

Profilassi antibatterica nel paziente ematologico

Le infezioni batteriche contribuiscono ad aumentare significativamente la morbilità, la mortalità ed i costi di gestione del paziente onco-ematologico. Nel 5-10% dei casi queste risultano ancora oggi fatali, frustrando i migliori risultati ottenuti sulle percentuali di remissione con l'adozione di protocolli chemioterapici particolarmente aggressivi. Ne consegue che la prevenzione delle infezioni rimane un obiettivo importante ma ancora troppo spesso mancato. Negli ultimi anni, l'armamentario a disposizione di infettivologi ed ematologi per il controllo delle infezioni in questa categoria di pazienti si è ampliato ed include oggi antimicrobici ad ampio spettro, disinfettanti topici, procedure e tecniche di isolamento efficaci, sterilizzazione degli alimenti e l'impiego dei fattori di crescita. *Trends Med 2002; 2(2):51-62.*

© 2002 Pharma Project Group srl

**Livio Pagano, Luana Fianchi,
Luca Mele**

Istituto di Ematologia
Università Cattolica "S. Cuore", Roma

Key words:
**neutropenic patient
chemoprophylaxis
colony stimulating factors
fluoroquinolones**

✉ **Livio Pagano**

Istituto di Ematologia
Università Cattolica "Sacro Cuore"
Largo Francesco Vito, 1
00168 Roma
e-mail: lpagano@unicatt.it

La febbre e le infezioni conseguenti alla neutropenia, soprattutto nei pazienti con leucemia acuta, sono un evento noto da oltre un secolo, anche se l'attenzione verso queste complicanze è divenuta scientificamente rilevante solo a partire dalla fine degli anni '60, quando l'adozione di combinazioni di citostatici dotati di elevata mielotossicità ha incrementato la frequenza e la durata della neutropenia con conseguente aumento degli episodi di febbre di origine ignota¹. Nonostante gli sforzi profusi in questo campo negli ultimi anni, le infezioni continuano ad essere una delle principali cause di morte nei pazienti con neoplasie ematologiche sottoposti a regimi di chemio- e/o radioterapia particolarmente aggressivi. Anche quando le infezioni non risultano fatali, sono gravate da elevati costi connessi all'aumento dei tem-

pi di degenza ed all'impiego di specifiche misure di trattamento (es. prolungati trattamenti antibiotici). Nel paziente con ematopatia maligna, in particolare nei soggetti con leucemia acuta, la normale attività proliferativa midollare può essere compromessa dalla malattia stessa, dovuta ad infiltrazione midollare con sostituzione del midollo normale da parte di cellule neoplastiche, indipendentemente dall'aggressività dei trattamenti chemioterapici in atto, spiegando così la maggiore incidenza di infezioni in questo gruppo di pazienti rispetto a quella registrata nei pazienti con neoplasie solide. La neutropenia febbrile è evento caratterizzato da rapidità di esordio ed imprevedibilità e, poiché il rischio di mortalità nelle infezioni a decorso rapido, soprattutto batteriemiche, è molto elevato, l'adozione di strategie preventive costituisce la

scelta più razionale. A fronte di questa constatazione, l'impiego della chemioprolifassi antimicrobica non è una misura universalmente condivisa ed alcuni Autori continuano a ritenere che essa non sia in grado di raggiungere il vero obiettivo: la riduzione della mortalità. Altri Autori ritengono inoltre che essa sia gravata da costi elevati, in termini sia economici sia di selezione di ceppi resistenti. Questa posizione sembra essere avallata da alcuni studi che mostrano come il trattamento empirico non preceduto da alcuna profilassi sia ugualmente efficace nel ridurre la mortalità. In realtà, negli ultimi quindici anni numerosi studi controllati hanno dimostrato che la chemioprolifassi è una misura *cost/effective* a condizione che sia somministrata con modalità opportune, ovvero:

- siano trattati solo i pazienti a maggior rischio
- la somministrazione sia di breve durata
- non sia pregiudicata l'eventuale terapia empirica.

Un aspetto rilevante nel decidere se e quale profilassi instaurare è inoltre costituito dalla conoscenza dettagliata del viraggio

microbiologico avvenuto nel corso degli anni e dalla diretta conoscenza della flora nosocomiale esistente in ogni specifica realtà ospedaliera. Ciò presuppone il monitoraggio periodico della flora batterica e micotica sia nei reparti di degenza sia negli altri settori nei quali il personale a contatto con il paziente neutropenico opera.

Epidemiologia clinica

All'inizio degli anni '60, epoca in cui fu introdotta la terapia empirica, il 70% degli isolati batterici evidenziava la presenza di Gram-negativi, principalmente *E. coli*, *P. aeruginosa* e varie Enterobatteriacee^{2,3} (tabella 1).

A partire dagli anni '70 si è verificato il progressivo viraggio verso una flora prevalentemente costituita da batteri Gram-positivi, soprattutto *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulans-negativi* e *Streptococcus viridans*, tornando ad una predominanza di patogeni simile a quella che aveva caratterizzato i decenni dal 1930 alla metà degli anni '60³. Le cause alla base della variazione dei pattern infettivi sono molteplici: un ruolo importante è giocato dall'uso sempre più frequente di cateteri venosi cen-

trali, da regimi chemioterapici gravati da elevata frequenza di mucositi severe, da un'elevata incidenza di neutropenie profonde e protratte, dall'impiego sempre più frequente nelle procedure terapeutiche, sia nei pazienti onco-ematologici che con neoplasie solide, del trapianto di midollo autologo ed allogenico e da trattamenti profilattici diretti in modo mirato contro i Gram-negativi^{4,7}.

Fattori di rischio

L'elevata incidenza di infezioni nel paziente immunocompromesso è dovuta a deficit dei meccanismi di difesa legati alla patologia sottostante o ai trattamenti in atto. Fra i fattori di rischio indipendenti dalla malattia, tre sono di importanza cruciale:

- neutropenia (durata e gravità)
- uso di cateteri venosi centrali (tipo e durata di apposizione)
- tipo di trattamento (chemioterapia/trapianto di midollo allogenico o autologo).

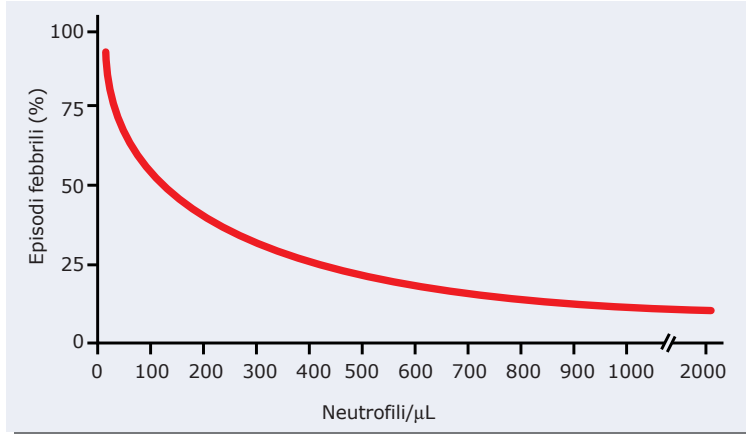
Neutropenia

La neutropenia è il principale fattore di rischio infettivo. L'incidenza delle infezioni aumenta in maniera proporzionale con il grado di granulocitopenia, rag-

Tabella 1. Principali batteri isolati nel corso di batteriemie registrate in studi clinici EORTC nel corso di 20 anni. (Adattata da Klastersky J³).

Etiologia (%)	1973-78	1978-80	1980-83	1983-86	1986-88	1989-91	1992-94
Gram-negativi	71,0	64,0	59,0	59,0	37,0	31,0	33,0
<i>E. coli</i>	45,0	44,5	44,7	48,7	57,6	42,5	41,5
<i>P. aeruginosa</i>	17,0	24,3	27,0	26,3	17,9	21,2	18,8
Gram-positivi	29,0	36,0	41,0	41,0	63,0	69,0	67,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	66,1	27,0	24,1	28,8	14,8	12,5	9,2
<i>Stafilococchi coag-</i>	11,9	24,3	41,3	23,3	36,2	37,5	49,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11,9	16,2	6,8	6,6	2,9	2,8	0,0
Altri streptococchi	0,0	0,0	24,1	38,8	34,0	43,2	37,0

Figura 1. Relazione tra numero dei neutrofili circolanti e frequenza di infezioni. (Adattata da dati di Stephen C⁸ e Karthaus M⁹).



giungendo il 14% quando la conta dei neutrofili scende al di sotto di 500-1000/μL ed il 24-60% per valori di neutrofili <100/μL, livelli a cui si manifestano di preferenza batteriemie⁸. Se la conta neutrofila si normalizza nell'arco di 7-10 giorni, i rischi di complicanze infettive sono bassi⁹, ma arrivano al 100% se valori di 300/μL permangono oltre le 12 settimane (figura 1). Un recente studio condotto per un periodo di 5 anni su pazienti onco-ematologici presso una Divisione di Ematologia in Italia ha dimostrato che la neutropenia protratta per oltre 6 giorni con valori di neutrofili <500/μL favorisce l'insorgenza di batteriemie sia da Gram-negativi che da Gram-positivi¹⁰.

Cateteri vascolari

Un importante fattore di rischio è costituito dall'utilizzo di dispositivi intravascolari (IVD). L'accesso dei microorganismi può avvenire sia per contaminazione dell'infusione sia attraverso il trasporto per via ematica dei microorganismi presenti sulla superficie cutanea al momento dell'inserimento del catetere o nei giorni successivi¹¹. Se il catterismo non si prolunga oltre

10 giorni, la maggior parte delle infezioni ematogene ha il suo focolaio nel sito d'inserzione; nei pazienti con catetere venoso centrale (CVC) per periodi più lunghi sono invece frequenti colonizzazioni dovute a contaminazione del lume del catetere o dell'infusione stessa per preparazione impropria da parte dell'operatore, con predominanza di microorganismi di prevalente origine ambientale. Il dispositivo a più alto rischio è il catetere venoso centrale permanente (tabella 2).

Tipo di trattamento

E' noto che alcune terapie, da sole o in combinazione, sono

gravate da un maggior rischio di infezione. Ciò può verificarsi per azione diretta sul numero dei granulociti circolanti o per riduzione di alcune loro caratteristiche funzionali, come la chemiotassi o la capacità di *killing*. In altri casi i farmaci presentano elevata frequenza di mucositi, da cui l'ingresso della flora saprofitica nel circolo ematico.

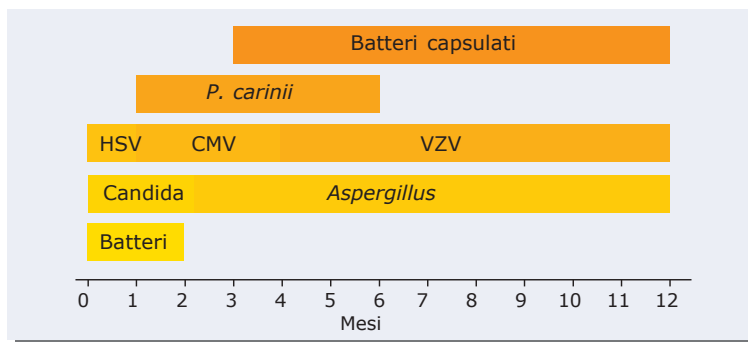
Chemioterapia

Nelle leucemie acute e nelle forme più resistenti, l'uso di protocolli combinati particolarmente aggressivi è d'obbligo. E' sempre da tener presente che lo scopo della chemioterapia in questi pazienti è quello di provocare la distruzione a livello midollare delle cellule blastiche con conseguente fase di aplasia midollare, che può durare svariate settimane; successivamente le cellule staminali totipotenti, che a livello midollare possono trovarsi in fase quiescente anche in presenza di infiltrazione blastica e quindi non aggredibili dai citostatici, ripopolano il midollo aplastico e riproducono i normali elementi del sangue. I farmaci chemioterapici caratterizzati da una maggiore mielotossicità sono fondamentalmente la citosina arabinoside e gli antraciclinici (daunorubicina, idaru-

Tabella 2. Frequenza di batteriemie correlate ai dispositivi intravascolari di normale utilizzo clinico. (Adattata da Kluger D et al.¹²).

Catetere	Frequenza di batteriemie per 100 giorni di cateterizzazione
Venoso periferico	0,2
Arterioso	1,5
Venoso centrale	
-a breve termine senza manicotto	3,3
-a lungo termine con manicotto	20,9
Emodialitico	
-senza manicotto	16,2
-con manicotto	6,3

Figura 2. Infezioni di più frequente riscontro nel soggetto sottoposto a trapianto di midollo. (Adattata da Momin F¹⁵).



bicina, mitoxantrone). Anche i pazienti affetti da linfomi possono andare incontro ad episodi infettivi in relazione ai trattamenti delle malattie sottostanti. I protocolli maggiormente indicati sono le associazioni doxorubicina-vincristina-prednisone (CHOP) e quelle contenenti ciclofosfamida-vincristina-doxorubicina-bleomicina-metotresate-desametasone (BACOD). Queste associazioni sono gravate da neutropenia severa nel 40-75% dei pazienti trattati, con un tasso di infezioni compreso fra il 40% ed il 60% in relazione alle condizioni generali del paziente^{13,14}. In questi casi è stata suggerita la somministrazione profilattica di fattori di crescita emopoietica e di un fluorochinolone allo scopo soprattutto di rispettare la *dose-intensity*.

Trapianto di midollo

Il trapianto di midollo, in particolare quello allogenico, costituisce una condizione clinica gravata da un'alta incidenza di infezioni: queste possono essere batteriche, micotiche, virali o miste. Poiché questo approccio terapeutico è frequentemente adottato in molte neoplasie ematologiche o per consentire l'impiego delle alte dosi nei tumori solidi, il numero dei trapiantati è in continuo aumento. La neutropenia conseguente al-

l'ablazione midollare dura mediamente 4-5 settimane. Lo sviluppo di infezioni batteriche può essere precoce (<4 settimane), intermedio (4-12 settimane) o ritardato nel tempo (>3 mesi), con diversa etiologia (figura 2). Durante le prime 4 settimane, le infezioni sono prevalentemente batteriche o sostenute da *Candida* spp. Le polmoniti batteriche in questo periodo sopraggiungono nel 40% dei pazienti e sono prevalentemente sostenute da Gram-negativi, suggerendo la presenza di un'infezione che origina da pregressa colonizzazione orofaringea. Tuttavia, a conferma dello shift verso una flora Gram-positiva, alcuni studi recenti suggeriscono che anche nelle fasi più precoci vi è un incremento di polmoniti associate a batteriemie sostenute da *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulasi-negativi¹⁶. Le polmoniti che si presentano nelle fasi successive sono sostenute preferenzialmente da Gram-positivi, in particolare *Streptococcus pneumoniae* e *S. aureus*, e sono di prevalente origine nosocomiale¹⁷.

Misure generali di profilassi nel paziente neutropenico

La profilassi antibiotica costituisce solo una delle misure volte a ridurre il rischio di infezione

nel paziente ematologico. Indipendentemente dal regime farmacologico adottato, la profilassi antifettiva include l'adozione di specifiche misure ambientali, di immunizzazione attiva e passiva ed adeguati comportamenti dello staff medico ed infermieristico (tabella 3).

Purtroppo, a fronte di numerose misure ambientali ed individuali di provata efficacia, le misure di prevenzione farmacologica sono poche e di efficacia non sempre dimostrata. La somministrazione profilattica di immunoglobuline ad alte dosi si è per esempio dimostrata efficace solo nei pazienti con provato deficit dell'immunità umorale¹⁸. La trasfusione di granulociti è stata praticata con una certa frequenza fino alla metà degli anni '80 da pochi centri, a causa dell'efficacia modesta e della complessità dell'operazione¹⁹. Tale procedura non ha avuto molta fortuna per una serie di motivi: i granulociti che si potevano raccogliere a mezzo aferesi erano in numero estremamente ridotto; l'emivita dei granulociti trasfusi era estremamente breve; vi era un aumentato rischio di infezioni da Cytomegalovirus.

Allo stato attuale quindi l'attenzione si è prevalentemente concentrata sull'impiego dei fattori di crescita e sulla chemioprolifassi antimicrobica.

Fattori di crescita

Il ruolo dei fattori di crescita granulocitaria nei pazienti con neutropenia è elemento acquisito da molti anni. Sono principalmente i 3 fattori di crescita G-CSF, GM-CSF ed M-CSF a trovare ampie indicazioni nell'ambito del trattamento delle infezioni nei neutropenici. La principale applicazione per cui ne è stato suggerito l'uso è mi-

Tabella 3. Misure di prevenzione antinfettiva nel paziente neutropenico.

