



Newsletter numero 250 del 01.03.2019

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

Sommario

- Associazione tra l'utilizzo di farmaci antipsicotici e morte improvvisa nei bambini e adolescenti
- Una nuova era nella gestione della distrofia muscolare di Duchenne
- Confronto fra antibiotici orali e intravenosi utilizzati per il trattamento di infezioni articolari e ossee
- Incidenza di switch terapeutico verso antiretrovirali di seconda linea in bambini con infezione da HIV
- BRIVA-LIFE - uno studio retrospettivo multicentrico sull'uso a lungo termine di brivaracetam nella pratica clinica
- Efficacia e sicurezza di alemtuzumab rispetto a fingolimod in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS), dopo sospensione della terapia con natalizumab
- Teobromina del cacao ha effetti sulle funzioni cognitive?

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Confronto di pompe ad infusione continua di insulina: l'esperienza di studio prospettico del gruppo AWeSoMe
- Un sistema auto-orientante ed ingeribile per la somministrazione orale di macromolecole

Associazione tra l'utilizzo di farmaci antipsicotici e morte improvvisa nei bambini e adolescenti*A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Con l'introduzione sul mercato degli antipsicotici di seconda generazione si è assistito ad un trend positivo in termini di prescrizione, in particolar modo nei bambini e adolescenti. Risultati di studi condotti su soggetti adulti hanno evidenziato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e mortalità associato all'uso di farmaci antipsicotici, tuttavia, tale associazione non può essere esclusa per la popolazione pediatrica. Inoltre, è stato dimostrato che l'utilizzo di antipsicotici può determinare eventi cardiovascolari in grado di mettere in pericolo di vita, eventi metabolici ed altri tipologie di eventi che pare che nella popolazione pediatrica abbiano una frequenza molto bassa e che, comunque, sono dipendenti dal dosaggio. Nonostante ciò, ad oggi vi sono poche evidenze relative al rischio di morte da antipsicotici utilizzati nella popolazione pediatrica.

Sulla base di tali premesse è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo al fine di valutare l'evento morte improvvisa nei bambini ed adolescenti che cominciano il trattamento con farmaci antipsicotici.

La coorte è stata identificata dal programma Tennessee Medicaid e dai flussi di dati delle farmacie, ospedali, case di cura e dal territorio che sono tutti collegati ai certificati di decesso e alle diagnosi di dimissione. L'esposizione a farmaci è stata definita mediante i dati della farmaceutica ospedaliera e territoriale. In particolare, sono stati presi in considerazione i farmaci antipsicotici somministrati per via orale e tre classi (controlli) di farmaci comunemente utilizzati con le stesse indicazioni d'uso dei primi, ovvero psicostimolanti, inibitori della ricaptazione della serotonina/noradrenalina e α -agonisti. La coorte ha incluso bambini e giovani adulti, comprendendo un range di età compreso tra i 5 e i 24 anni, presenti nel Medicaid dal 1999 al 2014. Il limite inferiore di età corrisponde all'inizio dell'epoca scolare, mentre quello superiore corrisponde alla definizione di "giovane adulto" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. I soggetti della coorte dovevano essere inseriti nel Medicaid da almeno un anno. Sono stati esclusi soggetti con malattie somatiche mortali, quelli che avevano cominciato la terapia in studio in ambito ospedaliero e coloro che erano deceduti per malattie difficilmente distinguibili dall'evento oggetto dello studio. Inoltre, sono stati esclusi soggetti con diagnosi di schizofrenia o altri tipi di psicosi ad essa correlate e pazienti per i quali il trattamento con antipsicotici era indicato per una condizione neurologica. Ai fini dell'eleggibilità è stata valutata la diagnosi psichiatrica dell'anno precedente così da escludere tutti i soggetti in trattamento con antipsicotici per una indicazione diversa. La coorte includeva nuovi utilizzatori di farmaci antipsicotici o di farmaci appartenenti alle tre categorie di controllo. I pazienti nuovi assuntori di antipsicotici era consentita una terapia precedente con al massimo 2 delle tre categorie usate come controllo. I controlli non dovevano aver assunto antipsicotici in passato. Il follow-up dei soggetti arruolati si interrompeva, oltre che in corrispondenza della fine del periodo di osservazione (4 anni più uno per l'analisi di sensibilità), se non erano più presenti in Medicaid, al compimento del 25esimo anno di età, causa morte. Per i controlli il periodo di follow-up si interrompeva in corrispondenza di una prescrizione di un farmaco antipsicotico. Inoltre, per i soggetti assuntori di antipsicotici, il follow-up si interrompeva se si assumevano tutte e tre le classi di farmaci "controllo". Tenuto conto del fatto che diversi eventi avversi da antipsicotici sono acuti e la stessa terapia può essere episodica, l'analisi tempo-persona è stata ristretta solo all'utilizzo corrente di farmaco, calcolato a partire dalla prescrizione di farmaco, considerando il periodo compreso tra l'arruolamento nella coorte e l'uscita dallo studio. L'utilizzo corrente cominciava con la prescrizione e terminava con la fine dei giorni di dispensazione (più uno aggiuntivo in considerazione della lunga emivita della maggior parte dei farmaci in studio). Se un soggetto veniva ricoverato in un giorno compreso nel periodo di utilizzo corrente, l'analisi tempo-persona si prolungava per ulteriori 7 giorni al fine di registrare anche le morti nel contesto ospedaliero. L'uso di antipsicotici è stato stratificato in base alla dose tempo-dipendente considerato l'ampio intervallo di dosi che in genere si utilizzano per tali farmaci e la forte relazione dose-risposta soprattutto per gli eventi cardiovascolari, metabolici e a carico del sistema nervoso centrale. La dose soglia corrispondeva a 50 mg di clorpromazina o equivalenti. L'evento in studio era rappresentato dai decessi avvenuti fuori dall'ospedale o nei

7 giorni successivi al ricovero. Nella popolazione più giovane senza malattie mortali, il decesso extra ospedaliero spesso riflette un processo patologico di rapida insorgenza e che potrebbe quindi includere eventi avversi inattesi potenzialmente associati alla terapia farmacologica. Nella popolazione in studio quasi tutti i decessi avvenuti in ospedale erano da ricollegarsi alle condizioni patologiche che avevano reso necessario il ricovero. A tal proposito è stata condotta un'analisi di sensibilità restringendo il campo ai decessi avvenuti entro le 24 ore dal ricovero ospedaliero. Fatta eccezione per i decessi da lesione o da suicidio, tutte le altre morti erano da considerarsi inattese. Le morti inattese sono state identificate e classificate come decessi per cause cardiovascolari, metaboliche o altre tipologie. I decessi da overdose sono stati descritti in accordo a specifici farmaci riportati come cause multiple di morte in base alla Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e Problemi correlati alla salute (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision). L'analisi statistica è stata condotta dal mese di gennaio 2017 al mese di agosto 2018. Al fine di poter controllare per potenziali differenze in termini di comorbidità psichiatriche e somatiche, sono state misurate 46 covariate potenzialmente e plausibilmente associate sia agli antipsicotici che all'evento morte, ovvero caratteristiche demografiche, farmaci psicoattivi, condizioni psichiatriche, neurologiche e cardiovascolari, malattie respiratorie, lesioni e ospedalizzazioni psichiatriche o somatiche. L'analisi ha controllato per le covariate con probabilità inversa dei pesi del trattamento calcolati dal propensity score e definita come la probabilità che un soggetto della coorte fosse un utilizzatore di un antipsicotico date le covariate. Se il propensity score è costruito in maniera appropriata vengono escluse quelle covariate sbilanciate tra i casi e i controlli a causa dell'inclusione nell'analisi di fattori di confondimento. Poiché i fattori che potrebbero determinare un dosaggio elevato o basso di antipsicotici potrebbero differire, è stato calcolato un propensity score tempo-dipendente per ciascun gruppo. Il rischio relativo di morte corretto è stato calcolato mediante una regressione proporzionale di rischi con pesi troncati al 99esimo percentile. Un valore di p a due code $< ,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Lo studio ha arruolato 189361 nuovi utilizzatori di farmaci di controllo, includendo 81310 (42,9%) trattati con farmaci per l'ADHD (soprattutto psicostimolanti), 96864 (49,6%) trattati con antidepressivi e 14187 (7,5%) trattati con stabilizzanti dell'umore (soprattutto antiepilettici). La coorte in studio ha arruolato 28377 nuovi utilizzatori di antipsicotici che ha ricevuto una dose iniziale pari a 50 mg o meno di clorpromazina (soprattutto risperidone 18 729 pazienti;66,0%) e 30120 superiore (comunemente quetiapine [10570 pazienti; 34,3%], aripiprazolo [7222; 23,4%] e olanzapina [5108; 16,6%]). Dei 189361 soggetti del gruppo di controllo, 82088 erano di sesso femminile (43,4%), con un'età media di 12,0 anni, dei 28377 pazienti del gruppo a dose più bassa, 9157 erano di sesso femminile (32,3%) con un'età media di 11,7 anni. Dei 30120 pazienti del gruppo a dose maggiore, 11804 erano di sesso femminile (39,2%) con un'età media di 14,5 anni. Nello studio il 70,6% della coorte aveva diagnosi di sintomi comportamentali (ADHD, disordini della condotta o impulsività). Ai pazienti del gruppo di controllo erano più frequentemente prescritti farmaci per il trattamento dell'ADHD (125414 pazienti [66,2%]), mentre gli utilizzatori di farmaci antipsicotici avevano maggiore probabilità di disabilità all'arruolamento, una maggiore prevalenza di diagnosi di disturbi dell'umore ed altre comorbidità psichiatriche e più prescrizioni di stabilizzanti dell'umore e farmaci psicoattivi. La prevalenza di patologie cardiovascolari diagnosticate o trattate era bassa e differiva poco tra i diversi gruppi in studio. La distribuzione delle diverse covariate è risultata confrontabile in tutti e tre i gruppi. Il follow-up ha incluso 123005 anni-persona nel gruppo di controllo, 16159 anni-persona nel gruppo a dose minore e 27354 anni-persona nel gruppo a dose maggiore. Nel gruppo di controllo si sono verificati 67 decessi (54,5 per 100000 anni-persona; IC95%, 42,9 – 69,2 per 100000 anni-persona), con lesioni e suicidi pari al 67,2% delle morti. Nel gruppo a dose minore si sono verificati 8 decessi (49,5 per 100000 anni-persona; IC 95%, 24,8-99,0 per 100000 anni-persona) che non hanno mostrato una differenza statisticamente significativa in termini di incidenza rispetto al gruppo di controllo ($P = ,80$). Nel gruppo a dosi più elevate si sono riscontrati 40 decessi (146,2 per 100000 anni-persona; IC 95%, 107,3-199,4 per 100000 anni-persona) con un'incidenza significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo ($P < ,001$). La differenza è stata soprattutto attribuita all'aumentata incidenza di morti inattese (gruppo a dose maggiore vs gruppo di controllo 76,8 per 100000 anni-persona vs 17,9 per 100000 anni-persona) che nel totale hanno rappresentato il 52,5% dei decessi nel gruppo a dose maggiore. Dopo aver corretto per le covariate, il rischio di morte nel gruppo a dose

