri di eleggibilità per il sotto-studio ACCORD *Blood Pressure Trial* sono stati: proteinuria <1,0 g/24 h; PA sistolica 130-180 mm Hg; assunzione di =3 farmaci antipertensivi. I pazienti risultati eleggibili sono stati randomizzati a un trattamento per il controllo della PA di tipo intensivo (PA sistolica <120 mm Hg) o standard (PA sistolica <140 mm Hg). L'*outcome* primario è stato il tempo al primo evento cardiovascolare maggiore, definito come il composito di IM non fatale, *stroke* non fatale, morte per MCV. Gli *outcome* secondari pre-specificati sono stati l'IM non fatale, lo *stroke* fatale o non fatale, la morte per MCV. Alla visita basale è stata misurata la circonferenza della vita a livello delle creste iliache. È stato utilizzato il rapporto circonferenza della vita/altezza come *marker* validato degli *outcome* di MCV correlato all'obesità centrale: è stato stimato che un rapporto circonferenza della vita/altezza inferiore a 0,50 si associa a un minor rischio di MCV.

Nello studio sono stati analizzati i dati di 4.687 partecipanti (trattamento intensivo, n=2.341; trattamento standard, n=2.346). La media e la mediana dei rapporti circonferenza della vita/altezza hanno ecceduto il valore 0,60, indicando che il campione si componeva di individui con obesità centrale. Le donne hanno avuto valori del rapporto maggiori di quelli degli uomini. I due gruppi sono risultati ben bilanciati per l'età (~62 anni), il genere sessuale (femmine ~48%), l'etnia (bianchi non ispanici ~60%, afroamericani ~24%, ispanici ~7%), il livello di istruzione (>50% con almeno il diploma di scuola superiore), la pregressa MCV (~34%), lo *status* di fumatore (mai fumato, ~45%), il BMI (~32,1 kg/m²), la circonferenza della vita (~106 cm), l'altezza (~169 cm), la PA sistolica (~139 mm Hg), la PA diastolica (~76 mm Hg), il livello della HbA1c (~8,3%), dei lipidi (colesterolo totale ~5,0 mM, colesterolo LDL ~2,8 mM, colesterolo HDL donne ~1,3 mM, uomini ~1,1 mM, trigliceridi, ~1,7 mM) e i parametri renali (creatinina sierica ~79,6 mM, eGFR ~91,6 ml/min/1,73 m², rapporto albumina/creatinina urinaria ~1,6).

Nel corso del *follow-up* (durata media 4,7 anni) sono state misurate modificazioni più ampie nel gruppo trattamento intensivo vs trattamento standard: PA sistolica (-11,77±20 mm Hg vs -5,59±19 mm Hg), PA diastolica (-11,34±11 mm Hg vs -5,97±11 mm Hg), eGFR (-16,6±23 ml/min/1,73 m² vs -11,32±24 ml/min/1,73 m²); le modificazioni degli altri parametri misurati sono state ben bilanciate tra i due gruppi. L'analisi dei dati ha mostrato che i pazienti nei quartili maggiori del rapporto circonferenza della vita/altezza hanno ottenuto un maggior beneficio dalla terapia intensiva, rispetto a quella standard, almeno per alcuni *outcome*. Tuttavia le differenze tra i valori di *Hazard Ratio* (HR) relativi ai quartili non hanno raggiunto la significatività statistica per nessuno degli *outcome* (p >0,24).

Dopo il controllo per i valori del rapporto circonferenza della vita/altezza, gli effetti del trattamento intensivo sono risultati simili a quelli già riportati (ACCORD Study Group *NEJM* 2010; 362: 1575-1585), così confermando l'evidenza che il trattamento intensivo dell'ipertensione ha diminuito la frequenza di *stroke* (p =0,022), ma non quella degli altri *outcome* (p =0,23).

Infine, l'appartenenza a un quartile maggiore del rapporto circonferenza della vita/altezza è risultata essere direttamente correlata al rischio di mortalità per MCV (HR 2,32; p =0,0009 per il confronto tra il I e il IV quartile), ma non a quello degli altri *outcome* (p >0,09).