Ambientali	Individuali	Farmacologiche
Evitare opere murarie	Alimentazione con cibi cotti	Immunizzazione passiva - immunoglobuline
Evitare piante in corsia	Eliminazione di cateteri non necessari	Immunizzazione attiva -vaccino antipneumococcico -fattori di crescita
Adozione di camere a flusso laminare	Evitare prelievi da polpastrelli e lobi auricolari	Chemioprofilassi antibiotica -totale -selettiva
Disinfezione periodica degli impianti di condizionamento	Detersione accurata di tutte le superfici cutanee soggette a traumatismi o da sottoporre a lesioni	
Monitoraggio ambientale periodico	Disinfezione sistematica di abbigliamento e mani del personale sanitario	

nimizzare gli effetti della neutropenia associata alla malattia di base o indotta dalla chemioterapia. In seguito ne è stato suggerito l'uso anche al fine di ridurre la durata dell'evento infettivo ed il numero degli episodi infettivi. Di tutti i fattori di crescita, quello che ha avuto il maggior utilizzo è il G-CSF, inizialmente impiegato al fine di ridurre le fasi di neutropenia intercorrenti fra i diversi cicli di terapia nei soggetti affetti da linfomi non Hodgkin. In questa maniera risultava possibile rispettare il *timing* e la *dose-intensity* con maggiore efficacia del trattamento chemioterapico, utilizzando farmaci a dosaggi più elevati. Infatti, prima dell'introduzione del G-CSF, spesso si verificavano eventi infettivi intercorrenti che pesavano negativamente sul decorso della malattia: 1) i vari trattamenti chemioterapici venivano rimandati fino alla risoluzione dell'infezione; 2) vi era una riduzione al 50-75% della dose prevista inizialmente per i farmaci più mielotossici nei trattamenti successivi; 3) la mor-

talità per infezioni batteriche o micotiche era maggiore. E' inoltre da tener conto che i pazienti che ricevevano il trattamento chemioterapico previsto in regime ambulatoriale o di Day Hospital, all'insorgenza dell'infezione necessitavano di lunghi e dispendiosi ricoveri.

Il G-CSF in campo infettivologico è stato utilizzato per la profilassi delle febbri di probabile origine infettiva nei soggetti neutropenici. Nei primi anni '90, con l'entrata in commercio del farmaco, oncologi ed ematologi ne hanno fatto un ampio uso, per lo più correttamente. Uno dei primi studi sulla validità del G-CSF nel prevenire le infezioni è stato pubblicato nel 1992 da Pettengel et al²⁰. Gli Autori hanno confrontato, in uno studio randomizzato condotto su 80 soggetti affetti da linfoma, la sola chemioterapia (39 pz) verso chemioterapia più profilassi con G-CSF (41 pz). Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione, nel gruppo trattato con G-CSF, dell'incidenza di neutropenia ($p < 0.01$), dei pa-

zienti con neutropenia febbrile ($p < 0.04$) e della necessità di ridurre le dosi di farmaco ($p < 0.0006$).

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha voluto regolamentare l'uso in generale di tutti i fattori di crescita (G-CSF, GM-CSF, M-CSF) nei pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale, per correggere e ridurre eventuali abusi. Nel 1994 ha pubblicato sul Journal of Clinical Oncology le indicazioni, dividendo i criteri in: profilassi primaria della neutropenia febbrile, profilassi secondaria della neutropenia febbrile e terapia della neutropenia²¹.

- **Profilassi primaria:** nell'aspettativa elevata di neutropenia febbrile (>40%), documentata da esperienze acquisite adoperando farmaci con analogia mielotossicità. Inoltre è stato indicato l'uso nei seguenti casi: nei pazienti con neutropenia legata alla malattia; chemioterapia ad alte dosi; irradiazione pelvica o altre aree contenenti midollo osseo; ferite aperte; infezioni in atto.

- **Profilassi secondaria:** dopo episodi di neutropenia febbrile precedenti, per ridurre la probabilità che ciò si ripeta nei cicli successivi; in assenza di febbre qualora la neutropenia protratta sia responsabile di riduzioni di dosi o di posticipo della chemioterapia, nella necessità di mantenere l'intensità di dose programmata.
- **Terapia della neutropenia:** durante episodi di neutropenia febbrile in pazienti ad alto rischio di peggioramento delle condizioni cliniche: polmonite, ipotensione, sepsi, infezione micotica.

Nelle revisioni successive del 1996 e del 1997, l'ASCO ha introdotto, come ulteriori indicazioni, la profilassi primaria in soggetti con scadente *performance status* e malattia in stadio avanzato^{22,23}. L'ASCO ha presentato anche numerosi studi che hanno valutato le linee di condotta dei medici nella prescrizione dei fattori di crescita^{24,25}. Il più recente report sull'argomento ha dimostrato che, nonostante l'esistenza di linee guida, ancora oggi

c'è un'ampia variabilità soggettiva.

A distanza di anni dall'introduzione, i risultati non sono completamente soddisfacenti: recenti trials condotti al fine di dimostrare l'efficacia del G-CSF nel ridurre la durata degli eventi febbrili e del trattamento antibiotico non hanno infatti mostrato rilevanti vantaggi²⁶. Di conseguenza si è notevolmente ridotto l'uso del G-CSF a scopo profilattico, mentre ne è ormai consolidato l'uso nel trattamento combinato con antibiotici nei soggetti con neutropenia febbrile.

Per meglio comprendere la reale efficacia profilattica del Fattore di Crescita Granulocitario (G-CSF), Lyman e collaboratori²⁷ hanno eseguito alla fine del 1999 la prima meta-analisi di 8 studi clinici con G-CSF in pazienti sottoposti a polichemioterapia intensiva. In questi 8 trial sono stati inclusi complessivamente 1.144 pazienti trattati con filgrastim (5 studi) o lenograstim (3 studi). La meta-analisi preliminare di questi studi è stata presentata nel Maggio 2000 al 36°

Congresso ASCO con interessanti risultati (figura 3).

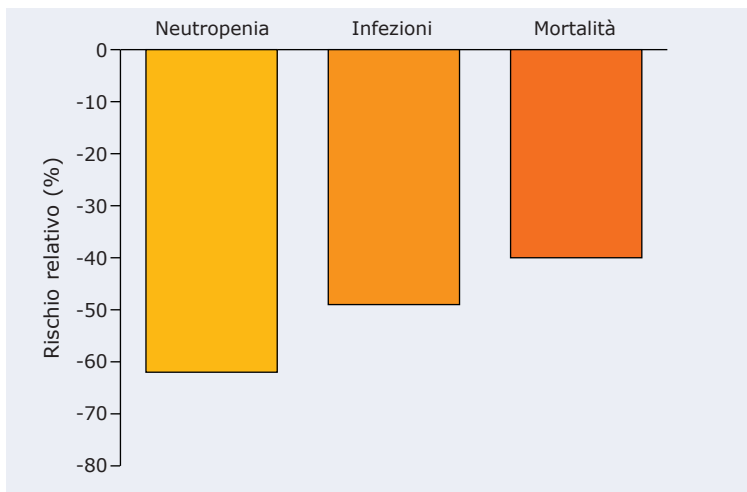
Chemiprofilassi antibatterica

I primi tentativi di profilassi antibatterica in pazienti neutropenici sono stati effettuati all'inizio degli anni '70 da Levi in gruppi selezionati di pazienti con leucemia acuta²⁸. Sulla base degli isolati batterici più frequenti, la decontaminazione del tratto gastroenterico appariva come un'importante promessa e l'impiego di uno o più antibiotici non assorbibili *per os* un'opzione razionale. I risultati di questo tipo di approccio, generalmente costituito dalla combinazione di gentamicina+vancomicina+nistatina (GVN) per via orale, sono tuttavia apparsi negativi sin dall'inizio. La principale ragione del fallimento venne quasi subito individuata nella distruzione totale della flora anaerobia presente nel tubo digerente, la cosiddetta barriera di resistenza competitiva (colonizzazione di resistenza) nei confronti dei principali patogeni Gram-negativi²⁹. Nell'arco di pochi anni, la sterilizzazione totale del digerente fu abbandonata a favore di una decontaminazione selettiva che lasciasse spazio alla colonizzazione di resistenza, impedendo la crescita competitiva di altri patogeni.

Cotrimoxazolo

La decontaminazione selettiva del digerente con cotrimoxazolo fu adottata per la prima volta in uno studio randomizzato nel 1979 da Gurwith³⁰. Il cotrimoxazolo costituiva all'epoca l'agente ideale, essendosi dimostrato già in grado di prevenire le infezioni da *Pneumocystis carinii*, presentava uno spettro di

Figura 3. Profilassi della neutropenia con G-CSF. Oltre alla riduzione del rischio di neutropenia è stata osservata una significativa riduzione del rischio infettivo e della mortalità infezioni-correlata.



attività particolarmente ampio, soprattutto nei confronti dei principali patogeni respiratori, buona attività nei confronti di *S. aureus* e degli enterobacilli. Fino all'inizio del 1990 l'associazione cotrimoxazolo (960 mg bid) più colistina (100 mg qid) dal giorno precedente la comparsa di neutropenia fino a completo recupero, costituiva il "golden standard" e ancora oggi viene adottata, da sola o in associazione ad altre molecole prevalentemente attive contro i Gram-positivi. In figura 4 sono riportati i risultati dei principali studi di profilassi con cotrimoxazolo.

La somministrazione di cotrimoxazolo presenta tuttavia alcuni inconvenienti: è un farmaco con provata mielotossicità, rallentando il recupero della fase di neutropenia e, soprattutto nei soggetti pediatrici, alterando sensibilmente il metabolismo dei folati. Alla luce di queste osservazioni e di altri eventi avversi prevalentemente osservati in ematologia pediatrica (rash cu-

tanei e piastrinopenia), l'impiego del cotrimoxazolo è sempre stato prudente in questa classe di pazienti. Alla fine degli anni '80, l'introduzione dei chinoloni fluorurati aprì nuove prospettive nella profilassi antibatterica in corso di neutropenia. L'indicazione all'uso in profilassi del cotrimoxazolo è rimasto solo per i pazienti con malattie linfoproliferative allo scopo di prevenire infezioni da *Pneumocystis carinii*³⁷.

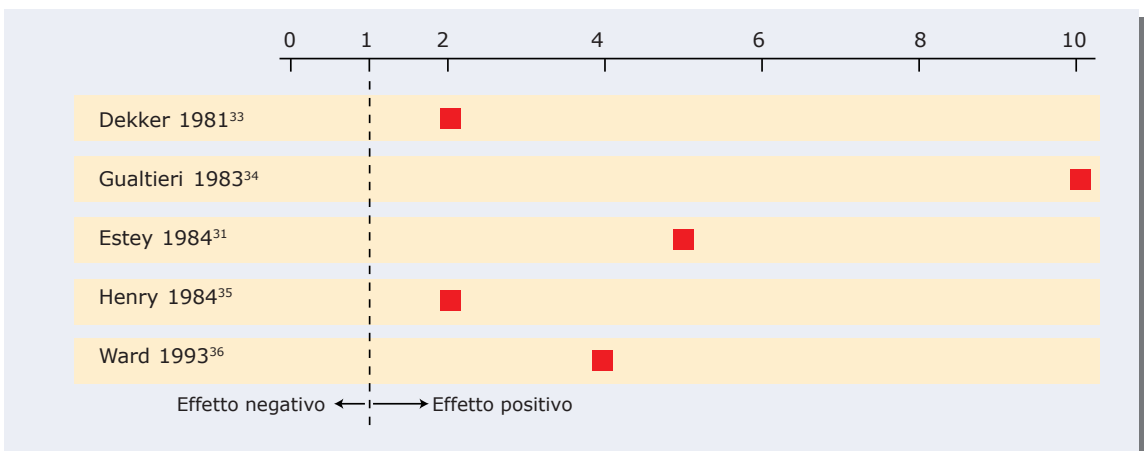
Fluorochinoloni

A partire dal 1986³⁸ sono stati condotti numerosi studi clinici con fluorochinoloni, con l'obiettivo di verificarne l'efficacia nella prevenzione delle infezioni batteriche in corso di neutropenia³⁹⁻⁴⁵. I fluorochinoloni sono apparsi sin dall'inizio come dotati di caratteristiche ottimali in questa classe di pazienti per la loro attività nei confronti dei bacilli Gram-negativi di origine intestinale, la buona eliminazione per via fecale (15-30%) ed una buona attività verso *P. aeru-*

ginosa ed anche verso molti batteri Gram-positivi.

Il primo studio clinico controllato contro placebo è stato quello di Karp, condotto con norfloxacin, su 68 pazienti con leucemia acuta. Come noto, la norfloxacin presenta profilo farmacocinetico e biodisponibilità meno favorevoli rispetto alle molecole introdotte successivamente⁴³. Ciononostante, nel gruppo in trattamento attivo furono osservate meno infezioni da Gram-negativi (OR = 5; $p < 0.02$). Alla luce di questo risultato si pose il quesito se le molecole dotate di maggiore attività sistemica e diffusibilità tissutale (ciprofloxacina, ofloxacina e levofloxacina) raggiungessero risultati migliori rispetto ai chinoloni di prima generazione. Nello studio GIMEMA-Infezioni, 619 pazienti adulti con diagnosi di leucemia e neutropenia indotta da chemioterapia di durata presunta superiore a 10 giorni, furono randomizzati in due bracci di trattamento con chinoloni di prima e seconda

Figura 4. Impatto della decontaminazione selettiva con cotrimoxazolo sulla prevenzione delle infezioni da Gram-negativi. Ciascun box rappresenta la riduzione del rischio (odds ratio). Il rischio basale viene posto uguale ad 1. Un valore pari a 5 (Estey³¹), indica che il rischio di un'infezione da Gram-negativi si è ridotto di 5 volte. Il significato clinico di questo dato deve tuttavia essere valutato opportunamente, poiché indica solo la riduzione delle infezioni da Gram-negativi ma non indica se vi è stato incremento di altre infezioni, per esempio Gram-positivi e funghi filamentosi. (Adattata e modificata da Donnelly PJ³²).



generazione: norfloxacinina vs ciprofloxacina⁴⁴. La profilassi iniziava 1-3 giorni prima della chemioterapia e proseguiva fino al recupero della conta neutrofila (>500/ μ L). I risultati di questo studio sono riportati in tabella 4. Lo studio ha dimostrato per la prima volta che le caratteristiche farmacocinetiche giocano un ruolo importante anche nella profilassi. In questo stesso studio fu anche possibile osservare il tipo di infezioni sviluppate nei due bracci di trattamento, rilevando come le infezioni da Gram-positivi fossero preponderanti.

Problemi connessi alla profilassi con fluorochinoloni

A fronte della loro indiscussa efficacia e tollerabilità, la profilassi con fluorochinoloni pone numerose problematiche che si possono riassumere in⁴⁶⁻⁴⁹:

- emergenza di infezioni sostenute da agenti Gram-positivi
- emergenza di ceppi resistenti
- impossibilità d'impiego dei chinolonici nella terapia empirica.

A fronte di una efficacia eccellente sui Gram-negativi, i fluorochinoloni sono meno efficaci sui Gram-positivi; nello studio

GIMEMA-Infezioni, le infezioni da Gram-positivi sono state 4 volte più frequenti (27%) rispetto a quelle da Gram-negativi (7%). Una maggiore efficacia nei confronti dei Gram-positivi è quindi un requisito fondamentale.

Due recenti studi meta-analitici hanno raccolto rispettivamente 1408 e 2112 pazienti neutropenici con neoplasie ematologiche ed hanno confrontato la profilassi fluorochinolonica utilizzando come termine di confronto placebo o cotrimoxazolo^{50,51}. Dalla meta-analisi nello studio di Engels⁵⁰, l'uso dei chinolonici ha mostrato una significativa riduzione delle infezioni sostenute da germi Gram-negativi, delle infezioni microbiologicamente documentate, del numero assoluto di infezioni e degli episodi di FUO (febbre ad etiologia sconosciuta). Per contro la profilassi con chinolonici non modificava l'incidenza delle infezioni da Gram-positivi, delle infezioni fungine, e in generale delle infezioni clinicamente documentate. La cosa più interessante tuttavia era che gli Autori non riscontravano una diminuzione delle morti dovute ad infezione nel gruppo dei pazienti in profilassi con chinolonici. I risultati non differivano confrontando la profilassi con chinolonici con quella con cotri-

moxazolo. Nell'analisi inoltre era stato riscontrato un aumento delle infezioni da germi chinolone-resistenti (3% Gram-negativi, 9.4% Gram-positivi). Nel secondo studio meta-analitico sono stati ottenuti gli stessi risultati nei confronti del placebo o del cotrimoxazolo. Gli Autori hanno voluto anche analizzare se l'associazione di fluorochinoloni e antibiotici attivi nei confronti dei Gram-positivi (penicillina, vancomicina o macrolidi) fosse in grado di compensare i risultati deludenti nei confronti dei cocci della profilassi con i soli chinolonici. Lo studio ha dimostrato che tale associazione è in grado di ridurre l'incidenza delle infezioni da Gram-positivi ma non delle FUO o della mortalità dovuta ad infezioni. In questo caso c'è anche da tenere in conto che tali associazioni, oltre ad essere estremamente costose, possono essere anche gravate da un'elevata tossicità sistemica.