maggiore è risultato dell'80% maggiore rispetto al gruppo di controllo (hazard ratio [HR], 1,80; IC95%, 1,06-3,07). Inoltre, nel gruppo a dose maggiore il rischio di morte inattesa è risultato significativamente aumentato (HR, 3,51; IC95%, 1,54-7,96), con 45 decessi in eccesso per 100000 anni-persona (intervallo, 10-125 per 100000 anni-persona). Al contrario, non si è osservato un aumento del rischio di morte per lesione o suicidio (HR, 1,03; IC95%, 0,53-2,01). Per i soggetti del gruppo a dose più bassa non è emerso un aumentato rischio di mortalità (HR, 1,43; IC95%CI, 0,62-3,30; P = ,41). Relativamente alle cause di decesso, dall'analisi è emerso che il gruppo a dose più alta era a maggior rischio di morte inattesa, morte da overdose non intenzionale (HR, 3,50; IC95%, 1,35-9,11), da cause cardiovascolari o metaboliche (HR, 4,29; IC95%, 1,33-13,89). I decessi da overdose nel gruppo di controllo sono risultati associati soprattutto all'esposizione ad oppioidi e droghe. L'analisi di sensibilità, ristretta ai soggetti di età compresa tra 12 e 21 anni escludendo le diagnosi di disordine bipolare, autismo, sindrome di Asperger, disabilità intellettiva e utilizzo precedente di stabilizzanti dell'umore, ha confermato l'aumento del rischio di morte improvvisa nel gruppo a dose maggiore.

In conclusione i risultati del presente studio evidenziano che i bambini ed adolescenti che cominciano una terapia a base di antipsicotici a dosi maggiori di 50 mg di clorpromazina hanno un rischio di morte improvvisa pari a 3,5. Tali risultati, dunque, rafforzano la raccomandazione di monitorare attentamente i soggetti in trattamento con tali farmaci ed evidenziano la necessità di ulteriori studi in grado di approfondire tale problematica.

Parole chiave: Antipsicotici, morte improvvisa, bambini, adolescenti.

Riferimento bibliografico: Ray WA, Stein CM, Murray KT, Fuchs DC, Patrick SW, Daugherty J, Hall K, Cooper WO. Association of Antipsychotic Treatment With Risk of Unexpected Death Among Children and Youths. JAMA Psychiatry. 2019 Feb 1;76(2):162-171. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3421

Una nuova era nella gestione della distrofia muscolare di Duchenne

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

La distrofia muscolare di Duchenne (Duchenne muscular dystrophy - DMD) è una patologia neuromuscolare a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, caratterizzata da una degenerazione progressiva dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci. Il danno muscolare è dovuto all'assenza della distrofina, una proteina del sarcolemma. Nel corso degli ultimi anni, le metodologie impiegate per la diagnosi e il trattamento della DMD sono cambiate notevolmente. Alla fine degli anni '80, la decifrazione del codice genetico non solo ha aiutato a migliorare la diagnosi genetica nei pazienti affetti da DMD, ma ha anche condotto allo sviluppo di modelli animali per lo studio dei meccanismi fisiopatologici alla base della patologia. Le linee guida internazionali per la DMD sono state pubblicate per la prima volta nel 2010 e recentemente aggiornate (2018). Tali linee guida interessano le seguenti aree: diagnosi, gestione della funzionalità neuromuscolare, della riabilitazione, della salute endocrina e ossea, della funzionalità gastrointestinale, nutrizionale, respiratoria, cardiaca, ortopedica, chirurgica e psicosociale.

Viene di seguito riportata una sintesi di alcuni degli aspetti principali trattati dalle linee guida per il trattamento della DMD.

Per quel che concerne la gestione della funzionalità neuromuscolare, al momento della diagnosi è necessario effettuare uno *screening* genetico e consulenza familiare. Nel corso della vita del paziente affetto da DMD, dovrebbero essere effettuate visite periodiche per la valutazione della funzionalità neuromuscolare al fine di stabilire il probabile decorso clinico di ciascun paziente e fornire consigli sulla prognosi e sulle potenziali complicanze. La valutazione della forza e della funzionalità neuromuscolare va effettuata ogni 6 mesi per la definizione dello stadio della malattia.

Nelle fasi precoci della malattia andrebbe considerata la terapia a base di corticosteroidi; il trattamento deve essere iniziato quando lo sviluppo motorio del paziente è cessato e prima che inizi il declino fisico. Prima di iniziare la terapia a base di corticosteroidi, occorre descrivere al paziente la tipologia di eventi avversi che potrebbe correlarsi al trattamento e fornire un *counselling* nutrizionale; è opportuno che le immunizzazioni (come ad esempio quella per il virus varicella-zoster) siano state completate. I dosaggi di corticosteroidi raccomandati sono pari a 0,75 mg/kg/die per prednisone/prednisolone o 0,9 mg/kg/die per deflazacort. Se gli eventi avversi diventano insostenibili o intollerabili, è opportuno ridurre del 25-33% la dose di corticosteroidi e rivalutare la terapia dopo un mese. In caso di declino funzionale, nonostante la terapia con corticosteroidi, la dose deve essere aumentata in base al peso e rivalutata dopo 2-3 mesi. Vanno considerati con particolare attenzione i seguenti eventi avversi: aumento dell'appetito e del peso, riduzione della crescita, cataratta, osteoporosi e soppressione/insufficienza surrenalica. È, inoltre, opportuno che i familiari e il medico di famiglia vengano informati circa i segni, sintomi e la gestione delle crisi surrenaliche, incluso l'aggiustamento del dosaggio per pazienti che assumono più di 12 mg/m²/die. Il trattamento con corticosteroidi non comporta soltanto un prolungamento della capacità di camminare, ma preserva la funzionalità degli arti superiori, respiratoria e cardiaca. Pertanto, il trattamento deve essere continuato fintanto che i rischi non superano i benefici. La terapia a base di corticosteroidi non deve mai essere sospesa improvvisamente; il dosaggio dovrebbe essere, infatti, diminuito dal 20% al 25% ogni 2 settimane.

La terapia riabilitativa completa e multidisciplinare, individualizzata sulla base delle caratteristiche del singolo paziente, dovrebbe essere garantita durante l'intera vita del paziente. Dovrebbero essere, inoltre, implementati programmi di stretching da effettuare su caviglie, ginocchia e fianchi. Durante la fase deambulatoria è, inoltre, essenziale: prevenire contratture, sovraccarico e cadute; promuovere un appropriato esercizio fisico; fornire attrezzature e supporto al paziente.

I pazienti affetti da DMD hanno un rischio più elevato di sviluppare una scoliosi progressiva; il paziente deve, quindi, essere monitorato per l'insorgenza di scoliosi nella fase deambulatoria attraverso test clinici e radiografia della colonna (quest'ultima dovrebbe essere fatta almeno una volta all'anno). La chirurgia sul piede e per retrazioni del tendine di Achille può essere considerata per migliorare le capacità di deambulazione.

Al fine di preservare la funzionalità respiratoria, come in altri pazienti con comorbidità, si consigliano le vaccinazioni anti-pneumococcica ed antinfluenzale. Durante la fase ambulatoriale, in caso di comparsa di sintomi clinici sospetti si raccomanda la spirometria. Nel corso del primo stadio non ambulatoriale, la funzionalità respiratoria dovrebbe essere valutata ogni 6 mesi tramite misurazione della capacità vitale forzata (FVC), massima pressione inspiratoria/espiratoria, SpO₂, pressione parziale CO₂. È consigliabile, inoltre, effettuare studi sul sonno al fine di valutare la presenza di segni e sintomi di apnea ostruttiva o disturbi del sonno di altro tipo. Recentemente, uno studio di fase III ha dimostrato che l'idebenone è in grado di ritardare il deterioramento della funzionalità respiratoria in pazienti con DMD. La ventilazione notturna non invasiva è indicata quando il paziente presenta segni o sintomi di respirazione anomala nel sonno, FVC < 50%, massima pressione inspiratoria in meno di 60 cm di H₂O o SpO₂ di base del risveglio < 95% o pCO₂ > 45mmHg. La ventilazione assistita di giorno deve, invece, essere introdotta nel caso in cui la SpO₂ risulti < 95%, pCO₂ > 45mmHg o in presenza di dispnea.

Nelle fase ambulatoriale, la funzionalità cardiaca viene valutata annualmente, possibilmente senza anestesia. La terapia a base di ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina è raccomandata dall'età di 10 anni e solo quando si osserva un deterioramento della funzionalità cardiaca. Dopo perdita della capacità di deambulazione, la funzionalità cardiaca dovrebbe essere valutata almeno una volta l'anno, più spesso se sono presenti dati anomali di imaging. In caso di peggioramento della funzionalità cardiaca, deve essere iniziata la terapia con beta-bloccanti, ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina, eplerenone o altri diuretici.