In individui con DM e ipertensione, il trattamento intensivo dell'ipertensione, invece che quello standard, non diminuisce il rischio di MCV. Questo risultato non è stato modificato dal valore del rapporto circonferenza della vita/altezza.

Secondo gli autori dello studio, la spiegazione di questi inattesi risultati non è semplice. In una popolazione di pazienti con DM e ipertensione, nei quale l'insulino-resistenza e i fattori di rischio associati sono presenti in ogni quartile del rapporto circonferenza della vita/altezza, il grado di obesità centrale di *per se* non è correlato in modo indipendente al rischio cardiovascolare. Infatti, la presenza del DM e dell'ipertensione in individui senza un marcato grado di obesità centrale suggerisce che questi siano in uno "stato di salute" simile o forse peggiore rispetto a quelli con maggior grado di obesità centrale. Degno di nota il fatto che l'obesità centrale è risultata correlata alla mortalità cardiovascolare, ma non ad altri *endpoint*. Questo è sorprendente, dato che gli *outcome* di morbidità cardiovascolare hanno meccanismi patologici simili e in comuni a quelli che sottendono la mortalità cardiovascolare. I punti di forza dello studio comprendono la rigorosità del disegno e dell'acquisizione dei dati, la disponibilità di informazioni relative ai *follow-up* completati, l'arruolamento di individui appartenenti a diverse etnie e l'innovatività dell'ipotesi valutata. Un limite potrebbe essere la

natura dell'analisi *post-hoc*. Inoltre, sono stati indagati un numero limitato di *outcome* e la durata del *follow-up* potrebbe essere insufficiente.

Parole chiave: obesità centrale e rischio cardiovascolare, terapia antipertensiva, analisi *post-hoc*.

Conflitto d'interesse: Diverse aziende farmaceutiche hanno fornito i farmaci impiegati nello studio.

Riferimento bibliografico:

Barzilay, et al. Intensive blood pressure treatment does not improve cardiovascular outcomes in centrally obese hypertensive individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1401-1415.

Insulina glargine versus sitagliptin in pazienti insulino-naive con diabete mellito di tipo 2 non controllato con metformina (EASIE): studio multicentrico, randomizzato in aperto

A cura della Dott.ssa Tiziana Sinagra

Studi clinici randomizzati su larga scala, condotti in soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2, hanno mostrato che il raggiungimento del controllo glicemico comporta dei benefici a lungo termine sulla riduzione delle complicanze microvascolari e potrebbe ridurre i problemi legati a quelle macrovascolari. In alcuni casi, per raggiungere l'obiettivo glicemico è necessario un trattamento addizionale. In relazione al basso rischio di ipoglicemie e all'effetto neutro sul peso corporeo, gli inibitori della DPP-4 (DiPeptidyl Peptidase-4), stanno diventando una valida alternativa alle sulfaniluree come secondo agente ipoglicemizzante in aggiunta alla metformina. Tuttavia, studi clinici randomizzati e metanalisi hanno suggerito che anche l'aggiunta di insulina basale alla metformina può ridurre l'HbA1c efficacemente e con una buona tollerabilità.

Obiettivo dello studio EASIE è stato comparare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità dell'insulina basale (insulina glargine) versus un inibitore della DPP-4 (sitagliptin) in un periodo della durata di 24 settimane.