Alla luce di queste considerazioni l'introduzione dei fluorochinoloni di nuova generazione in grado di ovviare ai limiti dei precedenti composti costituisce un'opportunità ancora tutta da esplorare. Numerosi sono i chinolonici di terza e quarta generazione che sono stati testati o ancora in valutazione da parte delle grandi aziende farmaceutiche (es. levofloxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, moxifloxacina) e non ancora commercializzati. Fra tutti i nuovi composti, quello che sembra presentare maggiori garanzie è la levofloxacina.

Questo farmaco, isomero della ofloxacina, presenta oltre ad una maggiore efficacia nei confronti dei Gram-positivi persa dai precedenti fluorochinoloni in particolare nei confronti dello *Streptococcus pneumoniae*⁵², una

Tabella 4. Studio GIMEMA-Infezioni. Comparazione norfloxacinina (NORF) vs ciprofloxacina (CIPRO) nella profilassi delle infezioni in pazienti con leucemia acuta e conta dei neutrofili <500/ μ L. (Dati da GIMEMA Infection Program⁴⁴).

Outcome	NORF	CIPRO
Episodi di neutropenia (n°)	319	300
Pazienti afebrili	80 (25%)	103 (34%)
N° episodi febbrili (totale)	294 (92%)	237 (79%)
N° paz richiedenti terapia iv	239 (75%)	197 (66%)
Giorni medi di terapia antibiotica	12,0	10,1
Comparsa 1° episodio febbrile (gg)	7,2	8,3

Tabella 5. Sensibilità (%) di 310 isolati Gram-positivi e 580 isolati Gram-negativi. (Dati da Siegrist HH et al.⁵³).

Microrganismo	Levofloxacina	Vancomicina	Ceftazidime	Imipenem
Gram-positivi				
<i>Enterococcus</i> spp.	100	100	3	100
<i>S. aureus</i>	94	100	95	99
<i>S. coagulasi-negativi</i>	65	96	59	78
<i>S. pneumoniae</i>	100	100	94	100
Altri Gram-positivi	100	100	96	100
Gram-negativi				
<i>Acinetobacter</i> spp.	100	/	82	82
<i>Enterobacter</i> spp.	99	/	67	99
<i>E. coli</i>	97	/	99	100
<i>H. influenzae</i>	100	/	100	100
<i>K. pneumoniae</i>	98	/	100	100
<i>P. aeruginosa</i>	87	/	94	90
<i>Stenotroph. maltophilia</i>	100	/	80	0
Altri Gram-negativi	100	/	96	100

provata attività nei confronti della maggior parte dei Gram-negativi responsabili delle infezioni nei neutropenici (*E. coli*, *P. aeruginosa*).

In un recente lavoro di Siegrist e collaboratori è stata confrontata la sensibilità di 310 isolati Gram-positivi e 580 isolati Gram-negativi provenienti da 12 Centri di oncematologia elvetici⁵³. I saggi di sensibilità si riferiscono alla levofloxacina, comparata allo standard di riferimento per i Gram-positivi, la vancomicina e a due molecole di riferimento per i Gram-negativi: ceftazidime ed imipenem. I

valori di sensibilità sono riportati in tabella 5.

Come si può osservare, la levofloxacina presenta uno spettro di azione nei confronti dei principali Gram-positivi isolati in questa classe di pazienti sovrapponibile agli standard di riferimento, ad eccezione degli *Staphylococcus* coagulasi-negativi.

Osservazioni microbiologiche recenti su ceppi batterici isolati in pazienti neutropenici indicano che, nei confronti dei microrganismi Gram-negativi, la levofloxacina è risultata lievemente più attiva della ciprofloxacina, inibendo il 70% ed il

65% degli isolati, rispettivamente⁵⁴. Questi dati dimostrano che, nonostante lievi differenze specie-specifiche, la levofloxacina ha un'attività paragonabile a quella della ciprofloxacina, anche se nel paziente neutropenico la levofloxacina può essere potenzialmente considerata nella terapia delle infezioni da *S. maltophilia*.

Inoltre, osservazioni cliniche recenti su un gruppo di pazienti leucemici sottoposti ad un programma di profilassi discontinua con fluorochinoloni⁵⁵ hanno dimostrato che la levofloxacina possiede margini di vantaggio

Tabella 6. Chemioprolifassi discontinua nel paziente neutropenico con ofloxacina (prima) e levofloxacina (poi) (Adattata da Kern WV et al.⁵⁵).

	Ofloxacina (200 mg x 3/die)	No profilassi	Levofloxacina (500 mg/die)
	8 mesi	6 mesi	7 mesi
Episodi di neutropenia (n°)	160	100	116
Febbre	85%	85%	82,8%
Batteriemia documentata	28%	34%	19%
Infezione da G negativi	8%	20%	9%
Batteriemia da G positivi	19%	13%	9%
Mortalità	6%	14%	6%

sugli altri schemi adottati, garantendo, oltre ad una riduzione degli episodi di batteriemia, una migliore protezione verso le infezioni ematiche da batteri Gram positivi (tabella 6). Recentemente è iniziato uno

studio prospettico randomizzato con 2 bracci (levofloxacina vs placebo) da parte del gruppo GIMEMA-Infezioni. Questo studio dovrà fornire le conferme ai quesiti ancora aperti, legati sia alla validità in generale

della profilassi antimicrobica e specialmente in quali gruppi di pazienti, sia all'efficacia della levofloxacina in termini di riduzione delle infezioni e di minor insorgenza di resistenze batteriche. **TiM**

Chemoprophylaxis of bacterial infections in patients with haematological malignancies

Summary

Bacterial infections still contribute to significant mortality and morbidity in neutropenic patients with haematological malignancies. Infections are fatal in 5-10% of patients, thereby frustrating attempts to successfully treat the underlying disease. Unfortunately, the prevention of infections still remains a desirable goal. In the last two decades the armamentarium at disposal of haematologists and infectivologists increased with the introduction of broad spectrum antimicrobial agents, topical antibiotics, effective isolation techniques and growth factor administration in selected patients.

Pagano L, Fianchi L, Mele L. Chemoprophylaxis of bacterial infections in patients with haematological malignancies. *Trends Med* 2002; 2(2):51-62.

Bibliografia

1. **Brown PK.** In: Histoire illustrée de Phématologie de l'antiquité à nos jours. Bernard J, Bessi M, Binet J (eds). Editions R. Dacosta, Paris.
2. **Schimpff SC, Satterlee W, Young VM, et al.** Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 204:1061-1065.
3. **Klastersky J.** Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Ant Chem* 1998; 41 (Suppl D):13-24.
4. **Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA.** Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 1988; 6:167-184.
5. **Kerr KG.** The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44, 587-591.
6. **Donowitz GR, Maki DG, Crinch CJ, et al.** Infections in the neutropenic patient - New views of an old problem. *Hematology* 2001; 113-139.
7. **Giamarellou H, Antoniadou A.** Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2001; 15:457-482.
8. **Stephen C, Schimpff MD.** Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; (Suppl 5C):13-20.
9. **Karthaus M, Carratalà J, Jürgens J, et al.** New strategies in the treatment of infectious complications in haematology and oncology: is there a role for out-patient antibiotic treatment of febrile neutropenia? *Chemotherapy* 1998; 44:427-435.
10. **Pagano L, Tacconelli E, Tumbarello M, et al.** Bacteremia in patients with hematological malignancies. Analysis of risk factors, etiological agents and prognostic indicators. *Haematologica* 1997; 82:415-419.
11. **Maki D, Mermel L.** Infections due to infusion therapy. In: Bennett JV, Brachman PS (eds). *Hospital Infections* (4th ed). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998:689-724.
12. **Kluger D, Maki D.** The relative risk of intravascular device-related bloodstream infections with different types of intravascular devices in adults. A meta-analysis of 206 published studies. Presented in abstract form at the Fourth Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare-Associated Infections, Atlanta, GA, 2000.
13. **Sparano JA, Wiernick PH, Strack M, et al.** Infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide in HIV-related non-Hodgkin's lymphoma: a follow-up report of a highly active regimen. *Leukemia & Lymphoma* 1994; 14:263-271.
14. **Immunosuppressive drugs and their complications.** *Drugs and therapeutics bulletin* 1994; 32:66-70.
15. **Momin F, Chandrasekar PH.** Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1995; 123:205-215.
16. **Arns da Cunha C, Weisdorf D, Shu XO.** Early Gram-positive bacteria in BMT recipients: impact of three different approaches to antimicrobial prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:173-180.
17. **Winston DJ.** Prophylaxis and treatment of infection in the bone marrow transplant recipient. In: *Current clinical topics in infectious disease.* Remington JS, Swartz MN

- (eds). Blackwell Scientific Publications 1993.
18. **Rubin M, Gress J, Marshall D, et al.** Prophylaxis of infectious complications in neutropenic cancer patients with intravenous immunoglobulin. 28th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Los Angeles, California. October 23-26, 1988. Abstract no. 608, 1988: 215.
 19. **Buckner CD, Clift RA.** Prophylaxis and treatment of infection in the immunocompromised host by granulocyte transfusions. *Clin Haematol* 1984; 13:557-572.
 20. **Pettengel R, Gurney H, Radford JA, et al.** Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992; 80:1430-1436.
 21. **American Society of Clinical Oncology (ASCO).** American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12:2471-2508.
 22. **Ozer H.** American Society of Clinical Oncology guidelines for the use of hemopoietic colony stimulating factors. *Curr Opin Hematol* 1996; 3:3-10.
 23. **Ozer H, Miller LL, Schiffer CA, et al.** American Society of Clinical Oncology update of recommendations for the use of hemopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14:1957-1960.
 24. **Baker J, McCune JS, Harvey RD 3rd, et al.** Granulocyte colony-stimulating factor use in cancer patients. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 851-857.
 25. **Swanson G, Bergstrom K, Stump E, et al.** Growth factor usage patterns and outcomes in the community setting: collection through a practice-based computerized clinical information system. *J Clin Oncol* 2000; 18:1764-1770.
 26. **Rowe J.** Treatment of acute myeloid leukemia with cytokines: effect on duration of neutropenia and response to infections. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 :1290-1294.
 27. **Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B, et al.** Meta-analysis of Granulocyte Colony-Stimulating Factor (rH-G-CSF) to prevent febrile neutropenia (FN) in patients receiving cancer chemotherapy. ASCO 2000, Abstract 214.
 28. **Levi JA, Vincent PC, Jennis F, et al.** Prophylactic oral antibiotics in the management of acute leukemia. *Med J Aust* 1973; 1:1025-1029.
 29. **Van Der Waaij D, Berghuis-De Vries JM, Lekkerkerk-Van Der Wees JEC.** Colonization resistance of the digestive tract of individual mice. *J Hyg* 1971; 69:404-411.
 30. **Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, et al.** A prospective controlled investigation of prophylactic trimethoprim sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients. *Am J Med* 1979; 66:248-256.
 31. **Estey E, Makasymiuk A, Smith T, et al.** Infection prophylaxis in acute leukemia. Comparative effectiveness of sulfamethoxazole and trimethoprim, ketoconazole and a combination of the two. *Arch Intern Med* 1984; 144:1562-1568.
 32. **Donnelly PJ.** Chemoprophylaxis for the prevention of bacterial and fungal infections. In: Klustersky J (ed). *Infectious complications of cancer.* Kluwer Academic Publisher, 1995: 45-82.
 33. **Dekker A, Rozenberg-Arska M, Sixma JJ, et al.** Prevention of infection by trimethoprim-sulfamethoxazole plus amphotericin B in patients with acute nonlymphocytic leukaemia. *Ann Intern Med* 1981; 95:555-559.
 34. **Gualtieri RJ, Donowitz GR, Kaiser DL, et al.** Double-blind randomized study of prophylactic trimethoprim/sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies. *Am J Med* 1983; 74:934-940.
 35. **Henry SA, Armstrong D, Kempin S, et al.** Oral trimethoprim/sulfamethoxazole in attempt to prevent infection after induction chemotherapy for acute leukaemia. *Am J Med* 1984; 77:663-666.
 36. **Ward TT, Thomas RG, Fye CL, et al.** Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in granulocytopenic patients with acute leukemia: evaluation of serum antibiotic levels in a randomized, double-blind, placebo-controlled Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Clin Infect Dis.* 1993; 17:323-332.
 37. **Pagano L, Fianchi L, Mele L, et al.** *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with malignant haematological diseases. A ten-year experience of GIMEMA infection. *Br J Haematol* 2002 (in press).
 38. **Menichetti F, Felicini R, Bucaneve G, et al.** Norfloxacin prophylaxis for neutropenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4:489-492.
 39. **Hellriegel KP, Fulle HH, Denig D.** Prevention of bacterial infections in myelosuppressed patients with ciprofloxacin. International Symposium on Ciprofloxacin, Dresden, 17-20 February 1988, Abstract p. 58.
 40. **Leleux A, Snoeck R, Gerain J, et al.** Prevention using pefloxacin of infections in cancer patients with granulocytopenia. *Presse Med* 1989; 18:21-24.
 41. **Leleux A, Daneau D, Defresne N, et al.** Prophylaxis with enoxacin in neutropenic cancer patients. 15th International Congress of Chemotherapy, Istanbul, 19-24 July 1987; abstract p. 15.
 42. **Maiche AG.** Oral ofloxacin for prophylaxis in neutropenia or treatment of infections caused by multiresistant bacteria in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1989; 11:1240.
 43. **Karp JE, Merz WG, Hendrickson C, et al.** Oral norfloxacin for prevention of Gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1987; 106:1-7.
 44. **GIMEMA Infection Program.** Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1991; 115:7-12.
 45. **Courvalin P.** Plasmid-mediated 4-quinolone resistance: a real or ap-

parent absence? *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:681-684.

46. **Del Favero A, Menichetti F.** The new fluorinated quinolones for antimicrobial prophylaxis in neutropenic patients. *Eur J Cancer* 1993; 29 A (suppl).
47. **Patrick CC.** Use of fluorochinolones as prophylactic agents in patients with neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 135-139.
48. **Bow EJ, Mandell LA, Louie TJ, et al.** Quinolone-based antibacterial chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Intern Med* 1996; 125:183-190.
49. **Rubinstein E, Potgieter P, Davey P, et al.** The use of fluoroquinolones in neutropenic patients-analysis of adverse effects. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34:7-19.
50. **Engels EA, Lau J, Barza M.** Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16:1179-1187.
51. **Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al.** Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:795-805.
52. **Langtry HD, Lamb HM.** Levofloxacin. Its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 1998; 56:487-515.
53. **Siegrist HH, Nepa M-C, Jaquet A.** Susceptibility to levofloxacin of clinical isolates of bacteria from intensive care and haematology/oncology patients in Switzerland: a multicenter study. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl C):51-54.
54. **Di Bonaventura G, D'Antonio D, Catamo G, et al.** Attività in vitro di levofloxacin verso isolati clinici da pazienti neutropenici. 29° Congresso Nazionale della Società Italiana di Microbiologia. *Bollettino della SIM* 2001; 3:66.
55. **Kern WV, Klose K, Marre R.** Fluoroquinolone prophylaxis in acute leukemia: clinical and epidemiological impact of a 6-months prophylaxis discontinuation programme. *Infection* 2001; 29 (Suppl 1):35.

pubblicità Aventis

Gli analoghi dell'insulina nel trattamento di bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1

L'obiettivo terapeutico più importante nel diabete mellito tipo 1 (T1DM) è sicuramente rappresentato dal mantenimento di una normoglicemia, al fine di prevenire le complicanze a lungo termine e di evitare gli episodi di ipoglicemia. Si tratta di un obiettivo di fondamentale importanza fin dall'esordio della malattia ed è realizzabile solo se si utilizzano schemi di terapia insulinica intensificati, che riproducano quanto più possibile la secrezione fisiologica pancreatico, associati ad un'adeguata strategia educativa del paziente e della sua famiglia.

Sebbene l'uso delle attuali insuline abbia consentito un notevole miglioramento nel controllo metabolico, si è ancora lontani in molti casi da un controllo ottimale.

La recente introduzione di analoghi dell'insulina a breve ed a lunga durata d'azione sembra essere promettente in termini di miglioramento del controllo metabolico e della qualità di vita.

L'insulina lispro e l'insulina aspart, analoghi dell'insulina a breve durata d'azione, sembrano offrire un miglior profilo farmacocinetico post-prandiale, mentre l'insulina glargina, nuovo analogo a lunga durata d'azione, sembra in grado di assicurare un miglior controllo notturno. La riduzione degli episodi di ipoglicemia risulta inoltre fondamentale nel bambino in cui è più alto il rischio di deficit cognitivi, in caso di ipoglicemie ripetute e/o prolungate. Tuttavia, i vantaggi teorici derivanti dall'utilizzo di questi analoghi sono tuttora difficilmente traducibili in vantaggi clinici pratici. Inoltre, il profilo di sicurezza di questi farmaci andrà attentamente valutato, qualora venissero introdotti nella terapia a lungo termine del diabete mellito in età evolutiva.