Finché non sarà possibile trovare una cura che sia in grado di debellare o rallentare la progressione della DMD, l'aderenza alle attuali linee guida rappresenta l'unico strumento per migliorare la gestione di tale patologia e la qualità di vita del paziente. L'intervento chirurgico per la scoliosi, la terapia per i disturbi respiratori e il monitoraggio della funzionalità cardiaca

hanno mostrato di prolungare l'aspettativa di vita dei pazienti con DMD di 10 anni o più.

Negli ultimi 20 anni, il numero di studi preclinici e clinici condotti sulla DMD sono aumentati in modo significativo e, al contempo, sono state sviluppate numerose terapie che hanno incluso: terapie geniche sostitutive; terapie cellulari (con mioblasti geneticamente modificati o altre cellule staminali); metodi mutazionali specifici come gli oligonucleotidi antisense. Tra i trattamenti farmacologici recentemente sviluppati vi è l'eteplirsén. Autorizzato tramite procedura accelerata dalla *Food and Drug Administration*, l'eteplirsén è un farmaco basato sulla tecnica del "salto dell'esone" (*exon skipping*) e, in virtù del suo meccanismo d'azione, permette la produzione di una forma funzionale di distrofina. Ha, inoltre, ottenuto recentemente l'autorizzazione all'immissione in commercio il farmaco ataluren, che determina la formazione di una proteina di distrofina funzionante e, quindi, preserva la funzionalità muscolare. Il farmaco, somministrato per via orale, agisce esclusivamente sulle mutazioni nonsense.

Nonostante gli importanti passi avanti compiuti nella gestione della DMD e l'approvazione di nuovi farmaci, l'obiettivo finale di curare o arrestare la progressione della DMD non è stato ancora raggiunto.

Riferimento bibliografico: Korinthenberg R. A new era in the management of Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2019 Mar;61(3):292-297.

Parole chiave: distrofia muscolare di Duchenne, linee guida, revisione, diagnosi, trattamento, monitoraggio, nuove terapie.

Conflitto di interesse: l'autore dichiara conflitti di interesse.

Confronto fra antibiotici orali e intravenosi utilizzati per il trattamento di infezioni articolari e ossee

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

La gestione delle infezioni articolari e ossee complesse di solito prevede il trattamento chirurgico e un ciclo prolungato di agenti antibiotici per via endovenosa. La preferenza verso gli antibiotici somministrati per via endovenosa deriva da una diffusa credenza secondo la quale la terapia parenterale è intrinsecamente superiore a quella orale, come supportato da uno studio pubblicato nel 1970. Tuttavia, rispetto a quella orale, la terapia endovenosa è associata a sostanziali rischi, disagi e costi più alti. Inoltre, una meta-analisi comprendente 180 pazienti con osteomielite cronica, 118 dei quali erano stati seguiti per più di un anno, non ha mostrato alcun vantaggio della terapia endovenosa, né conclusioni di utilità clinica.

Pertanto, il presente trial pragmatico di non-inferiorità è stato condotto al fine di valutare gli outcome a 1 anno dall'inizio della terapia endovenosa rispetto alla terapia orale, somministrate durante le prime 6 settimane di trattamento dell'infezione ortopedica.

Sono stati arruolati adulti che erano stati trattati con terapie per infezione ossea o articolare in 26 centri del Regno Unito. Entro 7 giorni dopo l'intervento chirurgico (o, se l'infezione veniva gestita senza intervento chirurgico, entro 7 giorni dall'inizio del trattamento antibiotico), i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere antibiotici per via endovenosa o orale per completare le prime 6 settimane di terapia. Ai pazienti di entrambi i gruppi è stata concessa l'assunzione della terapia antibiotica orale di proseguimento. L'endpoint primario era il fallimento definitivo del trattamento entro 1 anno dopo la randomizzazione. Nell'analisi del rischio dell'endpoint primario, il margine di non inferiorità era di 7,5 punti percentuali.

Tra i 1054 partecipanti (527 in ciascun gruppo), i dati di endpoint erano disponibili per 1015 (96,3%). Il fallimento del trattamento si è verificato in 74 dei 506 partecipanti (14,6%) nel gruppo con terapia endovenosa e in 67 su 509 partecipanti (13,2%) nel gruppo con terapia orale. L'analisi intention-to-treat ha mostrato una differenza nel rischio di fallimento definitivo del trattamento (gruppo orale vs gruppo endovenoso) di -1,4 punti percentuali (intervallo di

confidenza [IC] al 90%, -4,9 a 2,2; IC 95%, -5,6 a 2,9), che indica la non inferiorità. Analisi secondarie e analisi di sensibilità hanno supportato questo risultato. La differenza tra i gruppi nell'incidenza di eventi avversi gravi non è risultata significativa (146 su 527 partecipanti [27,7%] nel gruppo endovenoso e 138 su 527 [26,2%] nel gruppo orale; $P = 0,58$). Le complicanze del catetere, analizzate come endpoint secondario, erano più comuni nel gruppo endovenoso (9,4% vs 1,0%).

Lo studio presenta alcune limitazioni. Ad esempio, facendo affidamento sull'esperienza del medico specialista in malattie infettive (in termini di selezione dei regimi antibiotici, considerazione di fattori quali suscettibilità, rischio di comparsa di resistenza, biodisponibilità, penetrazione nei tessuti, effetti collaterali, condizioni coesistenti), non sono stati confrontati specifici agenti antibiotici e non sono stati stabiliti specifici farmaci che avrebbero dovuto essere utilizzati. In questo studio, deliberatamente inclusivo, non vi è stata alcuna selezione secondo l'organismo infettante, la procedura chirurgica o il sito anatomico; una strategia di reclutamento più selettiva, come l'inclusione di sole infezioni da artroprotesi primarie con *Staphylococcus Aureus*, avrebbe reso il trial proibitivamente lungo e avrebbe limitato l'utilità dei risultati. Inoltre, poiché i partecipanti allo studio sono stati seguiti per un solo anno, non è stato possibile escludere la possibilità che il rischio di un successivo fallimento del trattamento, che è noto verificarsi con l'osteomielite, possa differire tra i gruppi di prova. Questa strategia comporta il rischio che, in alcuni casi, un antibiotico che abbia ottenuto buoni risultati da test in vitro possa non essere stato prescritto; tuttavia, questo rischio dovrebbe essere stato mitigato dalla supervisione di uno specialista, in accordo con la pratica del mondo reale.

La terapia antibiotica orale opportunamente selezionata non è risultata inferiore alla terapia endovenosa quando veniva utilizzata durante le prime 6 settimane nella gestione delle infezioni ossee e articolari, valutate per fallimento del trattamento a 1 anno. La terapia antibiotica orale è stata associata a un periodo più breve di degenza ospedaliera e con meno complicanze rispetto alla terapia endovenosa.

Parole chiave: antibiotici; somministrazione orale; somministrazione endovenosa; infezioni ossee e articolari; non-inferiorità.

Conflitto d'interessi: Nessuno

Riferimenti bibliografici: Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, Lipsky BA, Hughes HC, Bose D, Kümin M, Scarborough C, Matthews PC, Brent AJ, Lomas J, Gundle R, Rogers M, Taylor A, Angus B, Byren I, Berendt AR, Warren S, Fitzgerald FE, Mack DJF, Hopkins S, Folb J, Reynolds HE, Moore E, Marshall J, Jenkins N, Moran CE, Woodhouse AF, Stafford S, Seaton RA, Vallance C, Hemsley CJ, Bisnauthsing K, Sandoe JAT, Aggarwal I, Ellis SC, Bunn DJ, Sutherland RK, Barlow G, Cooper C, Geue C, McMeekin N, Briggs AH, Sendi P, Khatamzas E, Wangrangsamakul T, Wong THN, Barrett LK, Alvand A, Old CF, Bostock J, Paul J, Cooke G, Thwaites GE, Bejon P, Scarborough M; OVIVA Trial Collaborators. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med.* 2019 Jan 31; 380(5):425-436. doi: 10.1056/NEJMoa1710926.

Incidenza di switch terapeutico verso antiretrovirali di seconda linea in bambini con infezione da HIV

A cura del Prof. Domenico Motola

Si stima che nel 2017, circa 1,8 milioni di bambini (di età inferiore ai 15 anni) conviveva con l'HIV in tutto il mondo, di cui il 52% con accesso alla terapia antiretrovirale (ART). Per raggiungere l'obiettivo UNAIDS "90-90-90" (ovvero garantire che venga diagnosticato il 90% dei bambini con HIV, il 90% di quelli diagnosticati sono in terapia ART e il 90% di quelli su ART raggiungono e mantengono la soppressione virale) per porre fine all'AIDS entro il 2020 tra i bambini è necessario uno sforzo aggiuntivo. I bambini e gli adolescenti presentano un grosso ritardo nel raggiungimento dei primi due obiettivi rispetto agli adulti. Poiché sempre più bambini ricevono programmi di cura e trattamento, lo sviluppo di strategie per soddisfare il terzo obiettivo del 90% di la soppressione virale sostenuta sarà la sfida a lungo termine. Il raggiungimento di questo obiettivo richiede un approccio globale per la comprensione della

durata dei regimi ART di prima linea e dei modelli di passaggio all'ART di seconda linea in base alle regioni geografiche e al livello di reddito nazionale. Lo studio PENPACT, che comprendeva pazienti provenienti prevalentemente da paesi ad alto reddito, ha riportato che il 71% (188 su 266) di bambini rimaneva in regime di prima linea 5 anni dopo l'inizio di ART, rispetto al 95% o più di bambini africani negli studi CHER e ARROW. Gli studi osservazionali hanno riportato ampie variazioni nella probabilità di passare alla seconda linea di terapia dopo fallimento del trattamento, seppur con definizioni di fallimento del trattamento che varia tra gli studi.