EASIE è uno studio multicentrico, comparativo, a 2 bracci, in parallelo, randomizzato in aperto che ha interessato 17 Paesi dal 12 Novembre 2008 al 28 Luglio 2011. Lo studio ha previsto un periodo iniziale di *screening* di 2 settimane seguito da 6 mesi di trattamento (insulina glargine o sitagliptin) e infine da 1-7 giorni di *follow-up* per registrare nuovi eventi avversi o episodi di ipoglicemia sintomatici. Sono stati considerati eleggibili soggetti di età compresa tra 35 e 70 anni, con diagnosi di diabete di tipo 2 negli ultimi 6 mesi, con HbA1c =7% e <11% e un BMI tra 25 e 45 Kg/m². Sono stati esclusi i soggetti trattati con ipoglicemizzanti orali diversi dalla metformina nei precedenti 3 mesi, che hanno ricevuto una terapia combinata di metformina e sulfanilurea nell'ultimo anno o che sono stati trattati in precedenza con agonisti del GLP-1 (*Glucagone Like Peptide*) o inibitori della DPP-4. Altri criteri di esclusione sono stati: glicemia a digiuno =15,4 mmol/L, funzione renale o epatica compromesse (creatinina sierica =133 µmol/L per gli uomini e =124 µmol/L per le donne, alanina o aspartato aminotrasferasi >3 volte il limite superiore della norma), o patologie che potessero compromettere la salute del paziente o il successo della partecipazione allo studio. Le visite sono state: *screening*, randomizzazione (settimana 0), settimane 2, 6, 12, 16, e 24, con visite telefoniche alle settimane 1, 3, 4, 5, 8, 10 e 20. La visita di *follow-up* è stata effettuata entro 1 settimana dalla fine del periodo di trattamento. Tutti i partecipanti hanno ricevuto un glucometro per l'automonitoraggio della glicemia. La glicemia a digiuno dei soggetti randomizzati a insulina glargine doveva essere compresa tra 4,0 e 5,5 mmol/L. La dose iniziale è stata di 0,2 unità/Kg di peso corporeo. Il dosaggio è stato ridotto per una glicemia a digiuno <4,0 mmol/L con o in assenza di ipoglicemia sintomatica, incrementato di 2 unità per glicemia a digiuno tra 5,6 e 7,7 mmol/L e di 4 unità se >7,7 mmol/L. I partecipanti del gruppo randomizzato a sitagliptin hanno ricevuto una dose orale fissa di 100 mg una volta al giorno al mattino e non è stata effettuata nessuna modifica del dosaggio durante lo studio. L'obiettivo primario è stato dimostrare la superiorità dell'insulina glargine su sitagliptin nella riduzione di HbA1c durante i

sei mesi di trattamento. La variabile primaria di efficacia è stata il cambiamento di HbA1c dal basale all'*endpoint*. Sono state anche valutate diverse variabili secondarie di efficacia: HbA1c al basale, alle settimane 12 e 24 e alla fine dello studio; la percentuale di pazienti che ha raggiunto un valore di HbA1c <7% o <6,5%; l'automonitoraggio glicemico; i profili glicemici a 7 punti; la dose di insulina alle settimane 0, 2, 6, 12, 16 e 24; il profilo lipidico. Le variabili di sicurezza sono state gli eventi avversi riportati dai pazienti o notati dall'investigatore, gli esami ematici standard, il peso corporeo, i segni vitali e l'ipoglicemia. L'ipoglicemia sintomatica è stata definita come evento con sintomi tipici anche in assenza di una glicemia confermata <4,0 mmol/L. L'ipoglicemia sintomatica severa è stata definita come un episodio che ha necessitato di assistenza associato a una glicemia <2 mmol/L o che ha richiesto un ricovero dopo somministrazione di carboidrati, glucosio o glucagone.