Trends Med 2002; 2(2):65-75.

© 2002 Pharma Project Group srl

Key words:

**insulin analogues
diabetes type 1
aspart insulin
glargine insulin**

Francesco Chiarelli, Daniela Trotta, Angelika Mohn
Clinica Pediatrica, Università di Chieti

✉ **Francesco Chiarelli**

*Clinica Pediatrica
Ospedale Policlinico
Via dei Vestini, 5
66013 Chieti, Italy
Tel: +39-0871-358015
Fax: +39-0871-574831
e-mail: chiarelli@unich.it*

L'introduzione delle tecniche di genetica molecolare basate sull'uso del DNA ricombinante ha permesso, negli ultimi anni, la produzione di un ampio spettro di analoghi dell'insulina caratterizzati dalla sostituzione di specifiche sequenze aminoacidiche, con identica capacità di ridurre la glicemia plasmatica, ma con importanti dif-

ferenze in termini di farmacocinetica, affinità di legame al recettore, fenotipo immunologico e stabilità. Con l'aiuto di questa tecnica diversi analoghi dell'insulina sono stati sviluppati, con un migliore profilo farmacologico rispetto alle classiche insuline a breve e lunga durata d'azione¹. L'obiettivo terapeutico più importante nel diabete mellito di

tipo 1 è sicuramente il raggiungimento di una normoglicemia, evitando nel contempo l'ipoglicemia. Il DCCCT^{2,3} ha confermato recentemente l'importanza di un buon controllo glicemico al fine di prevenire le complicanze a lungo termine, ed è ormai universalmente accettato che sia il controllo glicemico prepuberale⁴ che quello postpuberale³ contribuiscono in modo rilevante alla prognosi del diabete mellito nell'età evolutiva. Sebbene l'uso delle attuali insuline, in combinazione con lo schema terapeutico intensificato, abbia notevolmente migliorato il controllo metabolico, si è purtroppo ancora lontani, in molti casi, dal raggiungimento di livelli di emoglobina glicosilata protettivi nei confronti delle principali complicanze del diabete^{2,5}; inoltre, l'ipoglicemia costituisce ancora un problema rilevante, soprattutto nella prima infanzia, indipendentemente dal tipo di schema terapeutico⁶⁻⁹.

Scopo di questo articolo è la descrizione dei vari tipi di analoghi utilizzabili in età pediatrica, nonché la discussione dei possibili vantaggi e svantaggi collegati all'introduzione di questi analoghi nell'ambito degli attuali schemi di trattamento insulinico.

La terapia insulinica nel diabete del bambino

Il raggiungimento di un buon controllo glicemico nel diabete infantile è spesso difficile per motivi legati non solo alla terapia insulinica, ma anche all'età, allo stadio puberale, alle condizioni socio-economiche, nonché al livello cognitivo individuale. Il bambino in età prescolare ha infatti abitudini quotidiane molto differenti rispetto al bambino più grande, per quanto riguarda l'alimentazione ed il ciclo

sonno-veglia e questo rende spesso complicata la gestione quotidiana della glicemia¹⁰. Inoltre, a causa dei rilevanti cambiamenti ormonali e psicologici, il controllo metabolico peggiora spesso durante l'adolescenza¹¹. Per questo motivo è stato consigliato di utilizzare uno schema terapeutico intensificato non solo nell'adulto, ma anche nell'adolescente³.

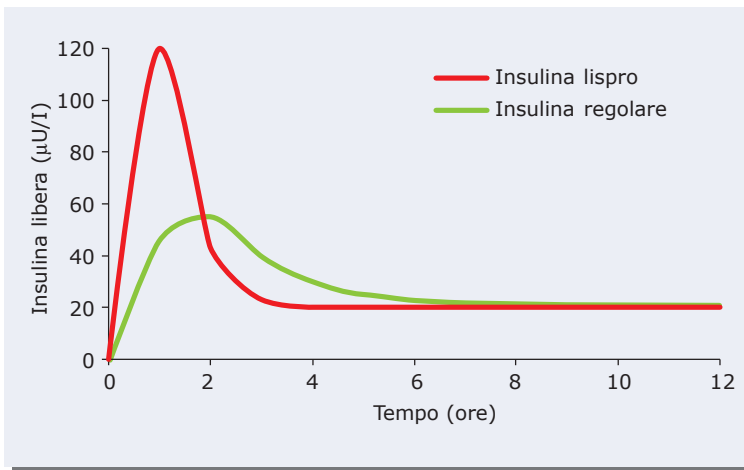
Molti centri europei attualmente iniziano uno schema terapeutico basato su 3-4 iniezioni giornaliere fin dall'esordio della malattia¹². Lo schema terapeutico basato su tre iniezioni giornaliere prevede la somministrazione di una miscela di insulina (rapida e lenta) prima della colazione, seguita da una dose di insulina rapida prima di cena e da una dose di insulina lenta prima del riposo notturno. In questo modo il picco di assorbimento dell'insulina lenta è ritardato fino alle prime ore del mattino, quando la richiesta periferica di insulina aumenta, con conseguente riduzione del rischio di ipoglicemia notturna e migliori livelli glicemici a digiuno e dopo la prima colazione¹³. Inoltre, questo schema terapeutico consente una maggiore flessibilità nelle ore serali con la possibilità di adattare la dose di insulina qualora, ad esempio, si voglia praticare attività sportiva. La terapia insulinica può essere ulteriormente intensificata con una somministrazione di insulina rapida prima di ogni pasto associata ad una dose di insulina lenta solo prima di coricarsi, nel tentativo di riprodurre la secrezione fisiologica di insulina. Questo schema consente una maggiore flessibilità e la possibilità di migliorare il controllo metabolico in quanto permette un continuo adattamento della dose insulinica. Questo schema

terapeutico dovrebbe essere utilizzato nella maggioranza dei bambini e degli adolescenti con diabete.

Nonostante l'utilizzo crescente di questo regime terapeutico, un recente studio multicentrico ha dimostrato che l'obiettivo di una normoglicemia con livelli accettabili di HbA_{1c} viene in realtà raggiunto solo da una piccola percentuale di pazienti: solo il 34% di una popolazione di 2227 pazienti presenta livelli di HbA_{1c} al di sotto dell'8%, valore considerato come associato a minor rischio di complicanze a lungo termine⁵.

Inoltre, è stato dimostrato che in età pediatrica il timore di un'ipoglicemia è spesso maggiore del timore delle complicanze a lungo termine, con conseguente tendenza da parte del paziente o dei genitori a favorire livelli di glicemia tendenzialmente alti¹⁴. Sempre maggiore importanza ha assunto, negli ultimi anni, il problema delle ipoglicemie asintomatiche, non solo per l'adolescente ma anche per il bambino più piccolo. Infatti, nel bambino in età prescolare è stata documentata una prevalenza di ipoglicemie notturne asintomatiche del 40-70%⁶, mentre nell'adolescente sono stati riportati dati di prevalenza fino al 50%^{7,15}. Gli episodi di ipoglicemia asintomatica rappresentano quindi un problema importante in quanto possono compromettere il sistema di contro-regolazione, con conseguente aumentato rischio di ipoglicemie prolungate e severe che, occasionalmente, possono anche provocare coma. Nei bambini piccoli, l'ipoglicemia notturna non altera soltanto il tono dell'umore il giorno successivo, ma uno studio recente suggerisce che alcune capacità cognitive potrebbero essere danneggiate, soprattutto

Figura 1. Confronto tra i profili farmacocinetici dell'insulina regolare e dell'insulina lispro. (Adattata da Howey DC²³).



to nei bambini con crisi convulsive¹⁸. Da qui emerge l'importanza di evitare al massimo gli episodi ipoglicemici nei bambini e negli adolescenti con diabete.

Scopo della terapia insulinica in età pediatrica è non solo quello di raggiungere un buon controllo metabolico per evitare complicanze a lungo termine, ma anche quello di garantire al bambino un'adeguata crescita staturponderale. Nei primi anni successivi all'introduzione della terapia insulinica infatti, bassa statura e ritardo nello sviluppo puberale costituivano un problema importante negli adolescenti con T1DM^{19,20}; al contrario, gli attuali schemi di terapia insulinica, associati ad un adeguato apporto calorico, consentono nella maggior parte dei bambini un accrescimento regolare ed uno sviluppo puberale adeguato²¹. Ciononostante, negli ultimi anni l'obesità è diventato un problema sempre più frequente, soprattutto fra le ragazze con diabete. Il rapido aumento del peso che si verifica nei pazienti trattati con schema insulinico intensificato è stato attribuito ad un miglior utilizzo

delle calorie, attraverso una diminuzione della glicosuria e potrebbe essere messo in associazione con un iperinsulinismo permanente²².

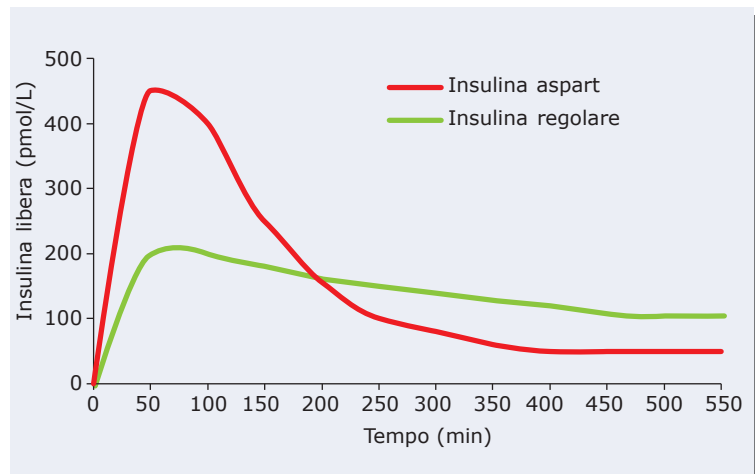
Farmacocinetica degli analoghi dell'insulina

Insulina "short acting"

Il primo fra gli analoghi dell'insulina resi disponibili per uso clinico è stata la cosiddetta insulina "lispro" a breve durata d'azione. L'insulina ad azione

rapida viene comunemente utilizzata per controllare le iperglicemie postprandiali ed è generalmente costituita da una miscela di esameri e di monomeri (insulina regolare). La componente monomerica è in realtà l'unica che viene assorbita dopo iniezione sottocutanea e, di conseguenza, la farmacocinetica delle insuline regolari prevede che il livello di insulinemia cominci ad aumentare solo dopo 15-20 minuti, con un picco dopo 2-3 ore, prima di cominciare a scendere dopo 6-8 ore (figura 1). L'insulina lispro si differenzia dalle normali insuline rapide nella sequenza aminoacidica della catena beta; in particolare, gli aminoacidi lisina e prolina in posizione 28 e 29 sono invertiti, con conseguente minor tendenza a formare esameri a concentrazioni fisiologiche. L'insulina lispro, viene pertanto assorbita più rapidamente e la sua azione comincia entro 10 minuti dall'iniezione con un picco dopo 2 ore; i livelli di insulinemia tornano a valori basali entro 4 ore. Inoltre, il picco di insulinemia libera è significativamente più alto con l'insulina lispro rispetto alla insulina rapida^{23,24}. Que-

Figura 2. Confronto tra i profili farmacocinetici dell'insulina regolare e dell'insulina aspart. (Adattata da Mudalier SR²⁶).



L'utilizzo di insulina lispro ed aspart consente un miglior controllo dei livelli di glicemia postprandiale nell'adulto ed in età pediatrica.

sto particolare profilo farmacocinetico implica che l'insulina lispro deve essere iniettata subito prima del pasto, mentre l'insulina rapida dovrebbe essere iniettata 15-30 minuti prima del pasto, affinché il picco coincida con l'assorbimento dei carboidrati²⁵. Un altro analogo dell'insulina rapida è la cosiddetta B28 aspart, in cui l'aminoacido prolina in posizione 28 nella catena beta è stato sostituito con acido aspartico. Questa modifica determina nuovamente una minore formazione di esameri e quindi un più rapido assorbimento dopo iniezione sottocutanea. Studi di farmacocinetica in volontari sani hanno dimostrato che i livelli di insulina libera aumentano significativamente dopo soli 30 minuti, raggiungono la concentrazione massima dopo 60 minuti per poi tornare ai livelli basali entro 4 ore (figura 2)²⁶. La farmacocinetica e la farmacodinamica dell'insulina lispro

e dell'insulina aspart sono quasi sovrapponibili, nonostante le importanti differenze nella struttura primaria della molecola.

La somministrazione di insulina per via inalatoria costituisce un'interessante alternativa alla somministrazione per via sottocutanea, ma per assicurare un adeguato apporto intrabronchiale l'insulina deve essere nebulizzata in particelle di dimensioni adeguate e appositi apparecchi per aerosol sono stati studiati per nebulizzare microcristalli di insulina al di sotto dei 7 μm di diametro.

Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che l'insulina somministrata per via inalatoria comincia ad agire entro 30 minuti, raggiunge un picco dopo 2 ore per poi tornare ai livelli basali entro 4 ore, con una cinetica del tutto sovrapponibile a quella dei due analoghi precedentemente descritti²⁷. Recenti trials farmacologici, effettuati nell'adulto, hanno dimostrato che l'insulina prima del pranzo può essere somministrata per via inalatoria in maniera efficace e sicura²⁸.

Le strette analogie strutturali tra l'insulina lispro e l'IGF-1 hanno causato molti dubbi sulla sua reale efficacia e sicurezza, soprattutto nell'uso prolungato. È stato infatti dimostrato che la

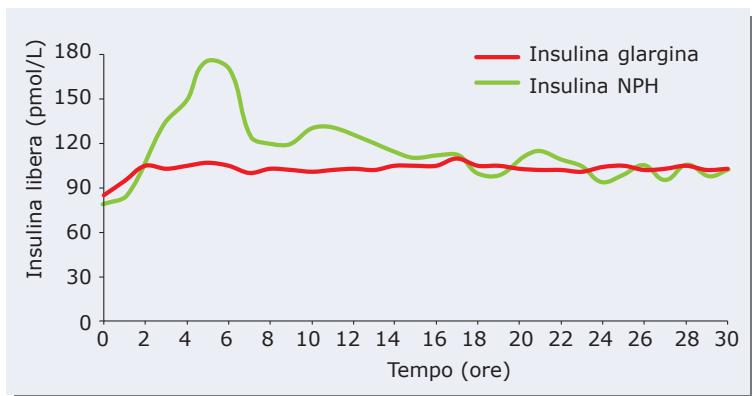
lispro presenta una maggiore affinità di legame per il recettore dell'IGF-1 rispetto all'insulina umana²⁹, ed è ben noto che alti livelli di IGF-1 sono implicati nella progressione della retinopatia diabetica³⁰; tuttavia, nonostante questi potenziali effetti collaterali a lungo termine, al momento non sono disponibili dati sufficienti, in quanto i pazienti con complicanze microvascolari sono stati esclusi dai trials clinici. Non sono stati invece riportati effetti collaterali a breve termine, soprattutto in termini di reazioni allergiche legati all'uso di insulina lispro.

Insulina "a lunga durata d'azione" o insulina "lenta"

La cosiddetta insulina "lenta" viene usata per assicurare ai pazienti livelli basali di insulina durante le ore diurne e notturne e quella più comunemente usata è l'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), ottenuta mediante aggiunta di proteine basiche all'insulina naturale, con conseguente spostamento del punto isoelettrico e ritardato assorbimento.

Dopo iniezione sottocutanea di insulina lenta, i livelli di insulinemia cominciano a modificarsi dopo circa 90', con un picco di assorbimento dopo 4-6 ore e con una durata complessiva di azione di circa 16-20 ore (figura 3)²⁵. A lunga durata d'azione sono anche l'insulina "lenta" e "ultralenta", nelle quali alte dosi di zinco sono state aggiunte alla molecola al fine di favorirne la cristallizzazione e ritardarne l'assorbimento. L'insulina lenta presenta, infatti, un picco di azione di 15-24 ore dopo iniezione sottocutanea, mentre l'insulina ultralenta comincia ad essere assorbita dopo 4-6 ore con un picco di assorbimento dopo 8-30

Figura 3. Confronto tra i profili farmacocinetici dell'insulina NPH e dell'insulina glargina. (Adattata da Heinemann L³³).



ore, per poi scomparire entro 30 ore³¹. La lunga durata d'azione di entrambe potrebbe favorire fenomeni di sovrapposizione tra due somministrazioni, e questo le rende meno utilizzabili nella gestione del diabete in età pediatrica³².

Altri analoghi a lunga durata d'azione con diversi profili farmacocinetici sono attualmente oggetto di trials clinici, ma l'unico approvato per uso clinico è la cosiddetta insulina "glargina" in cui 2 molecole di arginina sono state aggiunte alla catena beta e una molecola di asparagina in posizione 21 della catena alfa è stata sostituita da una glicina, con conseguente spostamento del punto isoelettrico verso un pH neutro. Dato che le proteine in genere sono meno solubili al loro punto isoelettrico, l'iniezione di insulina glargina nel grasso sottocutaneo è seguita da un assorbimento più lento, senza picco, determinando un livello costante di insulinemia durante l'arco delle 24 ore. Questo profilo d'azione è stato dimostrato in recenti studi di farmacocinetica che hanno indicato la possibilità di un'unica somministrazione giornaliera (figura 3)³³.