Obiettivi

Fornire le prime stime globali dell'incidenza del passaggio all'ART di seconda linea tra i bambini con HIV utilizzando una definizione uniforme di switch terapeutico e per valutare i fattori associati allo switch (ad esempio, i fattori a livello di paziente e di coorte).

Disegno dello studio

Studio di coorte internazionale. Sono stati raccolti i dati individuali di bambini di età inferiore ai 18 anni che hanno iniziato l'ART (due o più inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa [NRTI] più un NRTI [NNRTI] o un inibitore della proteasi potenziato) tra il 1993 e il 2015 da 12 reti di coorte osservazionali nell'ambito dell'iniziativa nell'iniziativa *Collaborative Initiative for Paediatric HIV Education and Research (CIPHER) Global Cohort Collaboration*. Sono stati esclusi i pazienti che sono stati segnalati per essere stati infettati orizzontalmente con HIV e quelli che sono stati arruolati in studi di monitoraggio del trattamento, switch terapeutico o per strategie di interruzione della terapia.

End-point

Il passaggio all'ART di seconda linea è stato definito come il cambiamento di uno o più NRTI in aggiunta a modifiche della classe terapeutica (da NNRTI all'inibitore della proteasi o viceversa) o cambiamento dell'inibitore della proteasi, cambiamento da inibitore della proteasi da singola a doppia o aggiunta di una nuova classe di farmaci. Sono state utilizzate curve di incidenza cumulative per valutare il tempo al passaggio terapeutico e modelli di rischi multivariati per esplorare i fattori associati allo switch sia a livello di paziente sia di coorte.

Risultati

Al settembre 2015, 182.747 bambini con HIV erano stati inclusi nella banca dati CIPHER, di cui 93.351 eleggibili, con 83 984 (90%) pazienti provenienti dall'Africa sub-sahariana. All'inizio della ART, l'età media dei pazienti era di 3,9 anni; 82.885 (88, 8%) pazienti avevano iniziato con schemi terapeutici a base di NNRTI e 10.466 (11,2%) con inibitori della proteasi. La durata mediana del follow-up dopo l'inizio della ART era di 26 mesi; 3883 (4,2%) pazienti sono passati alla ART di seconda linea dopo una mediana di 35 mesi di ART. L'incidenza cumulativa del passaggio a 3 anni era del 3,1% (95% CI 3,0 - 3,2), ma questa stima variava ampiamente a seconda della strategia di monitoraggio della coorte, dal 6,8% (6,5 - 7,2) nel gruppo con monitoraggio routinario dei CD4 e carica virale allo 0,8% (0,6 - 1,0) nel gruppo con solo monitoraggio clinico. Nelle analisi multivariata, i fattori a livello del paziente associati a un'aumentata probabilità di cambiamento erano il sesso maschile, l'età avanzata all'inizio della ART e il regime iniziale basato su NNRTI ($p < 0,0001$). Fattori a livello di coorte che hanno aumentato la probabilità di passaggio sono stati paese a reddito più elevato ($p = 0,0017$) e monitoraggio di routine o mirato di CD4 e carica virale ($p < 0,0001$), che è stato associato ad un aumento del 166% di probabilità di switch al solo monitoraggio CD4 (rapporto di rischio 2,66, 95% CI 2,22 - 3,19).

Discussione

L'incidenza di switch all'ART di seconda linea tra i bambini con HIV è stata di 14,6 casi per 1000 anni di età con un'incidenza cumulativa del 3,1% entro 3 anni dopo l'inizio della ART. Tuttavia, sono state identificate ampie variazioni tra le caratteristiche dei singoli pazienti, le regioni geografiche e le strategie di monitoraggio della coorte. Nella presente analisi, i pazienti che sono stati gestiti con il monitoraggio della carica virale avevano il doppio delle probabilità di passare alla ART di seconda linea rispetto ai bambini con solo monitoraggio dei livelli di CD4 o al monitoraggio clinico, o entrambi. Questo risultato è coerente con i risultati degli studi sugli adulti che stimano che il numero di pazienti trattati con ART di seconda linea in contesti con

rapido aumento del monitoraggio della carica virale aumenterà di due o tre volte rispetto al lento o nullo aumento con solo monitoraggio della carica virale. In questa analisi è stato stimato che la maggior parte delle regioni ha avuto un'incidenza cumulativa più elevata di passaggio a ART di seconda linea tra i bambini che hanno iniziato un regime basato su NNRTI rispetto a quelli che hanno iniziato un regime basato su un inibitore della proteasi. Tuttavia, nel resto dell'Africa sub-sahariana si stima una maggiore incidenza cumulativa di passaggio tra i bambini che hanno iniziato regimi basati su inibitori della proteasi rispetto a quelli che hanno iniziato regimi basati su NNRTI, sebbene questa stima fosse basata su una piccola percentuale di bambini che iniziavano con inibitori della proteasi in quella regione. La revisione di questi dati indica che i presenti risultati potrebbero essere in parte dovuti alla coesistenza di tubercolosi e alla necessità di evitare gli inibitori della proteasi quando si inizia un regime di trattamento della tubercolosi

A base di rifampicina. La bassa incidenza cumulativa globale del passaggio alla ART di seconda linea riportata nell'analisi, che ha riguardato fondamentalmente bambini provenienti dall'Africa meridionale e dal resto dell'Africa sub-sahariana, riflette pratiche standard per coloro che hanno iniziato l'ART tra il 1993 e il 2015. Dal 2015, è iniziato l'aumento del ricorso al monitoraggio della carica virale al fine di aumentare sostanzialmente l'individuazione precoce del fallimento del trattamento e la richiesta di ART di seconda linea.

Conclusioni

In conclusione, è stato osservato che l'incidenza cumulativa del passaggio alla ART di seconda linea varia tra le due regioni geografiche e in base alle strategie di monitoraggio. Data l'espansione d'uso del test sulla carica virale e l'arrivo di nuovi farmaci, si può prevedere che l'uso di regimi di seconda linea aumenterà, sebbene la variazione geografica molto probabilmente persisterà per il prossimo futuro.

Parole chiave

ART, seconda linea, HVI, bambini

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Riferimento bibliografico

Collins IJ, Wools-Kaloustian K, Goodall R, Smith C, Abrams EJ, Ben-Farhat J, Balkan S, Davies MA, Edmonds A, Leroy V, Nuwagaba-Biribonwoha H, Patel K, Paul ME, Pinto J, Rojo Conejo P, Sohn A, Van Dyke R, Vreeman R, Maxwell N, Timmerman V, Duff C, Judd A, Seage Iii G, Williams P, Gibb DM, Bekker LG, Mofenson L, Vicari M, Essajee S, Mohapi EQ, Kazembe PN, Hlatshwayo M, Lumumba M, Kekitiinwa-Rukyalekere A, Wanless S, Matshaba MS, Goetghebuer T, Thorne C, Warszawski J, Galli L, Geelen S, Giaquinto C, Marczynska M, Marques L, Prata F, Ene L, Okhonskaia L, Noguera-Julian A, Naver L, Rudin C, Jourdain G, Volokha A, Rouzier V, Succi R, Chokeybulkit K, Kariminia A, Yotebieng M, Lelo P, Lyamuya R, Marete I, Oyaro P, Boule A, Malisita K, Fatti G, Haas AD, Desmonde S, Dicko F, Abzug MJ, Levin M, Oleske J, Chernoff M, Traite S, Purswani M, Teasdale C, Chadwick E. The Collaborative Initiative for Paediatric HIV Education and Research (CIPHER) Global Cohort Collaboration. Incidence of switching to second-line antiretroviral therapy and associated factors in children with HIV: an international cohort collaboration. *Lancet HIV* 2019;6:e105-15.

BRIVA-LIFE – uno studio retrospettivo multicentrico sull'uso a lungo termine di brivaracetam nella pratica clinica

A cura del Prof. Giuseppe Nocentini

Brivaracetam (BRV), uno dei più recenti farmaci antiepilettici, è un ligando di SV2A (vescicola sinaptica 2A) più affine a SV2A di 10-30 volte rispetto al levetiracetam, il primo anti-epilettico con questo meccanismo d'azione. D'altra parte, BRV non è attivo su altri recettori o canali e questo può spiegare i risultati diversi ottenuti negli studi clinici. Dopo gli studi clinici di fase 3, sono stati condotti numerosi studi di "real-life" con BRV, ma molti di questi sono stati effettuati su un piccolo numero di pazienti e un follow-up breve.

Obiettivo principale di questo studio è stato quello di valutare efficacia e tollerabilità di BRV somministrato per 1 anno ad un gran numero di pazienti con epilessia focale.

Lo studio retrospettivo BRIVA-LIFE (BRV in un setting di real-life) è stato condotto in 18 centri. I pazienti sono stati arruolati a partire dal novembre 2016. Sono stati inclusi i pazienti di età uguale/superiore ai 16 anni ed affetti da epilessia focale. Sono stati considerati solo i pazienti che erano stati trattati per almeno 1 anno con BRV entro giugno 2018. Criteri d'esclusione sono stati: alcolismo durante il trattamento o negli anni precedenti, anamnesi di abuso di farmaci, arruolamento in altri studi.

Alla visita di baseline sono stati raccolti i seguenti dati: demografia, tipo di epilessia, cause dell'epilessia, eventi avversi presenti o in anamnesi, presenza di disabilità nell'apprendimento, comorbidità medico/psichiatriche, e, eventualmente, la ragione che ha portato a passare dal levitiracetam al BRV.

Alle visite effettuate dopo 3, 6 e 12 mesi il medico ha riportato la frequenza della crisi epilettiche, la dose di BRV e gli effetti avversi. Le informazioni sono state prese dai diari clinici dei pazienti e dal colloquio col paziente o il suo caregiver. Nel corso dell'anno il paziente ha effettuato almeno un'analisi del sangue.