Inizialmente sono stati screenati 732 soggetti di cui 515 randomizzati a insulina glargine (n=250) o sitagliptin (n=365). Duecentodiciassette soggetti sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione. I due gruppi sono risultati simili per le caratteristiche di base. La riduzione dell'HbA1c è stata maggiore nel gruppo con insulina glargine (media aggiustata -1,72% [SE 0,06] o -18,8 [0,7] mmol/mol) rispetto al gruppo con sitagliptin (-1,13% [0,06] o -12,4 [0,7] mmol/mol). La differenza media aggiustata in HbA1c è stata -0,59% (95% CI -0,77 a -0,42) o -6,4 mmol/mol (-8,4 a -4,6) in favore di insulina glargine (p<0,0001). Durante lo studio, un numero maggiore di soggetti con insulina glargine rispetto a sitagliptin ha raggiunto un valore di HbA1c <7% o 6,5%. Alla fine dello studio, 152 (68%) su 224 partecipanti con insulina glargine hanno avuto HbA1c <7% rispetto a 104 (42%) su 248 con sitagliptin (p<0,0001); 90 (40%) soggetti con insulina glargine avevano HbA1c <6,5% paragonati ai 42 (17%) con sitagliptin (p<0,0001). I partecipanti del gruppo con insulina glargine hanno avuto una riduzione maggiore della glicemia a digiuno, rilevata tramite automonitoraggio e del profilo glicemico a 7 punti rispetto a quelli del gruppo con sitagliptin. La differenza media aggiustata della glicemia rilevata tramite automonitoraggio è stata -2,3 mmol/L (95% IC -2,6 a -2,0), più bassa con insulina glargine che con sitagliptin (p<0,0001). I cambiamenti nei segni vitali e nei profili lipidici sono stati simili per i 2 trattamenti. Al basale, la dose media giornaliera è stata 0,19 (SD 0,3) unità/Kg (15,8 [4,2] unità), l'incremento è stato 0,27 (0,08) unità/Kg alla settimana 2; 0,38 (0,16) unità/Kg alla settimana 6; 0,45 (0,2) unità/Kg alla settimana 12; 0,48 (0,23) unità/Kg alla settimana 16 e 0,5 (0,26) unità/Kg alla settimana 24. All'*endpoint*, la dose è stata 0,49 (SD 0,36) unità/Kg o 41,4 (25,8) unità/die. Il peso corporeo è aumentato nel gruppo con insulina glargine e diminuito nel gruppo con sitagliptin. Il cambiamento medio aggiustato del peso corporeo dal basale all'*endpoint*, è stato 0,44 (SE 0,22) Kg nel gruppo con insulina glargine, mentre è stato -1,08 (0,2) Kg nel gruppo con sitagliptin, con una differenza media aggiustata di 1,51 Kg (95% IC 0,93 - 2,09; p<0,0001). Un maggior numero di partecipanti nel gruppo con insulina glargine ha avuto un'ipoglicemia sintomatica rispetto al gruppo con sitagliptin; in entrambi i gruppi l'ipoglicemia sintomatica severa è stata rara. Gli eventi avversi legati al trattamento sono stati riportati da 108 (46%) dei 237 partecipanti con insulina glargine e da 143 (54%) dei 264 partecipanti con sitagliptin. I più frequenti eventi avversi riportati sono stati: influenza (8 [3%] pazienti con insulina glargine e 15 [6%] con sitagliptin), nasofaringite (8[3%] e 15 [6%]), mal di testa (15 [6%] e 14 [5%]), vertigini (8 [3%] e 8 [3%]), diarrea (5 [2%] e 10 [4%]), nausea (4 [2%] e 12 [5%]). Eventi avversi seri legati al trattamento sono stati riportati da 15 (6%) pazienti con insulina glargine e 8 (3%) con sitagliptin. Altre tipologie di eventi sono state riportate da un solo paziente, ad eccezione di ipoglicemia (3 pazienti di cui 1 con perdita di coscienza) e angina instabile (2 eventi nel gruppo con insulina glargine). Rispettivamente, 2 (1%) dei 237 pazienti con insulina glargine e 4 (2%) dei 264 pazienti del gruppo con sitagliptin hanno interrotto il trattamento per l'insorgenza di eventi avversi. Cause d'interruzione nel gruppo con insulina glargine sono state: malessere, infiammazione nel sito d'iniezione, nausea. Per il gruppo con sitagliptin sono state: cellulite, infarto del miocardio, sovradosaggio e gravidanza. Nonostante l'ampio campione e la multi nazionalità della popolazione in studio, sono presenti alcune limitazioni; la natura in aperto dello studio e l'assenza del gruppo placebo precludono la determinazione dei cambiamenti assoluti in HbA1c; l'inizio della terapia insulinica si accompagna inevitabilmente ad un incremento della frequenza dei controlli glicemici e ad un contatto più frequente con lo staff medico e ciò potrebbe contribuire al miglioramento del compenso metabolico.