Il potenziale mitogeno della glargina è stato oggetto di dibattito a causa delle recenti osservazioni di una aumentata capacità di indurre proliferazione cellulare nelle cellule tumorali rispetto all'insulina naturale. In queste linee cellulari i recettori per IGF-1 sono altamente presenti ed è stato osservata una stretta relazione tra l'affinità per il recettore per IGF-1 e mitogenicità. Comunque, l'effetto carcinogeno dell'insulina Asp10 in linee cellulari normali è stato attribuito ad una ridotta dissociazione dal recettore insulinico. In realtà, l'insulina glargina

presenta una costante di dissociazione dal recettore sovrapponibile a quella dell'insulina normale e non è stata dimostrata un'aumentata mitogenicità nelle cellule normali. Al contrario, è stata dimostrata un'aumentata affinità della glargina per il recettore dell'IGF-1³⁴ ed ulteriori ricerche saranno necessarie al fine di chiarire la possibilità di progressione della angiopatia diabetica.

I più comuni effetti collaterali a breve termine sono dati da reazioni locali nel sito dell'iniezione, che comunque non richiedono la sospensione della terapia^{35,36}.

Potenziale utilizzo degli analoghi dell'insulina

Analoghi a breve durata d'azione

E' auspicabile nel prossimo futuro un maggior utilizzo degli analoghi dell'insulina in età pediatrica e questo sicuramente rappresenterà un importante progresso nel trattamento del diabete.

Attualmente, pochi dati sono disponibili sull'uso dell'insulina lispro nei bambini e negli adolescenti³⁷⁻⁴⁴ (tabella 1) e solo uno studio è stato condotto con insulina aspart⁴⁵.

Il principale svantaggio attribuito alle comuni insuline rapide è quello di produrre un picco di insulina relativamente basso ed associato ad una lunga durata d'azione²⁵. Questo profilo farmacodinamico determina una iperglicemia postprandiale e contribuisce al rischio di ipoglicemie tra un pasto e l'altro e durante le ore notturne. Al contrario, l'uso di insulina lispro e aspart consente un miglior controllo dei livelli di glicemia po-

stprandiale sia nell'adulto^{24,46} che in età pediatrica^{39,45}. Nonostante questo miglior controllo glicemico postprandiale, le glicemie a digiuno non sono migliori rispetto alle insuline regolari ed i livelli glicemici subito prima del pasto successivo risultano essere significativamente più alti, con conseguenti scarse modifiche dell'HbA_{1c} nella terapia a lungo termine^{24,37}; risultati sovrapponibili si ottengono con l'insulina aspart⁴⁶. Responsabile di questo fenomeno sembra essere un ridotto livello basale di insulina fra le somministrazioni di analoghi a breve durata d'azione. Per ovviare a questo fenomeno è stato suggerito di aggiungere piccole dosi di insulina NPH ad ogni dose di insulina lispro⁴⁷. Questo comporterebbe uno schema terapeutico complicato che difficilmente potrebbe trovare applicazione nella gestione del diabete nell'età evolutiva.

Nel bambino piccolo l'assunzione di cibo e l'attività fisica sono spesso imprevedibili con conseguenti difficoltà nel definire la giusta dose di insulina rapida da somministrare subito dopo il pasto, in quanto le modificazioni glicemiche che ne derivano sono del tutto sovrapponibili a quelle indotte da una somministrazione di insulina

L'uso di analoghi dell'insulina a breve durata d'azione determina un netto miglioramento della qualità di vita dei pazienti con diabete.

Tabella 1. Studi comparativi dell'insulina lispro e dell'insulina rapida nella popolazione pediatrica con diabete mellito tipo 1.

Autore/anno	Campione	Tipo di studio	Risultati principali
Garg 1995	39 giovani adulti trattati con schema insulinico intensificato	Studio randomizzato della durata di un anno	Riduzione dell'ipoglicemia nel gruppo trattato con insulina lispro Nessuna differenza nell'HbA _{1c} Nessuna differenza nei livelli di glicemia a digiuno
Pfützner 1996	46 adolescenti trattati con schema insulinico intensificato	Studio randomizzato "crossover" della durata di 8 mesi	Ridotta escursione glicemica postprandiale nel gruppo trattato con insulina lispro Nessuna differenza nell'HbA _{1c} Nessuna differenza nell'incidenza di ipoglicemia
Rami 1997	12 adolescenti trattati con schema insulinico intensificato	Studio randomizzato	Ridotta escursione glicemica postprandiale nel gruppo trattato con insulina lispro
Holcombe 1997	481 adolescenti trattati con somministrazioni di insulina NPH fino a 3 volte/die	Studio randomizzato della durata di 8 mesi	Ridotta escursione glicemica postprandiale nel gruppo trattato con insulina lispro Ridotta incidenza di ipoglicemia nel gruppo trattato con insulina lispro
Rutledge 1997	5 bambini in età prescolare	Studio randomizzato "crossover" comparativo tra l'insulina regolare preprandiale con l'insulina lispro postprandiale	Ridotta escursione glicemica postprandiale nel gruppo trattato con insulina lispro
Travaglini 1998	75 bambini in età scolare	Studio prospettico con valutazione della gestione della chetonuria da parte dei pazienti ambulatoriali	Nessuna differenza nel fabbisogno insulinico Nessuna differenza in termini di durata della chetonuria Nessuna differenza in termini di ospedalizzazione
Mohn 1999	14 adolescenti trattati con schema insulinico intensificato	Studio randomizzato crossover doppio cieco con valutazione del controllo glicemico notturno e dei livelli di insulinemia	Ridotta escursione glicemica postprandiale nel gruppo trattato con insulina lispro con più alti livelli di insulina libera Glicemie notturne più elevate con ridotta insulinemia nel gruppo trattato con insulina lispro Ipoglicemia postprandiale precoce, ma ridotta incidenza di ipoglicemia notturna nel gruppo trattato con insulina lispro

continua

Tabella 1. Continua.

Autore/anno	Campione	Tipo di studio	Risultati principali
Grey 1999	35 adolescenti trattati con schema insulinico intensificato con scarso controllo metabolico	Studio prospettico controllato con valutazione comparativa della qualità di vita	Migliore qualità di vita nel gruppo trattato con insulina lispro

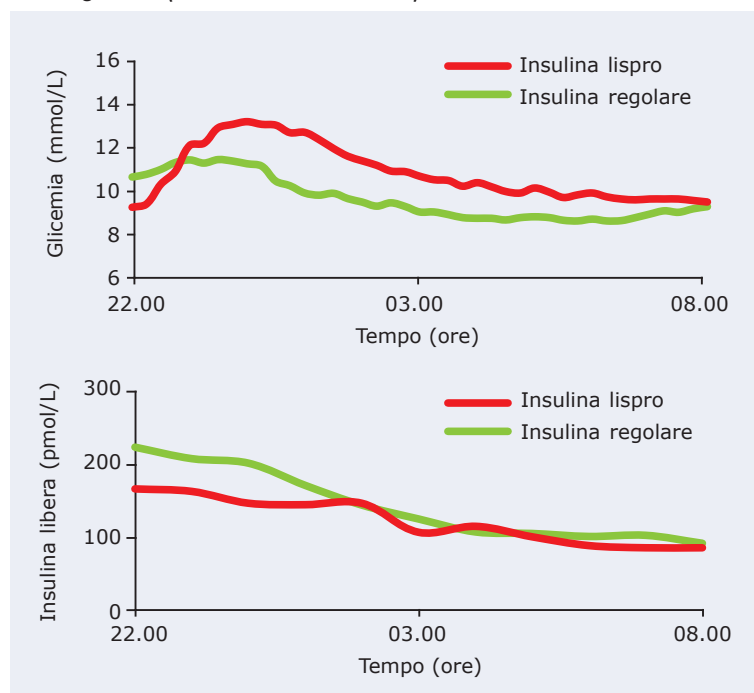
rapida prima del pasto, con il vantaggio però di poter modificare la dose di insulina a seconda del tipo di pasto consumato⁴¹. Inoltre, l'iniezione di insulina lispro subito prima del pasto è in genere ben accolta da bambini ed adolescenti che spesso non aspettano volentieri il tempo necessario al corretto assorbimento delle normali insuline rapide. Un recente studio prospettico ha dimostrato che l'uso di analoghi dell'insulina a breve durata d'azione determina un netto miglioramento nella qualità di vita dei pazienti con diabete⁴⁴.

L'insulina lispro è risultata efficace nel ridurre gli episodi di ipoglicemia, in particolare quelli notturni⁴⁰ e questo la renderebbe particolarmente utile nel diabete del bambino e dell'adolescente. La riduzione dell'ipoglicemia notturna sembra legata ai ridotti livelli di insulina libera nella prima parte della notte, quando confrontata con insulina rapida^{43,48}; ciò dimostra che l'insulina rapida contribuisce alla sovrainsulinizzazione notturna che finora è stata attribuita soprattutto alle insuline lente. D'altro canto, livelli insulinemici più bassi spongono il pazien-

te a livelli di glicemia troppo alti durante le restanti ore notturne, soprattutto nel caso in cui venga somministrato uno spuntino in tarda serata (figura 4). Inoltre l'insulina lispro determina spesso episodi ipoglicemici nelle prime ore dopo il pasto. Ambedue i fenomeni, escursione glicemica esagerata ed ipoglicemia postprandiale precoce, sono legati al particolare profilo farmacocinetico della lispro, e necessitano di un adeguato aggiustamento della dose insulinica.

L'infusione sottocutanea continua di insulina tramite un microinfusore è stata proposta quale terapia alternativa al fine di assicurare livelli costanti di insulina nell'arco delle 24 ore, associato a boli di insulina impostati subito prima del pasto. Anche in questo caso l'insulina lispro si è dimostrata più efficace rispetto alle normali insuline rapide in termini di escursione glicemica postprandiale, livelli glicemici a digiuno e frequenza degli episodi ipoglicemici⁴⁹. Un possibile svantaggio è invece dato dalla più rapida insorgenza di chetoacidosi in caso di mancato funzionamento della pompa⁵⁰. Uno schema di terapia insulinica basato sull'uso del microinfusore richiede comunque l'attiva collaborazione da parte del paziente, nonché uno stretto contatto con il Servizio di Diabetologia Pediatrica.

Figura 4. Profilo metabolico notturno dell'insulina lispro e dell'insulina regolare. (Adattata da Mohn A⁴³).



Rispetto all'insulina NPH, la glargina è più efficace nel ridurre i livelli di glicemia a digiuno e gli episodi di ipoglicemia notturna.

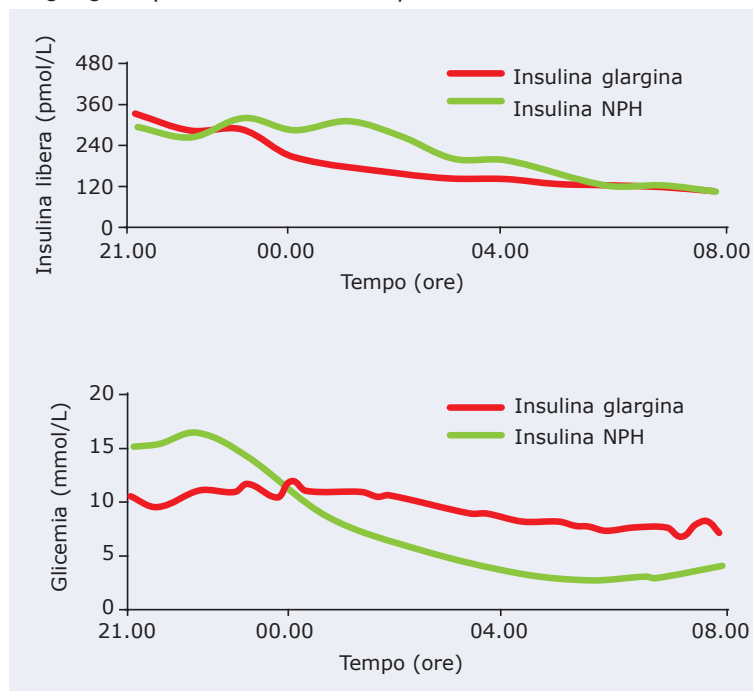
Analoghi a lunga durata d'azione

Il ripristino di normali livelli di insulina basale è particolarmente difficile durante le ore notturne, essendo la richiesta periferica di insulina estremamente variabile. In particolare, in condizioni fisiologiche nelle prime ore della notte si verifica una minore richiesta di insulina, che va invece progressivamente aumentando nelle ore successive. Questa cinetica è nettamente in contrasto con quella delle comuni insuline "lente" che presentano un picco di assorbimento relativamente precoce, quando fisiologicamente sarebbe necessaria

una minore dose di insulina, per poi diminuire nelle ore successive con conseguente iperglicemia nell'ultima fase della notte e nelle prime ore del mattino¹³. Le caratteristiche ideali di un'insulina "lenta" dovrebbero, invece, prevedere un assorbimento molto graduale, senza una fase di picco, e con una durata d'azione estesa alle 24 ore. Questo profilo farmacocinetico sembra trovare una giusta corrispondenza in quello dell'insulina glargina che, in un recente studio comparativo, si è dimostrata superiore all'insulina NPH nell'abbassare i livelli di glicemia a digiuno³³ e nel ridurre le ipoglicemie notturne. La lunga durata d'azione di questo analogo sembra consentire un miglior controllo glicemico durante la notte con conseguente riduzione del rischio di ipoglicemia. Un recente trial clinico ha dimostrato che la glargina è effettivamente più efficace rispetto all'insu-

lina NPH nel ridurre i livelli di glicemia a digiuno³⁵ e dati recenti evidenziano anche una netta riduzione degli episodi di ipoglicemia notturna negli adulti⁵¹. Profili metabolici notturni, effettuati sia nell'adulto⁵² che nel bambino⁵³, hanno dimostrato che l'utilizzo dell'insulina glargina determina livelli di insulinemia costanti durante la notte, mentre con l'insulina NPH i livelli di insulina libera continuano ad aumentare fino alle prime ore del mattino. Queste differenze nel profilo farmacocinetico si traducono in un miglior controllo glicemico durante le ore notturne (figura 5)⁵³. Inoltre, un controllo glicemico più stabile potrebbe riflettersi in un miglioramento del controllo metabolico determinando un abbassamento del HbA1c⁵¹. Il traguardo successivo, al fine di ottimizzare il controllo metabolico, potrebbe essere quello di combinare le azioni dell'insulina lispro e dell'insulina glargina nel tentativo di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia e, contemporaneamente, consentire al paziente una maggiore flessibilità per quanto riguarda l'assunzione e la distribuzione giornaliera dei pasti e degli spuntini. Questo particolare regime di terapia insulinica è stato recentemente testato in uno studio in cui l'insulina lispro e la glargina sono state confrontate per 16 settimane con l'insulina NPH: i pazienti trattati con gli analoghi hanno mostrato livelli significativamente più bassi di glicemia a digiuno, associati ad una minore variabilità nell'escursione giornaliera degli stessi, senza riportare importanti modificazioni in termini di emoglobina glicosilata³⁶. Inoltre, i due analoghi dell'insulina hanno determinato nel suddetto studio un minor incremento pondera-

Figura 5. Profilo metabolico notturno dell'insulina NPH e dell'insulina glargina. (Adattata da Mohn A⁵³).



le rispetto alle insuline “tradizionali” e questo è stato attribuito dagli Autori ad una farmacocinetica più fisiologica.

Conclusioni

La terapia insulinica rappresenta solo uno dei molti aspetti che caratterizzano il trattamento dei bambini e degli adolescenti con diabete mellito di tipo 1. Un adeguato schema terapeutico, infatti, va integrato in una più ampia strategia che preveda anche la dieta e l'esercizio fisico, nonché l'educazione del paziente e della sua famiglia. In particolare, l'educazione riveste un ruolo fondamentale nella gestione del diabete nell'età pediatrica e deve essere indivi-

dualizzata, cercando di creare intorno al paziente un modello di gestione basato soprattutto sulla partecipazione della famiglia.