L'endpoint primario per valutare l'efficacia è stata l'assenza di crisi, la riduzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi (in questo caso il paziente è stato definito responder) e, comunque la riduzione percentuale delle crisi avute in un mese, al termine dello studio (12 mesi). Come riferimento (baseline) per la frequenza di crisi del paziente è stata considerata la frequenza mensile di crisi nei 3 mesi precedenti l'inizio del trattamento.

Endpoint relativo alla sicurezza del trattamento sono stati: l'incidenza degli effetti avversi, e l'interruzione del trattamento in seguito ad un effetto avverso. Sono stati annotati solo gli effetti avversi considerati dal medico come correlati al trattamento.

Per lo studio sono stati screenati 636 pazienti e arruolati 575. Di questi hanno continuato la terapia per 3, 6 e 12 mesi il 91%, l'80% e il 71% rispettivamente. La ragione più frequente per l'abbandono dello studio sono state le reazioni avverse (9%), la mancanza di efficacia (12%) e entrambi i motivi (8%). La maggior parte dei pazienti era stato trattato con almeno 4 farmaci antiepilettici diversi prima di essere arruolato nello studio e la maggior parte di loro potevano essere considerati affetti da epilessia farmaco-resistente. La dose media di BRV è risultata essere uguale a 67 mg il primo giorno, 132 mg dopo 3 mesi, 154 mg dopo 6 mesi e 161 mg dopo 12 mesi. Il principale motivo per cui è stato iniziato il trattamento con BRV è risultato essere il controllo inadeguato dell'epilessia (81%), controllo inadeguato dell'epilessia associato a bassa tollerabilità del farmaco precedente (11%) e bassa tollerabilità del farmaco precedente (7%). Il numero mediano dei trattamenti antiepilettici era passato da 3 alla visita di baseline a 2 al termine dello studio ($p < 0,001$) e al termine dello studio il 4% dei pazienti erano in monoterapia.

Al termine dello studio, la riduzione media e mediana della frequenza delle crisi è risultata del 36% e 51%, rispettivamente. In particolare, la riduzione media è risultata del 62% per i pazienti affetti da epilessia parziale semplice (epilessia focale senza perdita di coscienza), del 38% per i pazienti affetti da epilessia parziale complessa (epilessia focale con perdita di coscienza), del 25% per i pazienti affetti da epilessia secondaria generalizzata (bilaterale tonico-clonica). L'assenza completa di attacchi epilettici è stata osservata nel 17% dei pazienti e il 40% dei pazienti è risultato responder. Il 13% dei pazienti è peggiorato. In generale, una risposta migliore è stata osservata in pazienti trattati per poco tempo prima dell'inizio dello studio, anche se alcuni pazienti trattati con 12 diversi farmaci hanno risposto al trattamento.

Dopo 12 mesi di trattamento il 40% dei pazienti ha riportato almeno un evento avverso (il 9% -cioè poco più del 22% di questi pazienti- ha sospeso il trattamento per questo motivo) e il 14% dei pazienti almeno un evento avverso psichiatrico (il 3,7% -cioè poco più del 41% di questi pazienti- ha sospeso il trattamento per questo motivo). La maggior parte degli eventi avversi sono stati di grado lieve o moderato. Gli eventi avversi più frequenti sono stati sonnolenza, irritabilità e vertigini. L'evento avverso psichiatrico più frequente è stata l'irritabilità.

Tra i pazienti inclusi nello studio, 106 non avevano mai usato levitiracetam. In questi pazienti BRV è stato più efficace. In particolare, la percentuale di pazienti che non hanno avuto crisi durante il trattamento è stato circa il doppio in questi pazienti che nei pazienti già trattati con levitiracetam.

Tra i 315 pazienti che sono passati ad utilizzare BRV a causa di uno scarso controllo delle crisi epilettiche, il 26% ha continuato ad utilizzare la dose somministrata il primo giorno e il 73% ha aumentato la dose progressivamente. A tre mesi, la proporzione dei pazienti liberi da crisi è risultata significativamente più grande nel primo gruppo che nel secondo. Tra i 53 pazienti che sono passati ad utilizzare BRV a causa della presenza di eventi avversi psichiatrici avuti quando assumevano il precedentemente trattamento, solo il 17% (9 pazienti) ha riportato eventi avversi psichiatrici dopo i 12 mesi di trattamento con BRV e di questi solo 3 hanno sospeso il trattamento per colpa di questi eventi avversi.

L'efficacia del trattamento è risultata superiore tra i pazienti con comorbidità mediche rispetto a quelli senza comorbidità; in contrasto, l'efficacia del trattamento è risultata inferiore tra i pazienti con disabilità nell'apprendimento rispetto a quelli senza.

Rispetto ai pazienti più giovani, quelli con un'età uguale o superiore ai 65 anni hanno mostrato una percentuale superiore di risposta (61% vs 37%; $p < 0,001$) ed il 38% è risultato libero da crisi al termine del trattamento (vs 15%; $p < 0,001$); d'altra parte l'incidenza degli effetti avversi, soprattutto quelli che hanno portato all'abbandono del trattamento sono stati più alti (14% vs 8%).

I dati riportati in questo studio sono simili a quelli riportati da altri studi e dagli studi clinici randomizzati con qualche differenza. Negli altri studi la percentuale di pazienti senza crisi epilettiche al termine del trattamento è risultata inferiore. Questo probabilmente dipende dal tipo di pazienti studiati. La percentuale dei pazienti che hanno continuato il trattamento con BRV per 1 anno (71%) è simile a quella riscontrata con altri nuovi farmaci come eslicarbazepina (74%), perampanel (61%) e lacosamide (70%). Anche la sospensione del trattamento a causa di eventi avversi è simile a quella di levitiracetam e gabapentin, i nuovi farmaci con migliore profilo di sicurezza.

L'incidenza di eventi avversi psichiatrici è risultata superiore in questo studio rispetto agli studi clinici randomizzati. Ad esempio, l'irritabilità è stata riscontrata nel 6,6% vs 3,2%, rispettivamente. Ciò è probabilmente dovuto alla grande proporzione di pazienti con comorbidità psichiatrica inclusi in questo studio rispetto agli studi clinici randomizzati, che tendono a non arruolare questi pazienti. La bassa incidenza di effetti avversi psichiatrici riscontrata con BRV rispetto a levitiracetam potrebbe essere dovuta alle diverse proprietà farmacodinamiche, con particolare riferimento alla mancanza di interazione tra BRV e i recettori postsinaptici inibitori (GABA e glicina) e eccitatori (glutammato).

Lo studio suggerisce che la transizione veloce tra levitiracetam e BRV è raccomandata per i pazienti più sensibili agli effetti avversi, mentre la transizione progressiva (3 settimane) è raccomandata per i pazienti che hanno un maggior rischio di peggioramento della sintomatologia epilettica.

Elementi predittivi perché il paziente possa rispondere al trattamento (con particolare riferimento al controllo completo delle crisi) sono: assenza di crisi epilettiche parziali complesse, lunga durata della patologia epilettica ma utilizzo di pochi farmaci antiepilettici nel corso della vita.

I principali limiti dello studio BRIVA-LIFE sono dovuti al suo essere retrospettivo. La sua forza è il grande numero di pazienti valutati e il lungo follow-up.

Questo studio effettuato su una grande popolazione in cui è predominante l'epilessia farmaco-resistente, dimostra che brivaracetam (BRV) è efficace e ben tollerato. Non sono stati osservati eventi avversi non attesi e l'incidenza degli effetti avversi psichiatrici è risultata inferiore rispetto a quella riscontrata con levitiracetam.

Conflitti di interesse: parecchi autori hanno fatto parte di advisory board di numerose industrie.

Parole chiave: epilessia, brivaracetam, studio multicentrico retrospettivo BRIVA-LIFE

Riferimenti bibliografici

Villanueva V et al. BRIVA-LIFE – a multicentre retrospective study of the long-term use of brivaracetam in clinical practice. *Acta Neurol Scand.* 2018 Dec 1. doi: 10.1111/ane.13059. [Epub ahead of print]

Efficacia e sicurezza di alemtuzumab rispetto a fingolimod in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS), dopo sospensione della terapia con natalizumab

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

Il natalizumab (NTZ) è un farmaco molto efficace nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS, *relapsing-remitting multiple sclerosis*), in quanto diminuisce il rischio di recidiva e rallenta la progressione di disabilità. Il suo utilizzo è tuttavia limitato dallo sviluppo di leuco-encefalopatia multifocale progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), con un rischio che può arrivare a 1:31 pazienti per specifiche sottopopolazioni (pazienti trattati per più di 2 anni, positivi agli anticorpi per JCV e con precedente terapia immunosoppressiva). Pertanto, una percentuale significativa di pazienti necessita la sospensione del trattamento con NTZ e il passaggio ad un'altra terapia in grado di controllare la malattia e minimizzare questo rischio. In aggiunta, una piccola ma rilevante coorte di pazienti mostra attività di malattia anche durante le infusioni di NTZ. Infatti, nelle sperimentazioni cliniche di fase III, fino al 26% dei pazienti trattati con NTZ ha sviluppato più di una nuova lesione o un aumento dell'area iperintensa T2 (T2Ls) e fino all'8% dei pazienti ha presentato più di una recidiva nell'arco di due anni. Solitamente, i pazienti con elevato rischio di PML passano a fingolimod (FTY), un farmaco più efficace rispetto a beta-interferone e glatiramer acetato, ma comunque non in grado di stabilizzare la malattia in tutti i pazienti. Anche il rituximab (RTX) è stato valutato come farmaco alternativo dopo interruzione con NTZ, ma sfortunatamente nei pazienti con RRMS è limitato ad un uso off-label. Un'altra opzione terapeutica efficace è alemtuzumab (ALEM), un anticorpo monoclonale anti-CD52 che ha mostrato una potenza superiore rispetto agli interferoni, a cui però si associa il rischio di sviluppo di malattie autoimmuni secondarie, che interessano principalmente la tiroide e in misura minore le piastrine e reni. Tutti i trattamenti sopracitati riportano quindi dei rischi specifici, e al momento non ci sono solide evidenze che diano indicazioni precise sui trattamenti più appropriati (DMT, *disease-modifying treatment*) da somministrare.