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che non raggiungono l'obiettivo glicemico con metformina in monoterapia, la precoce introduzione dell'insulina basale si associa a potenziali effetti benefici a lungo termine dovuti al raggiungimento di un ottimo controllo glicemico.

In conclusione, è stata dimostrata la possibilità e la fattibilità di una terapia precoce con insulina basale in soggetti con diabete di tipo 2 che non riescono a raggiungere l'obiettivo glicemico con la metformina in monoterapia. L'uso dell'insulina glargine determina un più alto tasso di successo nel raggiungere l'obiettivo di HbA1c paragonato con sitagliptin.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato finanziato da Sanofi Aventis.

Parole chiave: insulina glargine, sitagliptin, studio EASIE.

Riferimenti bibliografici: Aschner P et Al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. Lancet. 2012 Jun 16;379(9833):2262-9. Epub 2012 Jun 9.

Dispositivi Medici in Evidenza

Differenze intraindividuali fra due sistemi simultanei di misurazione della glicemia in pazienti con diabete di tipo 2

A cura del Dott. Dario Botti

I sistemi di misurazione continua della glicemia (CGM) sono uno strumento importante nel supporto della terapia antidiabetica. Infatti, grazie alle conoscenze sempre più ampie della patologia i sistemi per CGM hanno la potenzialità di migliorare il controllo glicemico e rilevare le ipoglicemie non evidenziate da un controllo glicemico *standard*. Tuttavia, a causa della varietà degli strumenti disponibili sul mercato la scelta risulta molto difficile, poiché ogni soluzione tecnica può avere potenziali problematiche nella pratica quotidiana. La maggior parte dei sistemi per CGM è basata sulla misurazione della concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale: alcuni *device* utilizzano un sensore ad ago inserito sottocute, altri hanno il dispositivo inserito completamente sottocute.

Lo studio effettua un confronto testa-a-testa tra due differenti dispositivi al fine di individuarne le specifiche caratteristiche e l'accuratezza.

A tal fine sono stati confrontati il sistema GlucoDay (Menarini Diagnostics), che misura la glicemia per microdialisi, e il sistema MiniMed Guardian (Medtronic), un sistema ad ago che sfrutta la misurazione di un sensore con glucosio-ossidasi impiantato sottocute. Sono stati inclusi nello studio 24 pazienti con diabete di tipo 2 ospedalizzati per il miglioramento del controllo glicemico, che hanno testato per lo stesso tempo (48 ore) sia il GlucoDay che il MiniMed. Sono state esaminate le principali differenze nella misurazione della glicemia e gli intervalli di confidenza sono stati calcolati con metodi *standard* basati sulla distribuzione t. Inoltre, la glicemia è stata misurata tre volte al giorno con un dispositivo per l'autocontrollo (Freestyle Mini – Abbott) e con un analizzatore ulteriore (Beckman Analyzer 2) durante i periodi di glicemia stabile. Questi valori sono stati utilizzati per calibrare i *device* per CGM.

È stato necessario calibrare il dispositivo MiniMed tre volte al giorno. Al contrario il dispositivo GlucoDay è stato calibrato solo alla fine della CGM. Tutti i pazienti (età media $61,4 \pm 8,2$ anni; emoglobina glicata $10,3 \pm 3,3$ % ; BMI $29,5 \pm 6,3$ kg/m²; durata del diabete $10,9 \pm 10,8$ anni) avevano un diabete di tipo 2, ed erano trattati con insulina, 13 di questi in combinazione con metformina.

I dati sono stati presi in considerazione solo dopo 2 ore dall'inizio della misurazione per permettere al sensore il raggiungimento dello *steady-state*. Il GlucoDay misura la glicemia ogni 3 minuti, il MiniMed ogni 5 minuti. Comparando i due *device* si evidenzia una tendenza ad una misurazione più alta con il GlucoDay, anche se un'osservazione più attenta ha dimostrato che questi valori erano tempo-dipendenti, soprattutto fra le 21 e le 6, dimostrando comunque una fluttuazione più ampia nella misurazione con il dispositivo GlucoDay.