La terapia insulinica nell'età infantile ed adolescenziale presenta ancora oggi molte difficoltà, soprattutto per quanto riguarda la prevenzione degli episodi ipoglicemici che, se frequenti, costituiscono un grave pericolo per lo sviluppo cognitivo del bambino. L'uso di analoghi dell'insulina, da soli o in combinazione, sembra offrire maggiori vantaggi, rispetto alle insuline “tradizionali”, anche se in proposito non esistono ancora dati certi. Inoltre, la ricerca clinica effettuata sull'insulina lispro ha dimostrato quan-

to sia difficile tradurre vantaggi teorici in benefici clinici rilevanti. Questo potrebbe succedere anche con altri analoghi, ed è ovvio che differenti adattamenti sono necessari anche in considerazione delle diverse condizioni sociali ed economiche dei singoli pazienti. Pertanto, solo ulteriori studi condotti in questa particolare fascia di età permetteranno agli operatori sanitari di comprendere pienamente i vantaggi potenziali degli analoghi dell'insulina, la cui introduzione nella gestione a lungo termine del diabete nell'età evolutiva dovrà necessariamente prevedere anche la approfondita conoscenza del profilo di sicurezza di questi innovativi farmaci⁵⁴. **TiM**

Insulin analogues for the treatment of children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus

Summary

To prevent the long-term complications of diabetes, the main therapeutic challenge in the treatment of Type 1 diabetes is the maintenance of normal or near-normal glycaemia. Since this goal is relevant from the onset of the disease, patients need to be adequately educated. In spite of improvements in the use of available insulins within a multiple injection regimen, the metabolic control remains still far from optimal. In this regard, insulin analogues with short- and long-acting pharmacokinetic profile may improve the overall metabolic control, quality of care and quality of life. The short-acting insulin analogues, insulin lispro and aspart, seem to provide a better post-prandial profile. On the other hand, the new long-acting insulin analogue glargine might provide a better overnight control of glycaemia. Theoretically, the combination of an acute prandial insulin peak with a flat interprandial and overnight plasma profile would more closely mimic the 24-hr insulin profile of non-diabetic individuals. The reduction of episodes of hypoglycaemia is especially important in children, who are known to be at higher risk for cognitive impairment. However, recent clinical data on the short-acting analogues demonstrate that these theoretical benefits do not readily translate into clinically relevant advantage. Further investigations on larger population samples are needed to further improve our understanding on the theoretical advantages of insulin analogues in the long-term therapy of the paediatric population.

Chiarelli F, Trotta D, Mohn A. Insulin analogues for the treatment of children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Trends Med* 2002; 2(2):65-75.

Bibliografia

- Barnett AH, Owens DR.** Insulin analogues. *Lancet* 1997; 349:47-51.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:978-986.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication Trial. *J Pediatr* 1994; 125:177-188.
- Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, et al.** Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989; 12:686-693.
- Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, et al,** for the Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescents in 18 countries. *Diabetic Med* 1998; 15:752-759.
- Matyka K, Crawford C, Wiggs L, et al.** High prevalence of nocturnal hypoglycaemia in children with insulin dependent diabetes mellitus: analysis of sleep physiology. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 1997; 10:7-8.
- Porter PA, Byrne G, Stick S, et al.** Nocturnal hypoglycaemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1996; 75:120-123.
- Nordfeldt S, Ludvigsson J.** Severe hypoglycaemia in children with IDDM: a prospective population study 1992-1994. *Diabetes Care* 1997; 20:497-502.
- Egger M, Gschwend S, Smith GD, et al.** Increasing incidence of hypoglycaemic coma in children with IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14:1001-1005.
- Greene S.** Diabetes in the pre-school child. *Diab Nutr Metab* 1999; 12:96-101.
- Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al.** Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycaemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315:215-219.
- Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Skyler JS.** Intensive insulin therapy for treatment of type I diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13:1265-1283.
- Edge J, Matthews DR, Dunger DB.** Failure of current insulin regimens to meet the overnight requirements of adolescents with insulin dependent diabetes. *Diabetes Res* 1990; 15:109-112.
- Thompson CJ, Cummings JFR, Chalmers J, et al.** How have patients reacted to the implications of the DCCT. *Diabetes Care* 1996; 19:876-879.
- Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, et al.** Nocturnal hypoglycaemia in patients receiving treatment with insulin. *Br Med J* 1985; 291:376-379.
- Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, et al.** Induction of hypoglycaemia unawareness at asymptomatic nocturnal hypoglycaemia. *Diabetes* 1993; 42:1233-1237.
- Matyka K, Wigg L, Pramming S, et al.** Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child* 1999; 81:138-142.
- Rovet JF, Ehrlich RM.** The effect of hypoglycaemic seizure on cognitive function in children with diabetes: a 7 year prospective study. *J Pediatr* 1999; 134:503-506.
- Mandell F, Berenberg W.** The Mauriac syndrome. *Am J Dis Child* 1974; 127:900-902.
- Clarson C, Daneman D, Ehrlich RM.** The relationship of metabolic control to growth and pubertal development in children with insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res* 1985; 2:237-241.
- Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, et al.** Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1994; 11:182-187.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complication trial. *Diabetes Care* 1998; 11: 567-573.
- Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, et al.** [Lys(B28), Pro(29)] human insulin. A rapid absorbed insulin analogue of human insulin. *Diabetes* 1994; 43:396-402.
- Torlone E, Pampanelli S, Lalli C, et al.** Effects of the short-acting insulin analog [Lys(B28), Pro(B29)] on postprandial blood glucose control in IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19:945-952.
- Woodworth JR, Howey DC, Bowsher RR.** Establishment of time action profiles for regular and NPH insulin using pharmacodynamic modelling. *Diabetes Care* 1994; 17:64-69.
- Mudalier SR, Lindberg FA, Joyce M, et al.** Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy non diabetic subjects. *Diabetes Care* 1999; 22:1501-1506.
- Heinemann L, Traut T, Heise T.** Time-action profile of inhaled insulin. *Diabet Med* 1996; 14:63-72.
- Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, et al.** Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357:331-335.
- Sliker LJ, Brooke GS, DiMarchi R, et al.** Modifications in the B10 and B26-30 regions of the B chain of human insulin alter affinity for the human IGF-1 receptor more than for the insulin receptor. *Diabetologia* 1997; 40:S54-S61.
- Chantelau E.** Evidence that up-regulation of serum IGF-1 concentration can trigger acceleration in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:725-730.
- Hildebrandt P, Berger A, Volund AA, et al.** The subcutaneous absorption of human and bovine ultralente insulin formulations. *Diabet Med* 1985; 2:355-359.
- Gibb DM, Foot ABM, May B, et al.** Human isophane or lente insulin? A double blind crossover trial in children with insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child* 1990; 65:1334-1337.

33. **Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, et al.** Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE 901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23:6440-6449.
34. **Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A.** Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49:999-1005.
35. **Rosenstock J, Park G, Zimmermann J,** for the U.S. insulin glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimen. *Diabetes Care* 2000; 23:1137-1142.
36. **Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, et al.** A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1666-1667.
37. **Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, et al.** Premeal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1995; 13:47-52.
38. **Pfützner A, Gudat U, Trautman ME, et al.** Use of insulin lispro in pediatric patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39 (Suppl. 1):A222.
39. **Rami B, Schober E.** Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes. *Eur J Pediatr* 1997; 156:838-840.
40. **Holcombe J, Zalani S, Arora V, et al.** Comparative study of insulin lispro and regular insulin in 481 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl. 1):329A.
41. **Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, et al.** Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997; 100:968-972.
42. **Travaglini MT, Garg SK, Chase HP.** Use of insulin lispro in the outpatient management of ketonuria. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:672-675.
43. **Mohn A, Matyka K, Harris D, et al.** Lispro or regular insulin for multiple injection therapy in adolescents; differences in the insulin and glucose levels overnight. *Diabetes Care* 1999; 22:27-32.
44. **Grey M, Boland EA, Tamborlane WV.** Use of lispro insulin and quality of life in adolescents on intensive therapy. *Diabetes Educ* 1999; 25:934-941.
45. **Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, et al.** Rapid appearance and onset of action if insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2000; 159:483-488.
46. **Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, et al.** Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analogue, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:583-588.
47. **Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C, et al.** Use of the short-acting insulin analogue Lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabet Med* 1998; 15:292-600.
48. **Roy B, Chou MCY, Filed JB.** Time-action characteristics of regular and NPH insulin in insulin-treated diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:475-480.
49. **Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, et al.** Insulin lispro in CSII: results of a double-blind cross-over trial study. *Diabetes* 1997; 46:440-443.
50. **Pein M, Hinselmann C, Pfützner A, et al.** Catheter disconnection in type 1 diabetic patients treated with CSII: comparison of insulin lispro and human regular insulin. *Diabetologia* 1996; 39:A223.
51. **Pieber T, Eugene-Jolchine I, Derobert E,** for the European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. Efficacy and safety of HOE 901 patients with type I diabetes: a four week randomised, NPH insulin-controlled trial. *Diabetes Care* 2000; 23:157-162.
52. **Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al.** Less hypoglycaemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:639-643.
53. **Mohn A, Strang S, Wernicke-Panten K, et al.** Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes using the long-acting insulin HOE 901 as part of a three injection regimen. *Diabetes Care* 2000; 23:557-559.
54. **Bolli GE, Owens DR.** Insulin glargine. *Lancet* 2000; 356:444-445.

pubblicità Sigma (Sivastin)

Il rischio coronarico nel paziente diabetico

Negli ultimi anni si sono resi disponibili i risultati di numerosi studi espressamente disegnati per valutare il rischio coronarico nei pazienti con diabete di tipo 2 (DM-2). Questi risultati hanno contribuito alla terza revisione delle Linee Guida del National Cholesterol Education Program degli Stati Uniti (NCEP), presentate nel Maggio 2001, nelle quali per la prima volta è stato introdotto il concetto di equivalenza del rischio in diverse condizioni cliniche. Sulla base di questo concetto, i pazienti con DM-2, vasculopatia periferica e cerebrovasculopatia devono essere assimilati a quelli con pregresso infarto del miocardio e trattati con gli stessi obiettivi previsti in prevenzione secondaria. *Trends Med 2002; 2(2):77-84.*

© 2002 Pharma Project Group srl

Key words:
diabetic dyslipidemia
risk factors
intervention trial

Negli ultimi anni i pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM-2) sono stati oggetto di numerosi studi sia epidemiologici che di intervento, con l'obiettivo di "pesare" il reale impatto di questa condizione sul rischio cardiovascolare e ridurlo (se possibile) gli effetti. È noto che il DM-2 costituisce un fattore di rischio cardiovascolare molto potente e, insieme al fumo, all'ipertensione e ad elevati valori di colesterolo-LDL (LDL-C), contribuisce ad aumentare significativamente il rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari. Queste osservazioni hanno permesso di includere il diabete fra i principali fattori di rischio in tutti i modelli di calcolo del rischio coronarico, siano essi costruiti sui dati dello studio Framingham o su quelli del PROCAM. Sulla base di tali considerazioni, le principali Istituzioni internazionali, a cominciare dall'American Diabetes

Association (ADA), hanno ripetutamente richiamato l'attenzione sulla necessità di interventi aggressivi nel paziente con DM-2¹⁻³. Sulla scorta di rilevamenti epidemiologici recenti e di alcune subanalisi condotte su studi clinici che avevano incluso pazienti diabetici, nel Maggio del 2001⁴ l'Adult Treatment Panel (ATP) del National Cholesterol Education Program (NCEP) degli USA ha rilasciato un'ulteriore revisione delle precedenti Linee Guida (ATPIII-NCEP), risalenti al 1993⁵. In questo documento viene per la prima volta formalizzato il concetto di "equivalenza del rischio". Per equivalenza del rischio si assume che alcune patologie aterosclerotiche abbiano, ai fini degli eventi cardio- e cerebrovascolari, lo stesso "peso" esercitato da una pregressa coronaropatia. In particolare, anche la presenza di diabete viene assimilata ad una precedente coronaropatia; si as-

 **Enzo Manzato**
Clinica Medica I
Policlinico Universitario
Via Giustiniani, 2
35128 Padova

sume cioè che un paziente diabetico abbia la stessa probabilità di sviluppare un infarto di un paziente non diabetico sopravvissuto a precedente infarto. Tuttavia, a quasi un anno di distanza dalla pubblicazione di questo documento, il concetto di equivalenza del rischio sembra essere stato poco utilizzato nelle decisioni terapeutiche e soprattutto non sembra esservi stata una significativa ricaduta in medicina generale, cui spetta il compito di monitorare l'adesione del paziente ai programmi di prevenzione pianificati dal diabetologo. In questa rassegna saranno affrontati due punti importanti:

- i dati clinici a supporto del concetto di "equivalenza del rischio"
- come cambia la gestione del paziente diabetico alla luce di tali dati.

Equivalenza del rischio (diabete = IMA)

Il diabete è stato riconosciuto come fattore di rischio cardiovascolare sin dalla prima edizione delle Linee Guida americane (ATP-I) del 1988⁶, sia dai due analoghi documenti emanati in Europa dalla Joint Task Force On Coronary Prevention, nel 1994⁷ (JTF-I) e successivamente nell'ultima revisione del 1998 (JTF-II)⁸. Tuttavia, in nessuno

di questi documenti, sia il diabete che altre patologie vascolari su base aterosclerotica, erano state chiaramente identificate ed assimilate per valore di rischio ad un precedente infarto. Nella revisione del documento ATP III si assume invece che diabete, arteriopatie periferiche sintomatiche (*claudicatio*), aneurisma dell'aorta addominale e aterosclerosi sintomatica dei tronchi carotidei, conferiscano di per sé un rischio di infarto analogo a quello presente in un soggetto con pregresso infarto del miocardio (>20% a 10 anni). Ne consegue che in questi pazienti occorre instaurare un trattamento più aggressivo, con valori desiderabili di LDL-C analoghi a quelli già previsti in prevenzione secondaria (LDL-C <100 mg/dL).

Un altro aspetto finora poco enfatizzato di questo documento è l'importanza che viene data alla presenza contemporanea di ipertensione, insulinoresistenza, ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL-C, cioè della sindrome plurimetabolica (sindrome X) ai fini del rischio vascolare (tabella 1). Poiché l'equivalenza del rischio amplia il pool di pazienti da sottoporre a trattamento aggressivo e ne impone il trattamento già a partire da valori di LDL-C ≥100 mg/dL, si pongono al diabetologo due importanti quesiti: 1) il concetto di equi-

Uno degli aspetti più importanti associati all'equivalenza del rischio è che il paziente diabetico in apparenti buone condizioni generali, dovrebbe essere trattato con target per LDL-C <100 mg/dL.

valenza del rischio è suffragato da prove certe? 2) nel diabetico il trattamento aggressivo (LDL-C <100 mg/dL) è realmente giustificato rispetto ad uno meno aggressivo (LDL ≤130 mg/dL)?

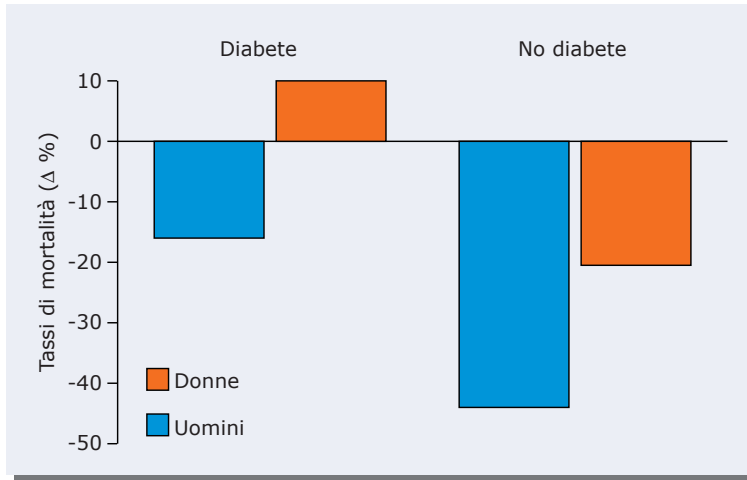
Il concetto di equivalenza del rischio fra diabete ed infarto potrebbe sembrare eccessivo poiché nella letteratura cardiologica recente i pazienti sopravvissuti ad un IMA hanno un rischio di reinfarto e di morte molto più elevato rispetto alla controparte mai infartuata (rischio relativo=1,5-2,5)⁹⁻¹¹. Questo rischio può essere assimilato a quello associato alla condizione diabetica?

Queste domande hanno importanti implicazioni pratiche se si considera che, ancora alla fine del 2000, le Linee Guida emanate dall'ADA per il trattamento della dislipidemia nel pazien-

Tabella 1. Principio di equivalenza del rischio: la revisione delle Linee Guida NCEP (ATP-III) assume che alcune patologie conferiscano un rischio di eventi coronarici analogo a quello presente in pazienti con pregresso infarto.

Fattori di rischio maggiori (>20%)	Rischio equivalente (>20%)
Pregresso IMA	Diabete
Angina	Arteriopatia periferica (<i>claudicatio</i>)
Pregressa PTCA o CABG	Aneurisma aorta addominale
	Aterosclerosi carotidea sintomatica

Figura 1. Variazione dei tassi di mortalità per eventi coronarici nel periodo 1971-1995 in uomini e donne con o senza diabete mellito. (Dati da Gu K et al.¹²).



te diabetico prevedevano l'inizio della terapia ipolipemizzante per valori di LDL-C ≥ 130 mg/dL, conservando quindi una netta distinzione fra prevenzione primaria e secondaria¹.