Pertanto gli autori, hanno condotto un'analisi multicentrica e retrospettiva sull'efficacia e la sicurezza della terapia con ALEM vs FTY dopo interruzione di NTZ, cercando di fornire ulteriori informazioni per la corretta scelta della terapia in pazienti con RRMS.

Da 12 dipartimenti neurologici tedeschi, gli autori hanno incluso 195 pazienti che avevano interrotto NTZ tra 01/2014 e 12/2016 e successivamente trattati con ALEM (71 pazienti) o FTY (124 pazienti). Fingolimod era somministrato per os alla dose di 0.5 mg al giorno e ALEM come infusione di 12 mg al giorno per 5 giorni consecutivi. Dopo l'esclusione di pazienti con trattamento con NTZ a breve termine, con prolungato washout o in gravidanza, sono stati inclusi nell'analisi finale retrospettiva 101 pazienti per FTY e 43 per ALEM. Le analisi includevano la valutazione del rischio di attività di malattia, della comparsa di eventi avversi, della progressione della disabilità e dell'eventuale sospensione del farmaco.

L'indicazione ad ALEM piuttosto che a FTY era correlata al rischio di PML o all'attività di malattia, tuttavia la media del tempo di washout era significativamente maggiore per i pazienti che ricevevano ALEM (63 giorni per FTY vs 91 giorni per ALEM). In totale, 54 pazienti hanno avuto 83 recidive nell'arco del primo anno, 45 nel gruppo FTY (73 recidive) e 9 nel gruppo ALEM (10 recidive). La sopravvivenza libera da recidiva in un anno era del 55.4% per pazienti con FTY e del 76.7% con ALEM ($p=0.024$). L'esame RMN (MRI, magnetic resonance imaging) del cranio aveva rilevato nuove lesioni T2-iperintense (T2Ls) in 51 pazienti con FTY (50.5%) e 11 pazienti con ALEM (25.6%) (hazard ratio di 2.17 a favore di ALEM). Il profilo di sicurezza di entrambi i farmaci era in linea con studi precedenti, non evidenziando quindi eventi avversi inaspettati. Gli effetti collaterali associati alla prima dose erano rilevabili in 5 pazienti nel gruppo FTY (5%), tutti con bradicardia e in 19 pazienti nel gruppo ALEM (44.2%; $p>0.001$) che riportavano per lo più rush (12), ipertensione (9), tachicardia (6) e bradicardia (1). Ventitré eventi avversi sono stati segnalati nel gruppo FTY: 8 pazienti con linfopenia persistente di grado IV, 5 con aumento degli enzimi epatici, 2 con polmonite, 2 con herpes zoster e 5 con altri eventi avversi. Nel gruppo ALEM sono stati segnalati: 2 pazienti con tiroidite autoimmune che avevano richiesto entrambi terapia tireostatica e 2 con sofferenza epatica temporanea per cause sconosciute. La sopravvivenza libera da eventi avversi ad un anno era del 77.3% e del

90.7% nel gruppo FTY e ALEM, rispettivamente (hazard ratio di 7.78 a favore di ALEM). La somministrazione di FTY è stata interrotta in 40 pazienti, mentre ALEM in 2 pazienti. Pertanto, la sopravvivenza dalla terapia ad un anno era del 61.6% e 95.3% per FTY e ALEM, rispettivamente ($p=0.002$). Le cause principali di interruzione erano la comparsa di linfopenia e l'aumento degli enzimi epatici (11 pazienti nel gruppo FTY e 1 paziente nel gruppo ALEM). Infine, anche in termini di progressione della disabilità ad un anno ALEM risultava più vantaggioso di FTY: 37 pazienti per FTY (37.4%) e solo 5 pazienti per ALEM (11.6%) (odds ratio 4.48 a favore di ALEM). In questo studio, gli autori hanno confrontato il profilo di sicurezza e l'efficacia di ALEM e FTY in pazienti trattati precedentemente con NTZ. Differentemente da precedenti studi clinici, gli autori hanno incluso anche pazienti che presentavano non solo un aumento del rischio di PML, ma anche attività di malattia durante NTZ.

In conclusione, questo studio riporta dati comparativi tra ALEM e FTY su una coorte real-life di pazienti che avevano interrotto la terapia con NTZ. Nonostante le difficoltà nel predire gli eventi avversi a lungo termine, gli autori hanno evidenziato risultati favorevoli per ALEM rispetto a FTY almeno durante il primo anno. Questi risultati devono essere comunque interpretati con cautela e necessitano di ulteriori studi prospettici e randomizzati. Inoltre, gli autori suggeriscono la possibilità di uno studio comparativo verso ocrelizumab, un anticorpo recentemente approvato per la sclerosi multipla.

Chiaramente la natura retrospettiva dello studio pone dei limiti. In particolare, gli autori non sono riusciti ad identificare la percentuale di recidive prima di NTZ, anche se i valori basali e gli outcomes nel gruppo FTY erano in linea con quelli riportati da altri studi; inoltre, non sono stati in grado di valutare le possibili differenze tra i diversi centri neurologici a causa del limitato numero di pazienti; e infine, hanno valutato i pazienti attraverso una distribuzione non uniforme delle relative motivazioni che avevano portato alla sospensione del trattamento con NTZ.

Riferimento Bibliografico: Pfeuffer S, Schmidt R, Straeten FA, Pul R, Kleinschnitz C, Wieshuber M, Lee DH, Linker RA, Doerck S, Straeten V, Windhagen S, Pawlitzki M, Aufenberg C, Lang M, Eienbroeker C, Tackenberg B, Limmroth V, Wildemann B, Haas J, Klotz L, Wiendl H, Ruck T, Meuth SG. Efficacy and safety of alemtuzumab versus fingolimod in RRMS after natalizumab cessation. *J Neurol.* 2019 Jan;266(1):165-173.

Parole chiave: alemtuzumab, Natalizumab, Fingolimod, sclerosi multipla recidivante remittente, leucoencefalopatia multifocale progressiva, terapia immunomodulante.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato da Sanofi Genzyme e dal Competence Network Multiple Sclerosis; inoltre, gli autori dichiarano di avere conflitti di interesse.

Teobromina del cacao ha effetti sulle funzioni cognitive?

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Teobromina, insieme a caffeina, è la metilxantina caratteristica dei semi della pianta *Theobroma cacao*, considerata pianta sacra dagli Aztechi, tanto che il suo nome in greco significa alimento degli Dei. Oltre alla classe delle metilxantine, nei semi si trova una abbondante quantità di lipidi (circa 55%), soprattutto trigliceridi di acido oleico, palmitico, stearico e linoleico, si trovano proteine (10-15%), amminoacidi, amine biogene (feniletilammina e serotonina), carboidrati e flavonoidi (12-18%); in particolare catechine, flavan-3-oli, proantocianidine e antocianine.

Teobromina e caffeina sono strutturalmente molto simili, differiscono solo per la presenza di un gruppo metilico sulla caffeina, che rende la molecola più liposolubile e quindi più facilmente capace di attraversare la barriera emato-encefalica. Studi preclinici, comunque, dimostrano che la caffeina in vivo viene convertita a teobromina.

Le metilxantine sono state dimostrate essere antagonisti non-selettivi dei recettori della adenosina, pertanto in relazione al loro ruolo a livello del sistema nervoso centrale, generano effetti stimolatori, aumentando la performance cognitiva, lo stato di allerta e l'attenzione, ma anche l'ansietà, innalzamento della temperatura corporea e della pressione arteriosa diastolica. Inoltre le metilxantine possiedono note proprietà inibitorie sulle fosfodiesterasi, aumentando dunque i livelli di AMPc e quindi svolgendo effetti antiinfiammatori, vasorilascianti e broncodilatatori. Sebbene la teobromina sia un antagonista più debole della caffeina, ha un tempo di emivita più lungo, che potrebbe contribuire ai suoi effetti farmacologici.

Gli autori di questo articolo hanno esaminato la letteratura prendendo in considerazione gli studi pre-clinici e clinici in cui sono stati valutati gli effetti della teobromina sulle funzioni cognitive.

A dispetto degli studi pubblicati in passato in cui gli effetti di teobromina sulle funzioni comportamentali sembravano essere dubbi e talvolta trascurabili, nel 2015 è stato dimostrato che questa metilxantina riduce la compromissione cognitiva tipica dei topi senescenti, e più di recente nel 2017 è stato dimostrato che l'integrazione della dieta di topi con 0.05% di teobromina per 30 giorni garantisce il suo accumulo nel SNC e aumenta i livelli di AMPc fosforilato e del fattore neurotrofico cerebrale, insieme ad un miglioramento delle capacità di apprendimento e adattamento. Accanto a questo è stato anche suggerito un ruolo della teobromina come neuroprotettivo, sebbene questa azione debba ancora essere completamente dimostrata; il dato è incoraggiante visto che l'antagonismo dei recettori A2A, mediato dalla teobromina, è associato ad una riduzione dell'accumulo di proteina beta-amiloide prodromica al morbo di Alzheimer.

I primi studi clinici condotti su volontari sani dimostrano che l'assunzione concomitante di caffeina e teobromina peggiora la qualità del sonno, e successivi studi evidenziano che la loro associazione influenza le performance cognitive, l'allerta e le capacità mnemoniche ed analoghe osservazioni sono emerse dall'assunzione di cacao. Riguardo agli effetti nootropi la maggior parte degli studi sono stati condotti con caffeina, mentre studi in cui la teobromina è assunta da sola a diverse dosi sono limitati e spesso inconcludenti. Comunque, di recente una correlazione tra assunzione di teobromina e livelli dei marker della proteina beta-amiloide sono stati rilevati nel fluido cerebro-spinale, ma non nel plasma; suggerendo che la teobromina, derivante dalla demetilazione della caffeina una volta penetrata a livello del SNC, potrebbe avere un ruolo neuroprotettivo nel morbo di Alzheimer. Non è nemmeno da escludere che gli effetti della teobromina sulle funzioni cognitive siano una conseguenza indiretta della vasodilatazione e dunque del miglioramento del flusso cerebrale.