In questa comparazione diretta fra i due dispositivi per CGM non si sono riscontrate differenze significative nei livelli di glucosio durante l'arco della giornata, anche se per il GlucoDay è stato riscontrato un *trend* di glicemia più elevata durante le ore notturne. Queste differenze devono essere prese in considerazione quando si sceglie un sistema per CGM.

Conflitto di interesse: nessuno.

Parole chiave: diabete, sistemi di misurazione continua della glicemia, ipoglicemia notturna

Riferimento bibliografico

Stechemesser et al., Intraindividual differences between two simultaneous glucose measurement systems in type 2 diabetic patients. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 453-60.

Accessibilità dei pazienti ai dispositivi medici - un confronto fra le procedure di valutazione americane ed europee

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Negli Stati Uniti la procedura per l'approvazione di dispositivi medici (DM) innovativi e ad alto rischio è stata oggetto di critiche per tempi più lunghi rispetto a quelli europei. Questo è stato spesso utilizzato come pretesto per sostenere che la FDA dovrebbe usare *standard* meno restrittivi per l'approvazione di DM così da accelerare l'accesso ai pazienti di tecnologie innovative e salvavita. Tuttavia una revisione della letteratura, utilizzando appropriati *endpoint*, evidenzia che occorrono tempi simili se non inferiori per l'approvazione di DM negli Stati Uniti rispetto a quelli richiesti nei quattro principali Paesi Europei, (Germania, Francia, Italia e Gran Bretagna), soprattutto per l'autorizzazione al rimborso che spesso richiede tempi maggiori in Europa rispetto agli Stati Uniti.

Scopo di questo perspective e quindi effettuare una rassegna su similitudini e differenze tra Europa e Stati Uniti nell'accessibilità ai DM.

Tre criteri devono essere considerati per paragonare correttamente i tempi di approvazione fra Stati Uniti ed Europa: i) livello di innovazione del DM; ii) equivalenza di *start-* ed *endpoint*; iii) accessibilità ai pazienti, definita dal momento della data di autorizzazione al rimborso. Negli Stati Uniti sia nel pubblico che nel privato la procedura di richiesta di approvazione di un DM inizia con la presentazione della domanda all'FDA che, con la procedura di approvazione prima dell'immissione in commercio (*premarket approval*, PMA), valuta il DM in termini di sicurezza ed efficacia clinica. Nell'anno fiscale 2011 sono state approvate dall'FDA 40 richieste per PMA mediamente in circa 13,1 mesi di cui 8,4 mesi per il processo di revisione e 4,7 mesi di attesa (tempo dello sponsor) per ricevere dal soggetto promotore i dati mancanti nella documentazione presentata. Un DM, una volta approvato, per essere accessibile ai pazienti deve essere autorizzato per il rimborso dal Sistema Sanitario Nazionale o dall'assicurazione privata. Fino ad oggi gli studi di settore hanno paragonato il sistema americano a quello europeo in base alla data di approvazione del DM e all'impiego clinico senza contare il tempo per l'ottenimento dell'autorizzazione al rimborso. In realtà, tale autorizzazione richiede una seconda valutazione da parte del Sistema Sanitario Nazionale e/o dell'assicurazione privata che devono decidere termini d'uso e prezzo del DM. Generalmente il Sistema Sanitario Nazionale, più significativo in Europa, richiede tempi più lunghi rispetto a quelli del sistema assicurativo privato, che tutela due terzi della popolazione statunitense. Soltanto un quinto della popolazione americana possiede un'assicurazione statale, amministrata principalmente dal

Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Il CMS rimborsa la maggior parte dei DM, autorizzati dall'FDA e per alcuni di questi esegue una valutazione nazionale in seguito a richieste esterne di validazione o, nel caso di non chiara evidenza di beneficio clinico, con una tempistica media di 8.6 mesi, calcolata in base agli ultimi 5 anni. Le assicurazioni private decidono generalmente in tempi più brevi, da poche settimane ad alcuni mesi, a seconda del livello di evidenza scientifica in termini di efficacia.