Studi epidemiologici sull'equivalenza del rischio

Un primo dato utile per verificare l'equivalenza del rischio è considerare l'andamento nel corso degli ultimi 40 anni della mortalità cardiovascolare registrata nei diabetici e nei non diabetici. Recentemente Gu e collaboratori hanno esaminato i dati di sopravvivenza registrati negli USA in pazienti diabetici e non diabetici¹² (figura 1). Questi dati evidenziano che la mortalità coronarica si è ridotta del 44% negli uomini e del 20% nelle donne a partire dalla metà degli anni '60 nei non diabetici, ma solo del 16,6% negli uomini diabetici; si è inoltre registrato un lieve incremento nelle donne diabetiche (+10,7).

Una prima interpretazione di questi dati potrebbe suggerire che gli interventi di prevenzione primaria attuati nei soggetti

diabetici siano poco efficaci, o comunque meno efficaci rispetto a quelli attuati nella popolazione generale. Numerosi studi di intervento con farmaci appartenenti a varie classi, ma anche studi che prevedevano la sola restrizione dietetica ed un più stretto controllo metabolico, dimostrano però che i pazienti diabetici beneficiano dei vari tipi

di intervento in misura analoga, se non maggiore, rispetto alla controparte non diabetica. Oggi si ritiene acquisito il dato che la probabilità di infarto sia quasi doppia negli uomini diabetici e quasi tripla nelle donne diabetiche rispetto alle rispettive controparti. Queste considerazioni sono state recentemente documentate in una metanalisi di Lee e collaboratori che hanno voluto verificare in che misura il diabete incida sul rischio coronarico negli uomini e nelle donne¹³. In questa metanalisi sono stati inclusi 7 studi clinici prospettici, con pazienti di entrambi i sessi di età compresa fra i 35 ed i 79 anni. I risultati sono raffigurati in figura 2.

Un rischio di infarto nel diabetico compreso fra 1,8 (uomo) e 2,5 (donna) può essere assimilato a quello di reinfarto presente in un soggetto non diabetico ma sopravvissuto ad un precedente episodio? Un'analisi di questo tipo è stata condotta nello studio OASIS, nel quale la frequenza di infarti è stata misurata

Figura 2. Rischio relativo (RR) di un primo evento coronarico fatale in uomini diabetici e donne diabetiche dopo aggiustamento per altri fattori. Il rischio relativo medio risulta essere pari a 1,85 per gli uomini e a 2,58 per le donne. La banda grigia sotto la linea del rischio indica il rischio di reinfarto in soggetti non diabetici di entrambi i sessi. (Dati da Lee¹³ e Malmberg¹⁴).

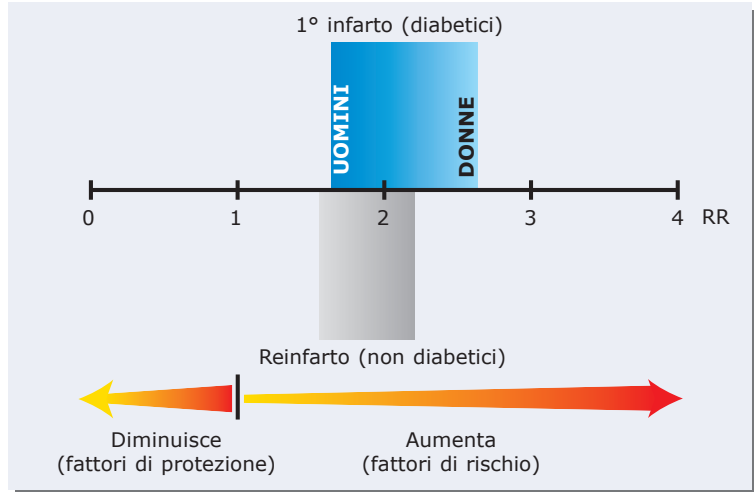
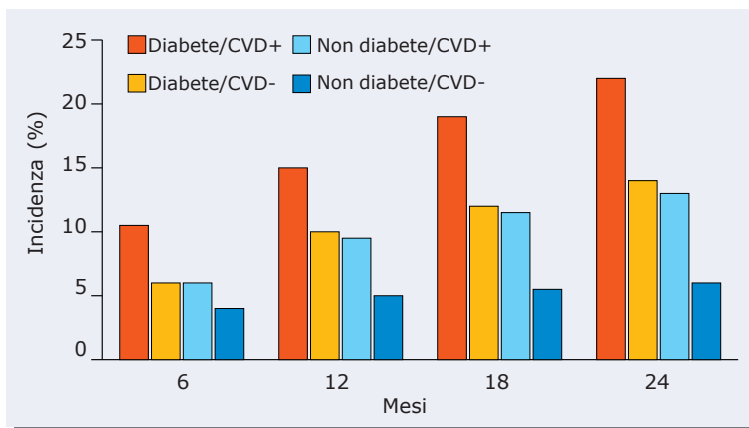


Figura 3. Studio OASIS: comparazione fra frequenza di infarto in soggetti diabetici e non e fra soggetti non diabetici con o senza precedente angina instabile o infarto non Q (CVD). (Dati da Malmberg K et al.¹⁴).



ta in pazienti diabetici vs non diabetici; inoltre i risultati ottenuti nei diabetici sono stati ulteriormente stratificati in rapporto al trattamento o al non trattamento (figura 3).

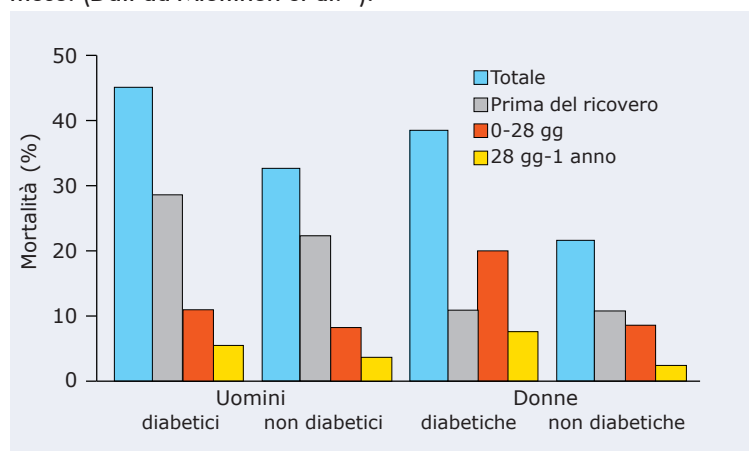
I dati della figura 3 evidenziano che la **probabilità di un primo infarto** nel diabetico è simile a quella di reinfarto nel non diabetico. Occorre però esaminare se **la mortalità al primo infarto** nel diabetico è diversa da quella associata ad un secondo infarto in un paziente non diabetico. Molto utile risulta a tal proposito la recente pubblicazione da parte di Miettinen degli indici di mortalità ad 1 anno in diabetici di entrambi i sessi (figura 4).

Si può osservare che negli uomini diabetici la mortalità annua, a partire dal momento del ricovero è pari a circa il 16% (10% nei non diabetici), mentre nel sesso femminile è pari al 28% (10% nelle non diabetiche). Questi tassi di mortalità sono già di per sé simili a quelli associati ad un secondo infarto nel non diabetico e sarebbero sufficienti a giustificare l'equivalenza del rischio, ma diventano ancora più significativi quando i tassi di

mortalità sono computati in modo integrato, sommando la mortalità precoce (ovvero prima di raggiungere un reparto di terapia intensiva cardiovascolare) con la mortalità più tardiva, ovvero dopo il ricovero. Questo aspetto è molto importante, perché nella maggioranza degli studi la mortalità viene registrata a partire dal momento del ricovero, trascurando tutti i decessi precedenti. Lo studio di Miettinen è sotto questo aspetto

esemplare perché prende in considerazione i tassi di mortalità sia precedenti l'ospedalizzazione sia quelli successivi. Quando i tassi di mortalità tardiva vengono "corretti", sommando i decessi che avvengono prima del ricovero in ospedale, si osserva che il 28,6% dei diabetici maschi ed il 13% delle donne muore prima di raggiungere un reparto di terapia intensiva cardiovascolare, portando la mortalità complessiva al 45% nei maschi ed al 40% nelle donne. Questo dato è importante per due motivi: in primo luogo conferma l'equivalenza del rischio, sia in termini di frequenza di eventi che di mortalità; in secondo luogo mostra l'ampiezza dei decessi associata al primo infarto, ovvero fornisce informazioni sul numero di pazienti diabetici deceduti al primo infarto che non potranno mai beneficiare di alcun programma intensivo di riduzione del rischio, non essendo mai stati identificati come soggetti ad elevato rischio.

Figura 4. Mortalità comparata ad un anno in soggetti diabetici e non diabetici dopo un primo infarto del miocardio. Stratificazione a gruppi: la barra grigia corrisponde ai decessi avvenuti prima di raggiungere un reparto di terapia intensiva cardiovascolare; la barra rossa corrisponde ai decessi avvenuti entro il primo mese dal ricovero; la barra gialla corrisponde ai decessi avvenuti fra il 1° ed il 12° mese. (Dati da Miettinen et al.¹⁵).



La mortalità dopo un primo infarto nel diabetico è sovrapponibile a quella registrata nel non diabetico con precedente infarto.

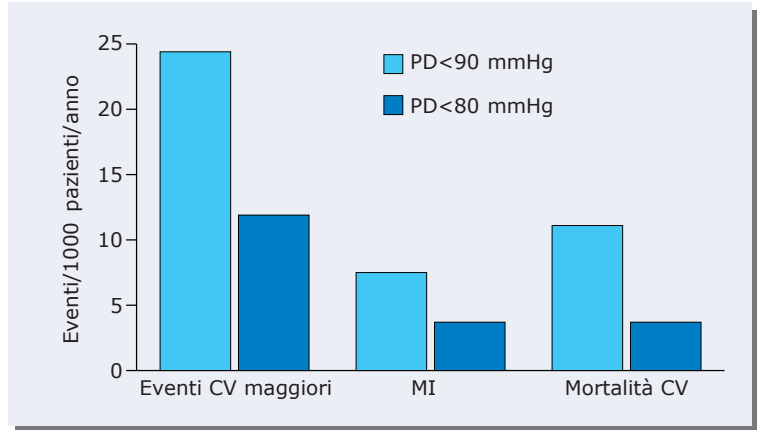
Risulta quindi evidente che i diabetici, uomini e donne, dovrebbero essere trattati in modo aggressivo, con gli stessi target della prevenzione secondaria, anche per il fatto che ciò consente un'adeguata prevenzione su un'importante quota di pazienti prima del loro primo infarto. Questa considerazione è di notevole influenza sui processi decisionali terapeutici e sulla valutazione dell'equivalenza del rischio.

Razionale per il trattamento aggressivo del paziente diabetico

Iperensione

Gli studi di intervento hanno confermato che il paziente diabetico beneficia in misura maggiore rispetto alla controparte non diabetica delle misure di riduzione del rischio, secondo il principio generale che tanto maggiore è il rischio basale tanto maggiori saranno i benefici clinici conseguenti alla sua riduzione. Poiché nel paziente diabetico alcuni fattori di rischio sono più frequenti che nella popolazione normale, qualunque programma terapeutico dovrà prendere in considerazione il trattamento di questi fattori. La subanalisi dei pazienti diabetici inclusi nello studio Hypertension Optimal Treatment (HOT) ha evidenziato che la riduzione del numero di infarti del

Figura 5. Subanalisi dello studio HOT. La colonna azzurra si riferisce ai pazienti diabetici in trattamento antipertensivo con obiettivo una PD <90 mmHg; la colonna blu si riferisce al gruppo di pazienti nei quali l'obiettivo era una PD <80 mmHg. (Dati di Hansson L et al.¹⁶).



miocardio, di decessi per eventi cardiovascolari totali e di eventi cardiovascolari maggiori (fatali e non), è più che doppia nei pazienti che avevano come obiettivo una pressione diastolica (PD) <90 mmHg rispetto a quelli nei quali si era posto come obiettivo una PD <80 mmHg. Questi dati sono rappresentati in figura 5.

La riduzione più marcata dei valori pressori ha ridotto la mortalità cardiovascolare totale da 11,1 eventi/1000 pazienti/anno nel gruppo trattato con minore intensità a 3,7 eventi/1000 pazienti/anno nel gruppo con target a <80 mmHg.

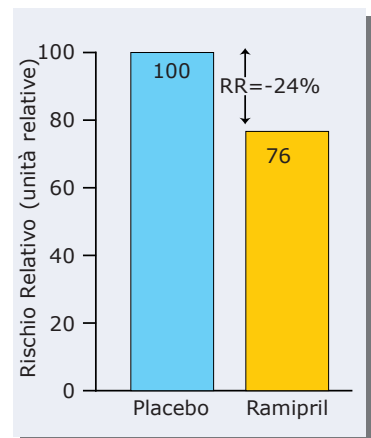
Risultati significativi sono stati ottenuti anche nel sottogruppo dei diabetici inclusi nello studio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE). In questo studio il trattamento con ramipril ha ridotto la mortalità totale del 24% rispetto al braccio in placebo (figura 6). Alla luce di questi risultati i pazienti diabetici dovrebbero essere trattati con antipertensivi fino a raggiungere valori di 130/85 mmHg, con obiettivo ancora maggiore (≤130/80 mmHg) in presenza di fattori di rischio

multipli (fumo, obesità e sedentarietà).

Iperaggregabilità piastrinica

Sia nei pazienti diabetici che in quelli con sindrome plurimetabolica, sono spesso presenti elevate concentrazioni plasmatiche di inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1). Si tratta di una proteina sintetizzata in numerosi tessuti e responsabile di un'aumentata risposta coagulatoria. Una meta-

Figura 6. Mortalità totale nel sottogruppo dei diabetici inclusi nello studio HOPE. Follow-up a 4,3 anni. (Dati di HOPE Study Investigators¹⁷).



nalisi condotta in pazienti diabetici e con precedente infarto, ha evidenziato che il trattamento con acido acetilsalicilico (ASA) riduce l'incidenza di eventi¹⁸. Allo stato attuale la terapia antiaggregante con ASA a basse dosi è suggerita nei pazienti con pregresso infarto. E' tuttavia opinione diffusa che molti dei pazienti diabetici beneficerebbero della prevenzione primaria con antiaggreganti¹⁹.

Dislipidemia diabetica

Molto spesso i pazienti con DM-2 presentano un profilo lipidico caratteristico e diverso sia da quello osservato nella popolazione generale sia da quello osservato nei pazienti con diabete di tipo 1:

- ipertrigliceridemia di grado medio-severo
- ridotte concentrazioni di HDL-C
- livelli di LDL-C poco alterati ma con LDL piccole e dense.

Questa condizione, spesso definita come *triade lipidica* o dislipidemia diabetica, è altamente aterogena. La domanda che si pone sulla base delle considerazioni precedentemente espone è se un trattamento aggressivo (LDL-C <100 mg/dL) sia giustificato nel paziente diabetico sin dall'inizio, azzerando di fatto il concetto di prevenzione

secondaria. Allo stato attuale esistono due grandi studi di prevenzione primaria con statine: l'AFCAPS/TexCAPS²⁰ ed il WOSCOPS²¹. In entrambi sono stati inclusi piccoli sottogruppi di pazienti diabetici, che pur non fornendo dati significativi sotto il profilo statistico danno importanti indicazioni. Molto più significativi sono gli studi di prevenzione secondaria che avevano incluso anche diabetici. In tabella 2 sono brevemente sintetizzati i risultati di uno studio di prevenzione primaria e di 2 studi di prevenzione secondaria con riferimento ai sottogruppi diabetici.

I dati preliminari dello Heart Protection Study (HPS) presentati nella sessione di Novembre 2001 dell'American Heart Association (AHA) hanno evidenziato un rischio relativo nei diabetici trattati pari a 0,70 rispetto ai non trattati²⁴.

Sulla base di questi dati tutti i pazienti diabetici dovrebbero essere trattati con obiettivo LDL-C <100 mg/dL. Le statine costituiscono i farmaci di prima scelta. Il mancato raggiungimento dei valori desiderabili deve prevedere l'aggiunta di una resina o di un fibrato con monitoraggio periodico dei marcatori di lisi cellulare. In presenza di ipertrigliceridemia grave, il compenso glicemico costituisce una priorità (Hb_{1c} <7%). L'obiettivo

desiderabile è il raggiungimento di valori di trigliceridi <150 mg/dL. Incremento dell'attività fisica ed abolizione dell'alcol sono misure utili. In presenza di bassi valori di HDL-C (obiettivo >45 mg/dL) può essere utile l'aggiunta di acipimox, in sostituzione dell'acido nicotico. Benché non chiaramente citati nei protocolli di trattamento, alcuni studi suggeriscono che gli acidi grassi omega 3 contribuiscono sensibilmente a migliorare il profilo lipidico ed emostatico, con importante riduzione dell'aggregabilità piastrinica sia nei soggetti diabetici che non diabetici²⁵⁻²⁹.