Allo stato attuale le evidenze cliniche rimangono limitate, soprattutto i numeri di campioni arruolati sono molto contenuti; numeri più importanti vengono dalle analisi epidemiologiche condotte sull'abituale consumo di cacao come alimento. Infatti recenti evidenze suggeriscono che l'intake abituale di cacao sia associato ad un rallentamento del declino cognitivo associato con l'invecchiamento, e si ritiene che tali effetti benefici derivino dal sinergismo tra tutti i costituenti bioattivi presenti nell'alimento piuttosto che da uno solo di essi, e la frazione flavonoidica potrebbe avere un ruolo di primo piano. D'altra parte è complesso prevedere il reale consumo di teobromina, visto che i livelli della metilxantina sono fortemente influenzati dalla qualità del cacao e dal grado di maturazione del seme.

Pertanto, in futuro sarebbe opportuno esplorare gli effetti della teobromina su popolazioni più numerose di pazienti affetti da un declino cognitivo o un peggioramento delle funzioni cognitive.

Riferimento bibliografico: Cova I, Leta V, Mariani C, Pantoni L, Pomati S. Exploring cocoa properties: is theobromine a cognitive modulator? *Psychopharmacology*, 2019, doi.org/10.1007/s00213-019-5172-0.

Parole chiave: Theobroma cacao, teobromina, caffeina, funzioni cognitive.

- Dispositivi Medici in Evidenza -**Confronto di pompe ad infusione continua di insulina: l'esperienza di studio prospettico del gruppo AWeSoMe***A cura della Dott.ssa Debora Collotta*

L'uso di microinfusori per insulina in pazienti pediatrici con diabete di tipo 1 (T1D) è aumentato esponenzialmente dopo la loro introduzione nel 1979. Le molteplici caratteristiche di ciascuna pompa possono influenzare la soddisfazione del paziente in termini di efficienza, sicurezza e convenienza. È interessante notare che, nonostante molti anni di ricerca e sviluppo, mancano ancora conoscenze precise sull'identificazione e selezione di pompe da utilizzare nella vita reale. Ad oggi, studi di confronto di vari dispositivi si concentrano principalmente sulla valutazione tecnica, come precisione della dose, glicemia e profili di insulina plasmatica, soddisfazione del trattamento a breve termine e livelli plasmatici di emoglobina glicata (HbA1c).

Scopo del seguente studio è stato quello di valutare il controllo glicemico, le difficoltà tecniche e la qualità di vita (QOL) in seguito all'uso di tre pompe ad infusione continua di insulina, prodotte da tre aziende, durante il primo anno di utilizzo, presso quattro centri medici in Israele.

Questo studio prospettico osservazionale si basa su dati clinici recuperati durante 12 mesi di follow-up di pazienti pediatrici che hanno iniziato la terapia con pompa ad infusione continua, come parte della loro assistenza clinica, in quattro centri medici in Israele, Assaf Harofeh Medical Center (Zerifin), E. Wolfson Medical Center (Holon), Ospedale pediatrico di Edmond e Centro Nazionale per il diabete giovanile Lily Safra (Tel Hashomer) e Maccabi (Raanana). La popolazione dello studio comprendeva tutti gli individui con T1D, di età compresa tra 0-20 anni gestiti dai pediatri del gruppo di studio AWeSoMe. I criteri di ammissibilità dei pazienti sono stati: diagnosi di T1D, effettuata da un endocrinologo pediatrico, frequenza periodica alle visite cliniche ed inizio della terapia tra maggio 2015 e marzo 2017. I dispositivi impiegati e rimborsati integralmente dall'assistenza sanitaria nazionale sono stati: pompa Medtronic per insulina (MiniMed 640G con SmartGuard e sistema di pompaggio per insulina MiniMed Veo), pompa Animas-Vibe e pompa wireless OmniPod (Abbott Diabetes Care OmniPod). La selezione dello specifico tipo di pompa è stata decisa dalla famiglia dopo la presentazione e la spiegazione di tutte le opzioni, da parte dei diabetologi. I pazienti arruolati nello studio sono passati da più iniezioni giornaliere alla pompa, dopo aver ricevuto tutte le istruzioni necessarie. Le impostazioni del dispositivo sono state selezionate dal personale medico, in base alle caratteristiche dei pazienti, e controllate durante le visite successive di routine, fissate ogni 3 mesi, al fine di raggiungere il controllo glicemico, secondo le linee guida ISPAD. Le variabili registrate durante la visita sono state le seguenti: sesso, età, durata del diabete, altri problemi clinici, livello di educazione e stato civile dei genitori. I parametri registrati ad ogni visita sono stati: livelli di HbA1c, ottenuti con un dispositivo di point of care DCA, episodi di chetoacidosi diabetica (DKA) (definita come pH del sangue <7,3 e richiesta di infusione di insulina) e grave ipoglicemia (definita come livelli di glucosio <50 mg/dL, incapacità di auto-trattamento), altezza, peso, indice di massa corporea (BMI) e stadio dello sviluppo puberale (Tanner). Come parametri di controllo glicemico, basati sui dati di 14 giorni prima della visita clinica, sono stati registrati il numero medio di controlli di automonitoraggio di glucosio ematico (SMBG), valori medi di glucosio da SMBG o da continuo monitoraggio del glucosio (CGM), dose giornaliera totale media di insulina (TDD), tramite specifici programmi computerizzati disponibili commercialmente. In particolare, sono stati seguiti 13 pazienti per 1 anno intero dall'inserzione della pompa, e alla fine del follow-up sono stati sottoposti ad un questionario di valutazione del QOL, tramite la somministrazione del questionario Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires (DTSQ) sia ai bambini che ai genitori, riportando la frequenza di comparsa di difficoltà tecniche nel funzionamento della pompa, occlusione dei tubicini, eventi avversi durante l'uso (prurito, rossore e gonfiore sul sito d'inserzione), numero di set utilizzati o smaltiti senza un uso appropriato, e dolore percepito all'inserimento della pompa. Come misure

primarie di outcome sono state considerate le differenze di QOL, difficoltà tecniche di impiego della pompa ad infusione continua, reazioni cutanee e tasso di interruzione d'uso delle diverse pompe durante i 12 mesi di follow up. Come misure secondarie di outcome sono state analizzate le differenze nei parametri di controllo sia glicemico che metabolico dopo 3, 6, e 12 mesi di follow up fra i diversi gruppi di utilizzatori di pompe.

Sono stati arruolati 113 bambini (età media $9,1 \pm 4,1$ anni, 46% femmine), di cui 68 soggetti (60%) hanno utilizzato dispositivi Medtronic, 33 individui (29%) l'OmniPod ed i restanti 12 pazienti (11%) i dispositivi Animas. Il 12,4% della coorte, è stato escluso da ulteriori analisi statistiche dopo che ha smesso di usare la pompa durante il periodo di studio, senza differenze in base al dispositivo: 9 bambini dal gruppo Medtronic (13%), 2 bambini dal gruppo OmniPod (6%) e 3 dal gruppo Animas (25%) ($P=0,21$). Non ci sono state differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda i valori medi di SMBG ($P=0,86$), TDD dell'insulina ($P=0,24$), BMI ($P=0,87$), livello del dolore al sito di inserimento o reazione locale ($P=0,51$), problemi tecnici ($P=0,66$) e QOL ($P=0,38$). Anche le variazioni di HbA1c durante tutto il periodo di follow up non sono risultate statisticamente significative per nessuno dei dispositivi: dal $7,99 \pm 1,14\%$ al $7,93 \pm 0,99\%$ per Medtronic, dal $7,71 \pm 1,29\%$ al $7,92 \pm 1,38\%$ per OmniPod, e da $8,75 \pm 1,3\%$ a $7,70 \pm 1,33\%$ per Animas ($P=0,63$).

I bambini che hanno interrotto l'uso della pompa erano anziani rispetto a quelli che hanno continuato ($12,7-3,5$ anni vs $9,9-4,3$ anni; $P=0,02$) e avevano sofferto più a lungo di diabete prima dell'inizio dello studio ($2,0-2,4$ anni vs $1,1-1,7$ anni; $P=0,04$) e controllato il loro livello di glucosio meno frequentemente ($5,1-2,5$ vs $6,5-2,3$ SMBG al giorno; $P=0,05$).

L'uso precedente di un dispositivo CGM era l'unica caratteristica esaminata che differiva tra i gruppi. Una proporzione maggiore, 31/31, di coloro che ha scelto OmniPod stava già utilizzando un dispositivo CGM, rispetto ai 4/59 soggetti con pompe Medtronic ($P=0,009$) e nessuno dei 9 individui trattati con pompa Animas ($P=0,01$). In totale, 16 pazienti presentavano diabete come nuova diagnosi (durata <3 mesi): 4/31 del gruppo OmniPod, 9/59 della Medtronic gruppo e 3/9 del gruppo Animas ($P=0,26$). Dopo 12 mesi di follow-up, un totale di 48 partecipanti (48,5%) ha utilizzato CGM: 23/59 degli utenti di Medtronic ha utilizzato Medtronic Enlite mentre 17/31 degli utenti di pompe OmniPod e 8/9 degli utenti di Animas pump hanno impiegato Dexcom. La percentuale di CGM tra i soggetti di Animas era significativamente superiore a quella dei bambini con pompa Medtronic e simile a quella dei pazienti con OmniPod (rispettivamente $P=0,009$ e $P=0,23$ a 6 mesi e $P=0,01$ e $P=0,22$ a 12 mesi). Anche la percentuale di CGM tra gli utenti di OmniPod è stata significativamente superiore a quella degli utenti di Medtronic a 6 mesi, ma non a 12 mesi ($P=0,04$ a 6 mesi e $P=0,07$ a 12 mesi).