In Europa, al contrario, la maggior parte dei 27 Stati membri si basa su un Sistema Sanitario Nazionale che copre quattro quinti della popolazione. Tutti gli Stati dell'UE richiedono la marcatura di conformità europea (CE), che comporta l'apposizione del simbolo CE e ne indica l'approvazione alla commercializzazione nel mercato europeo. Il processo di marcatura CE è condotto da organismi terzi notificati, cioè accreditati dal paese membro per valutazioni di *performance* e sicurezza ma non di efficacia (che richiede maggiori dati clinici), con tempi variabili di 1-3 mesi, escludendo il tempo dello sponsor. Pur essendo possibile acquisire il marchio CE con pochi dati clinici rispetto a quanti sono richiesti per l'approvazione dell'FDA, gli *standard* europei per l'autorizzazione al rimborso sono spesso simili o addirittura più restrittivi di quelli americani poiché richiedono dati aggiuntivi di sicurezza ed efficacia nonché di rapporto costo-beneficio.

In Europa l'approvazione delle procedure di rimborso per i DM dipende da organismi diversi a seconda dello stato membro considerato: in Francia è demandata ad un'agenzia centralizzata, mentre in Italia è assicurata dalle Regioni. La Germania e la Gran Bretagna invece eseguono valutazioni ad ampio raggio su tipologie di DM o procedure d'uso più che studi sul singolo DM. Nel caso di DM non inclusi nei DRG viene richiesto uno studio di *Health Technology Assessment* sulla sicurezza, efficacia e rapporto costo-beneficio che determina un allungamento ulteriore dei tempi per il suo accesso al paziente. I tempi stimati di approvazione per il rimborso di un DM variano da 71,3 mesi in Germania, a 36-48 mesi in Francia, a 16,4-26,3 mesi in Italia, e a 18 mesi in Gran Bretagna. Da questi dati si evidenzia che le procedure del CMS negli Stati Uniti per l'accesso ai pazienti di un DM risultano avere tempi paragonabili a quelli dell'Italia e Gran Bretagna, pari alla metà di quelli della Francia e pari ad un terzo di quelli della Germania. In particolare, a titolo di esempio, la valutazione del tempo medio di accesso ai pazienti (tempo di approvazione all'uso clinico + tempo di autorizzazione al rimborso) di cinque DM innovativi e ad alto rischio in Francia, Italia e Stati Uniti ha dimostrato che occorrono 26,3 mesi in Francia, 30,8 mesi in Italia e 15,3 mesi in USA.

In conclusione, gli autori sottolineano che non esistono significative differenze nei tempi di accesso ad un DM fra gli Stati Uniti e l'Europa. Per poter eseguire una corretta valutazione sulla durata delle procedure che assicurano l'entrata del DM nel mercato è opportuno partire da standard equivalenti in termini di livello di rischio, tempi di inizio e fine del processo di approvazione del DM e di autorizzazione al suo rimborso, ed endpoint di accesso al mercato.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di essere dipendenti dell'FDA.

Parole chiave: rimborsabilità, dispositivi medici, perspective

Riferimento bibliografico

Basu S, Hassenplug JC. Patient access to medical devices - a comparison of U.S. and European review processes. *N Engl J Med.* 2012;367:485-8.

Prevenzione di osteomieliti associate a dispositivi ortopedici con l'uso di liposomi in grado di legare biominerali e contenenti oxacillina

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

L'osteomielite o infezione dell'osso, causata dalla contaminazione batterica in seguito a trauma, chirurgia, impianto o colonizzazione diretta/trasmissione sistemica, rappresenta sostanzialmente una sfida nella pratica clinica di ortopedia. Nel caso di trauma ortopedico, circa il 60% delle fratture aperte vengono contaminate al momento dell'incidente, determinando un rischio significativo di infezione pari al 5-33% dei casi. Lo sviluppo di

osteomielite in seguito ad intervento chirurgico è un altro problema importante nella pratica ortopedica: per esempio, nonostante l'ampio utilizzo della profilassi antibiotica e l'aumentato *training* sulle pratiche di asepsi, è possibile ancora riscontrare infezione post artroplastica, nell'1,2% di casi sottoposti ad artroplastica primaria e nel 3-5% di casi sottoposti a revisione. Queste complicanze spesso determinano ospedalizzazione prolungata, elevati costi sanitari e significativo peggioramento dell'esito di malattia.

Scopo dello studio è stata la messa a punto di un innovativo sistema di liposomi in grado di legare biominerali e capace di incapsulare antimicrobici diversi, da apporre sulla superficie di dispositivi medici in tempi molto rapidi, come durante un intervento chirurgico.

Presso il *Department of Pharmaceutical Sciences* e il *Department of Orthopedic Surgery and Rehabilitation, University of Nebraska Medical Center* (Omaha, NE, Stati Uniti), è stato sintetizzato il lipide alendronato-tri(etilen-glicole)-colesterolo (ALN-TEG-Chol), un lipide in grado di legare biominerali attraverso la reazione di cicloaddizione 1,3 dipolare di Huisgen in presenza del catalizzatore Cu (I), un esempio versatile di *click chemistry*. Il lipide è stato mescolato con altri eccipienti, quali fosfatidilcolina e colesterolo per ottenere i liposomi, che sono stati poi caratterizzati dal punto di vista termodinamico con calorimetria differenziale a scansione (DSC). Sono stati poi valutati *in vitro* diverse proprietà quali la cinetica ed il grado di legame dei liposomi al biominerale idrossiapatite (HA), il materiale più utilizzato per i dispositivi medici ortopedici, e gli effetti dell'incapsulazione dell'oxacillina nel prevenire la formazione di biofilm da *Staphylococcus aureus*.

L'uso della reazione di *click chemistry* ha permesso di ottenere il lipide puro con un'alta resa di sintesi. L'analisi DLS ha evidenziato una grandezza media dei liposomi pari a 150-165 nm con un indice di polidispersività di circa 0,1. Inoltre, ha dimostrato che la presenza di ALN-TEG-Chol inibisce la fase di transizione dei liposomi per una riduzione della sua cooperatività, determinando la formazione di liposomi termodinamicamente stabili e simili a quelli contenenti solo colesterolo. Inoltre, questi liposomi hanno evidenziato una rapida e forte capacità di legame per l'HA pari al 70% in 10 minuti. Il rilascio *in vitro* di oxacillina incapsulata nel sistema liposomiale è stato pari al 65-75% in un intervallo di 6 ore. I liposomi con incapsulata l'oxacillina sono risultati possedere una significativa efficacia nel prevenire la colonizzazione batterica da *S. aureus* (riduzione della formazione di CFU/biofilm pari a 4 ordini di grandezza rispetto al controllo), ad indicare la loro potenzialità nel prevenire l'osteomielite associata ad impianto ortopedico.

In conclusione, per la prima volta sono stati sintetizzati dei nuovi liposomi biocompatibili in grado di legare biominerali, principali costituenti dei dispositivi medici usati in ortopedia, ed in grado di incapsulare antibiotici per un rilascio loco-regionale al fine di prevenire l'insorgenza di osteomieliti. L'aspetto innovativo di questo studio consiste nell'idea di fornire al chirurgo un sistema liposomiale che può essere caricato con l'associazione terapeutica di antibiotici più efficace e successivamente legato al dispositivo ortopedico poco prima dell'impianto nel paziente.

Conflitto di interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: osteomielite, liposomi, antibiotico -terapia

Riferimento bibliografico

Liu XM et al. Prevention of Orthopedic Device-Associated Osteomyelitis Using Oxacillin-Containing Biomineral-Binding Liposomes. *Pharm Res.* 2012 doi: 10.1007/s11095-012-0812-7.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n° 710 del 27/11/2008

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

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Serena Bodei (Università di Brescia) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott.ssa Giulia Ferrari Toninelli (Università Brescia) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Francesca Groppa (università di Padova) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa) Dott.ssa Tiziana Sinagra (Università di Catania)
Supervisione	Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)

Contatti: webmaster@sifweb.org

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311. sif.farmacologia@segr.it; sif.informazione@segr.it; sifcese@comm2000.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), 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 ed 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.