Questo studio presenta una serie di limitazioni, quali la diversa dimensione dei gruppi in terapia, con una proporzione considerevolmente più alta di soggetti in trattamento con la pompa Medtronic. Una possibile spiegazione della maggior numerosità di pazienti in terapia con la pompa Medtronic deriva dal fatto che molti di questi essendo di origine araba hanno preferito un dispositivo con un'interfaccia in lingua araba, particolare caratteristica offerta dalla pompa Medtronic. Al contrario, le interfacce linguistiche delle pompe OmniPod e Animas sono rispettivamente in inglese ed ebraico. In secondo luogo, la somministrazione del questionario DTSQ è avvenuta dopo un anno di utilizzo del dispositivo scelto e non anche all'inizio dello studio al fine di effettuata il confronto della QOL prima e dopo impiego della pompa. D'altra parte, questo studio clinico è il primo che confronta rischi e benefici nell'impiego di pompe ad infusione continua di insulina in bambini con T1D nella real life, con una lunga durata di follow-up, considerando in particolare parametri glicemici, complicazioni a breve termine, difficoltà tecniche di utilizzo, compreso l'uso di attrezzature monouso e QOL.

In conclusione, i risultati di questo studio prospettico multicentrico dimostrano che i) l'impiego di dispositivi automatizzati per l'infusione continua di insulina sono ben accolti nella popolazione pediatrica con T1D, e ii) non essendoci differenze significative in termini di controllo glicemico, complicazioni a breve termine, funzionamento del dispositivo e QOL, fra le diverse tipologie di pompe, il processo decisionale nella scelta fra i diversi dispositivi di pompe ad infusione per i pazienti ed il personale medico può avvenire in base alle preferenze di stile di vita e di facilità d'uso.

Parole chiave: Diabete di tipo 1; pompa ad infusione continua sottocutanea; insulina.

Conflitto d'interesse: Nessuno.

Riferimento bibliografico:

Rachmiel M. et al. Comparing Insulin Pump Devices in Real Life: The AWeSoMe Study Group Prospective Experience. *Diabetes Technol Ther.* 2019; 21:1-8. doi:10.1089/dia.2018.0309.

Un sistema auto-orientante ed ingeribile per la somministrazione orale di macromolecole

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

La ricerca di formulazioni farmaceutiche per l'ingestione di biomacromolecole è iniziata nel lontano 1922, anno in cui è stata sviluppata l'insulina in forma iniettiva che fino a quel momento risultava offrire una bassa biodisponibilità ed una significativa variabilità di risposta se somministrata per altre vie. Forme farmaceutiche orali che rilasciano farmaci biologi in dosaggi sufficienti ad offrire una corretta biodisponibilità permetterebbero di assicurare una terapia precoce e clinicamente efficace ma a tutt'oggi lo sviluppo di tali sistemi è per lo più ostacolato da complessi aspetti fisiologici del sistema digerente. La somministrazione di proteine terapeutiche per via orale determina la loro esposizione ad un ambiente a basso pH e ricco di proteasi, il successivo passaggio attraverso strati ad alta densità di muco nonché il superamento delle giunzioni serrate cellulari prima di raggiungere il torrente circolatorio. Le tecnologie precliniche per il rilascio di biomacromolecole a livello gastrointestinale comprendono al momento sistemi volti a migliorarne l'assorbimento sistemico e basati sull'utilizzo di sostanze note come promotori dell'assorbimento, nanoparticelle e dispositivi in grado di aderire alle mucose, che si sono però rivelati determinare valori di biodisponibilità dell'ordine dell'1%.

Scopo del presente studio è stata la messa a punto e la valutazione di un dispositivo ingeribile contenente un piccolo ago, costituito di insulina compressa, capace di iniettare il farmaco attraverso la mucosa gastrointestinale, fornendo una biodisponibilità paragonabile a quella di una somministrazione sottocutanea.

Un gruppo di ricercatori del Massachusetts Institute of Technology (MIT, Cambridge, MA, Stati Uniti), del KTH Royal Institute of Technology (Stoccolma, Svezia) e della azienda farmaceutica Novo Nordisk A/S (Copenhagen, Denmark) con i gastroenterologi dell'Harvard Medical School (Boston, MA, Stati Uniti) hanno sviluppato una capsula speciale, da ingerire al bisogno, dalle dimensioni pari a quelle di un mirtillo (\varnothing 9 mm x 15 mm), denominata SOMA, acronimo di *self-orienting millimeter-scale applicator*, contenente un piccolo ago costituito di insulina compressa che viene liberata solo nel momento in cui raggiunge lo stomaco. La forma è ispirata alla tartaruga leopardo (*Stigmochelys pardalis*), la quale vive in Africa, e che presenta una caratteristica particolare, ovvero un carapace piramidale che le consente di raddrizzarsi facilmente quando rotola sul dorso. La capsula, al cui interno vi è un ago legato ad una molla compressa tenuta in posizione da un disco in zucchero di saccarosio ed isomalto, una volta nello stomaco è in grado di trovare la posizione corretta e quindi di raddrizzarsi per raggiungere le pareti dell'organo. I liquidi gastrici sono in grado di sciogliere il disco e la molla, così rilasciata, inietta l'ago nella parete. Tale capsula è sufficientemente piccola da essere facilmente ingoiabile e non determinare ostruzione del tubo digerente. Sono stati condotti diversi studi in vitro ed in vivo nel ratto e nel maiale al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia di SOMA nel rilasciare insulina, come esempio di farmaco biologico, e raggiungere livelli di biodisponibilità paragonabili a quelli che si ottengono con la somministrazione sottocutanea.

La capacità di SOMA di auto-orientarsi, aderire alla mucosa gastrica e mantenere la posizione corretta è stata analizzata in vitro in fluidi con viscosità diverse (acqua, olio di colza, succhi gastrici, etc.), ex vivo nello stomaco di maiale ed in vivo in maiali a digiuno dove si è dimostrata in grado di raddrizzarsi efficientemente nel 100% dei casi. I mini-aggi di principio

attivo farmaceutico sono stati fabbricati usando una miscela costituita per l'80% di insulina ed il restante 20% di ossido di polietilene (PEO, peso molecolare=200.000 g/mole), successivamente compressa ad una pressione di 550 MPa. Questo processo ha permesso di ottenere dei mini-ago, formati da una punta conica, lunga 1,7 mm e con diametro pari a 1,2 mm, contenente 0,5 mg di insulina, e dalla porzione superiore ad asta costituita da materiale polimerico biodegradabile di PEO ed idrossipropilmetilcellulosa, così da possedere una lunghezza totale di 7 mm. Gli studi di caratterizzazione chimica e meccanica dei mini-ago di insulina hanno confermato il mantenimento della struttura proteica del farmaco, un modulo di elasticità di 730 ± 30 MPa ed un carico di rottura di $20,0\pm 0,7$ MPa, la capacità di sciogliersi completamente in un intervallo di tempo di 60 min, la stabilità chimico-fisica per 16 settimane in ambiente secco a 40 °C e per 4 settimane in formulazione liquida. Sono inoltre stati analizzati micro-ago costituiti al 100% di insulina, che hanno dimostrato caratteristiche paragonabili ai micro-ago contenenti minor insulina compressa. Al fine di valutare la sicurezza e gli effetti sulla parete dello stomaco nel caso di ritenzione della capsula ed incapacità ad iniettare il farmaco, sei prototipi di SOMA con ago, di acciaio inossidabile 32-G, sporgenti per 3 mm sono stati somministrati per via intragastrica in maiali e poi controllati con analisi radiografiche che non hanno evidenziato nessun effetto avverso né pneumoperitoneo durante tutti i 9 giorni di osservazione. Gli scienziati del MIT, attraverso una serie di esperimenti, hanno dimostrato endoscopicamente che la capsula, una volta ingerita in vivo, è in grado di aderire alla mucosa gastrica ed iniettare i mini-ago costituiti da 0,3 mg di insulina, senza danneggiare la mucosa ed il successivo strato di muscolatura liscia dello stomaco di maiale, come evidenziato dall'analisi istologica. Studi di farmacocinetica hanno rivelato in vivo un rilascio di farmaco dal micro-ago che segue una cinetica di ordine zero, determinando livelli plasmatici di insulina nel maiale pari a 10-70 pM in un intervallo di 3,5 ore, con conseguente efficace riduzione del glucosio nel sangue. La capsula è efficace in vivo solo a digiuno dal momento che la presenza di liquidi o alimenti ne impedisce l'adesione alla mucosa ed il rilascio di insulina. Sono state inoltre valutati altri SOMA con micro-ago costituiti da lisozima e glucosio-6-deidrogenasi che hanno dimostrato mantenere l'attività enzimatica dopo il processo di fabbricazione ad alte pressioni.

In conclusione, questo studio ha dimostrato in modelli in vitro ed in vivo, che il SOMA rappresenta un dispositivo sicuro ed efficace per la potenziale somministrazione orale di farmaci biologici, a base di acidi nucleici o di proteine, che potrebbe soppiantare l'iniezione sottocutanea di biomacromolecole, come ad esempio l'insulina.

Parole chiave: farmaci biologici; somministrazione orale; insulina

Conflitto d'interesse: Alcuni autori sono dipendenti della ditta Novo Nordisk mentre altri hanno ricevuto finanziamenti come consulenti da diverse ditte farmaceutiche fra cui la Novo Nordisk.

Riferimento bibliografico:

Abramson A et al. An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science*. 2019;363(6427):611-615. doi:10.1126/science.aau2277.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)

| | |
|------------------------------------|--|
| Vice-Direttore | Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia) |
| Coordinatori | Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) |
| Web Editor | Dott. Federico Casale (Università di Torino) |
| Hanno contribuito a questo numero: | Dott.ssa Debora Collotta (Università di Torino) Dott.ssa Sara Ferraro (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) |

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.informazione@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org 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/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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

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