Molto spesso, al momento della diagnosi di diabete, una buona parte del danno vascolare è già stato compiuto ed è quindi importante che tutte le misure di riduzione del rischio siano attuate quanto più precocemente possibile. In questo senso, il recente richiamo dell'ATP-III sui rischi associati al diabete ed alla sindrome plurimetabolica è da tenere in grande considerazione. L'identificazione di questo gruppo di pazienti è oggi più semplice che in passato perché l'epidemiologia ha dimostrato che i fattori di rischio più frequenti sono facilmente individuabili anche dal medico di medicina generale: ipertensione, ipertrigliceridemia, bassi valori di HDL-C, ridotta tolleranza

Tabella 2. Risultati di differenti trattamenti ipolipemizzanti in sottogruppi di diabetici.

Studio	Paz. diabetici	Δ Rischio (%) (Paz. totali)	Δ Rischio (%) (Paz. diabetici)
AFCAPS/TexCAPS ²⁰	239	-37	-43
4S (Estensione 7.4 aa) ²²	483	-32	-42
POST-CABG* ²³	116	-40	-51
* Trattamento aggressivo vs trattamento moderato			
** Dati preliminari			

glucidica (glicemia a digiuno compresa fra 115 e 126 mg/dL) e obesità centrale (nell'uomo circonferenza addominale >102 cm e nella donna >88 cm). In

un'ampia percentuale di soggetti, le modificazioni dietetiche ed i cambiamenti dello stile di vita sortiscono risultati significativi. Nei pazienti poco responsivi al

trattamento non farmacologico devono essere attuate tutte le misure volte a migliorare il profilo glucidico, lipidico ed emostatico. **T+M**

Coronary risk in diabetic patients

Summary

In the last few years new clinical data regarding the coronary risk in diabetic patients have become available. The results of these trials strongly contributed to the third NCEP-ATP guidelines formulation of May 2001. In the executive summary of the third ATP report, the new concept of CHD risk equivalents has been introduced for type-2 diabetes and other clinical forms of atherosclerotic disease. The CHD risk equivalents need to be treated aggressively, with the same LDL-goals indicated for secondary prevention.

Manzato E. Coronary risk in diabetic patients. *Trends Med* 2002; 2(2):77-84.

Bibliografia

- American Diabetes Association.** Position Statement: Management of Dyslipidemia in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 1) S23-S29.
- Faergerman O.** New British recommendations for prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart*. 1999; 81:335.
- Assmann G, Cullen P, Jossa F, et al.** Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1819-1824.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).** Expert Panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) *JAMA*. 1993; 269:3015-3023.
- The Expert Panel.** Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988; 148:36-69.
- Pyorala K, De Backer G, Graham I, et al.** Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110:121-161.
- Wood D, De Backer G, Faergerman O, et al.** Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140:199-270.
- Reicher-Reiss H, Behar S, Boyko V, et al.** Long term mortality follow-up of hospital survivors of a myocardial infarction randomized to nifedipine in the SPRINT Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12:171-176.
- Heart and Stroke Facts.** 1996 Statistical Supplement. Dallas, TX, American Heart Association, 1995.
- Wong ND, Cupples LA, et al.** Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130:469-480.
- Gu K, Cowie CC, Harris MI.** Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281:1291-1297.
- Lee LW, Cheung AM, Cape D, et al.** Impact of diabetes on artery coronary disease in women and men. *Diabetes Care* 2000; 23: 962-968.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al.** Impact of diabetes in long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction; results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102:1014-1019.
- Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al.** Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.** Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial.

- HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
17. **Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.** Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355: 253-259.
 18. **Colwell JA.** Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1767-1771.
 19. **Antithrombotic Trialists' Collaboration.** Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
 20. **Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA.* 1998; 279:1615-1622.
 21. **Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.
 22. **Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ.** Reduced coronary events in simvastatin treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159:2661-2667.
 23. **Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, et al.** Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. *Post CABG Investigators. Circulation* 2000; 102:144-146.
 24. **Heart Protection Study.** www.hpsinfo.org
 25. **Stein E, Plotkin D, Bays H, et al.** Effects of simvastatin (40 and 80 mg/day) in patients with mixed hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000; 86: 406-411.
 26. **Schmidt EB, Christensen JH.** Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. *Current Opinion Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 109-115.
 27. **Nordoy A, Hansen JB, Brox J, et al.** Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11:7-16.
 28. **Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al.** An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 2001; 85(5): 544-548.
 29. **Harris WS, Isley WL.** Clinical trial evidence for the cardioprotective effects of omega-3 fatty acids. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3(2): 174-179.

Onicomicosi: dall'avulsione chirurgica alla terapia pulsata

Gli Autori presentano una revisione clinica delle onicomicosi. Sono inoltre discusse la terapia chirurgica, topica e orale delle onicomicosi. In particolare, gli Autori evidenziano come, negli ultimi anni, l'introduzione sul mercato di alcuni antimicotici orali abbia permesso di abbandonare ormai definitivamente la terapia chirurgica delle onicomicosi. Tra i nuovi antimicotici, di particolare interesse è l'itraconazolo che, utilizzato secondo una terapia pulsata, consente di ottenere alte percentuali di guarigione micologica e clinica a fronte di effetti collaterali e di alterazioni di laboratorio rari, lievi e transitori. *Trends Med* 2002; 2(2):85-90.

© 2002 Pharma Project Group srl

Stefano Veraldi,
Alberto Gorani
Istituto di Scienze Dermatologiche,
I.R.C.C.S., Università di Milano

Key words:
onychomycoses
antimycotic drugs
pulse therapy

 **Stefano Veraldi**
Istituto di Scienze Dermatologiche,
I.R.C.C.S., Università di Milano
Via Pace, 9
20122 Milano
Tel: 02/55035109
Fax: 02/5468007
e-mail: stefano.veraldi@libero.it

Negli ultimi anni, le micosi della cute e degli annessi hanno acquisito un'importanza epidemiologica, clinica e socio-economica sempre più rilevante. Tra queste, particolarmente importanti sono le onicomicosi.

Il termine *onicomicosi* sta genericamente ad indicare un'infezione micotica di una o più strutture dell'apparato ungueale.

I fattori generali che predispongono maggiormente alle onicomicosi sono le malattie caratterizzate da alterazioni più o meno gravi dell'immunità (diabete, AIDS, neoplasie)¹⁻³ e le malattie vascolari degli arti inferiori (malattia e sindrome di Raynaud, ipertensione arteriosa, aterosclerosi, insufficienza venosa). Tra i fattori locali sono da ricordare gli eczemi, la psoriasi, le ittiosi e i traumatismi, sia acuti sia cronici⁴⁻⁸.

Gli agenti eziologici delle onicomicosi sono i dermatofiti, i lieviti e le muffe⁵.

Onicomicosi da dermatofiti

Le onicomicosi da dermatofiti costituiscono il 60-85% di tutte le infezioni micotiche delle unghie. Possono essere classificate in base alla patogenesi; tuttavia, alle diverse modalità di infezione corrispondono, almeno in parte, quadri clinici distinti^{1-3,5-7}. Le onicomicosi da dermatofiti possono essere distinte in:

- onicomicosi bianca superficiale
- onicomicosi endonyx
- onicomicosi subungueale prossimale
- onicomicosi subungueale distale.

Onicomicosi bianca superficiale

Questa forma è causata, nella grande maggioranza dei casi, da *Trichophyton mentagrophytes* var *interdigitale*. *Trichophyton rubrum* e *Microsporum canis* sono responsabili dei casi rimanenti.

Questa onicomicosi colpisce solo le unghie dei piedi.

Dal punto di vista clinico, l'onicomicosi bianca superficiale interessa, come indicato dal nome, solo la parte dorsale superficiale della lamina ungueale; in questa sede si osservano chiazze di forme e dimensioni variabili, di colore biancastro o, più raramente, giallo pallido (figura 1). In corrispondenza di queste chiazze, la superficie è irregolare e rugosa; lo sfregamento determina il distacco di un materiale furfuraceo-gessoso. L'onicomicosi bianca superficiale può essere associata ad una *tinea pedis* degli spazi interdigitali.

Onicomicosi endonyx

Pur potendo essere causata da varie specie di *Trichophyton* (*Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*), gli agenti eziologici caratteristici sono *Trichophyton soudanense* e *Trichophyton violaceum*.

Anche l'onicomicosi endonyx colpisce esclusivamente le unghie dei piedi, soprattutto quella del primo dito. Inoltre, anche questa forma di onicomicosi in-

Figura 1. Onicomicosi bianca superficiale.



teressa esclusivamente la lamina, senza coinvolgere altre strutture dell'apparato ungueale. La lamina appare di colore bianco latte o avorio, è ispessita e di consistenza particolarmente dura.

Questa onicomicosi è spesso associata a *tinea pedis* ipercheratosica.

Onicomicosi subungueale prossimale

È una delle onicomicosi più rare e si osserva soprattutto in pazienti immunodepressi, in particolare con AIDS, e in pazienti con malattie vascolari degli arti inferiori.

Trichophyton rubrum è il dermatofita più frequentemente in causa.

L'infezione colpisce soprattutto il primo dito dei piedi; inizia a livello della piega ungueale prossimale, raggiunge la matrice e quindi la porzione prossimale della lamina.

Clinicamente, questa forma è caratterizzata da un'area localizzata a livello della lunula, generalmente di piccole dimensioni, di forma ovalare o ellittica o, caratteristicamente, semilunare, di colore biancastro o giallastro (figura 2). La superficie della lamina si presenta per lungo tempo apparentemente indenne.

Onicomicosi subungueale distale

Costituisce l'onicomicosi di più frequente riscontro.

Trichophyton rubrum è il micete più spesso responsabile, seguito da *Trichophyton mentagrophytes* var *interdigitale* e da *Microsporum canis*. Sono più spesso colpite le unghie dei piedi, soprattutto quelle del I dito, dapprima unilateralmente e in seguito anche bilateralmente. Possono peraltro essere colpite anche le unghie del IV e del V dito.

Figura 2. Onicomicosi subungueale prossimale.



L'infezione inizia all'iponichio, estrinsecandosi con una desquamazione più o meno marcata, quindi raggiunge il letto, che può diventare notevolmente ipercheratosico, con aspetti clinici che possono ricordare quelli della psoriasi ungueale (ipercheratosi del letto "a midollo di sambuco"); infine, raggiunge la superficie inferiore della lamina. Quest'ultima può col tempo staccarsi, nella sua porzione più distale, dal letto sottostante (figure

Figura 3. Onicomicosi subungueale distale.



Figura 4. Onicomicosi subungueale con fenomeni di erosione.

3-5). Il coinvolgimento della lamina costituisce quindi un evento tardivo dell'infezione.

Onicomicosi da lieviti

Candida albicans è il lievito più frequentemente responsabile; tuttavia, negli ultimi anni, sono state isolate con maggiore frequenza rispetto al passato altre specie di *Candida*. Contrariamente a quanto riportato in letteratura, l'onicomicosi da *Candida* non colpisce solamente i pazienti immunodepressi, come i diabetici: le casalinghe e i pasticceri sono anzi i soggetti più colpiti.

Le manifestazioni cliniche interessano una o più dita delle mani, mono- o bilateralmente. Sebbene la lamina si presenti ispessita, irregolare e con il bordo libero sfrangiato, molto più caratteristico è l'interessamento

delle pieghe periungueali, soprattutto della prossimale, che è caratterizzato da edema ed eritema, accompagnati da dolore (perionissi). La pressione in questa sede fa fuoriuscire un liquido purulento bianco-giallastro piuttosto denso.

Onicomicosi da muffe

Sebbene non esistano dati statistici precisi, si ritiene che le onicomicosi causate da muffe costituiscano il 3-5% di tutte le onicomicosi. Anche queste infezioni sono più frequenti rispetto al passato.

L'importanza delle muffe nella patogenesi delle onicomicosi è testimoniata anche dal fatto che le muffe sono spesso associate ai dermatofiti (infezioni miste). *Scopulariopsis brevicaulis* è la muffa che si riscontra con maggiore frequenza, seguita da *Fusarium* spp.

Dal punto di vista clinico, le onicomicosi da muffe sono pressochè indistinguibili rispetto a quelle causate da dermatofiti o da *Candida albicans*: l'infezione si può estrinsecare sotto forma di onicomicosi subungueale distale oppure di tumefazione della piega prossimale oppure di pigmentazione brunastra-nera della lamina (figura 6).

Terapia

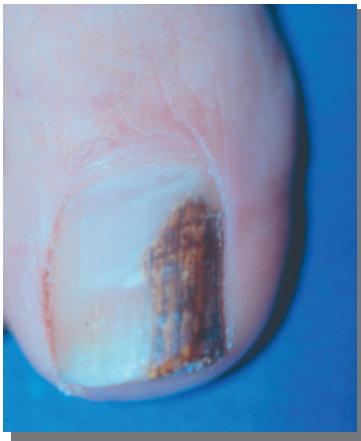
Terapia topica

Con l'eccezione dell'onicomicosi bianca superficiale, che può essere trattata con la sola terapia topica, tutte le altre forme di onicomicosi devono essere trattate con farmaci per via sistemica.

Per quanto riguarda la terapia topica, in Italia si possono utilizzare tre farmaci studiati appositamente per il trattamento delle onicomicosi⁶. Questi sono il tioconazolo (in soluzione al 28%), la ciclopirox e l'amorolfina (in smalto al 5%). Sia il tioconazolo sia la ciclopirox possono essere efficaci in tutte le onicomicosi, indipendentemente dall'agente eziologico. Entrambi i farmaci devono essere applicati una volta al giorno per un periodo di tempo indefinito. Talvolta, quando il tioconazolo è inavvertitamente applicato anche sulle pieghe periungueali, il paziente può riferire bruciore. La dermatite allergica da contatto da tioconazolo è invece piuttosto rara⁹. L'amorolfina può es-

Figura 5. Onicomicosi subungueale con discromia marcata.

Le onicomicosi da dermatofiti sono responsabili di oltre il 60% di tutte le infezioni micotiche delle unghie, con prevalente interessamento di quelle dei piedi.

Figura 6. Onicomicosi da muffe.

sere efficace, come tutte le allilamine, nelle onicomicosi causate da dermatofiti; le forme da muffe e, soprattutto, da lieviti, rispondono solo in parte¹⁰. Il farmaco si applica una volta alla settimana, per un periodo di tempo indefinito.

Questi amicrotici topici possono essere associati alla terapia sistemica.

Può anche essere preso in considerazione l'utilizzo dell'urea, a concentrazioni del 40-50%, eventualmente associata a un antimicotico topico⁵.

Terapia chirurgica

Rispetto al passato, il ricorso alla terapia chirurgica e alla conseguente asportazione della lamina è sempre meno frequente: si

La terapia pulsata con itraconazolo (200 mg bid) per 1 settimana al mese per 2/3 mesi ottiene elevati tassi di risposta e di accettazione da parte del paziente. Ciò consente una sensibile riduzione dei costi ed un elevato margine di tollerabilità e sicurezza anche nel paziente anziano e/o con patologie concomitanti.

prende in considerazione solo in alcuni casi caratterizzati da particolare cronicità e resistenza alla terapia topica e sistemica².

Terapia sistemica

Il fluconazolo, l'itraconazolo e la terbinafina sono gli antimicotici orali più utilizzati a livello internazionale.

Fluconazolo

Il fluconazolo è un derivato tiazolico attivo *in vitro* nei confronti di dermatofiti e di lieviti (soprattutto *Candida albicans*). Nelle onicomicosi, il fluconazolo ha dimostrato di essere efficace; tuttavia, non sono stati ancora stabiliti con precisione né il dosaggio quotidiano ottimale né la durata della terapia (che sembrerebbe piuttosto lunga: fino a un anno) né le modalità della stessa (terapia continuativa? terapia pulsata?)⁵.

Una possibile limitazione all'impiego del fluconazolo nelle onicomicosi da *Candida* spp. è costituita dall'aumento delle resistenze¹¹. Il fluconazolo è un farmaco ben tollerato.

Terbinafina

La terbinafina è un'allilamina che si può utilizzare al dosaggio di 250 mg/die per 2-4 mesi.

Il suo utilizzo è limitato dal fatto che questo farmaco è efficace solo nelle onicomicosi sostenute da dermatofiti: questo implica che in tutti i pazienti con sospetta onicomicosi si debba procedere, prima di iniziare la terapia, all'esame micologico, al fine di individuare la specie responsabile¹⁰.

Itraconazolo

Grazie alle proprietà lipofile e cheratofile della molecola, la buona penetrazione dell'itraconazolo nella lamina ungueale fa sì che la presenza del farmaco nello strato corneo sia dimostra-

bile già dopo 24 ore dall'inizio del trattamento; la parte distale della lamina è raggiunta entro sette giorni, quindi molto prima di quanto consentito dalla normale crescita dell'unghia. Alla lenta saturazione della matrice corrisponde un'altrettanto lenta eliminazione dell'itraconazolo dalla lamina. Dopo il completamento della terapia, l'itraconazolo permane nelle unghie delle mani fino a 6 mesi e in quelle dei piedi fino a 9 mesi^{12,13}, con concentrazioni superiori a 100 ng/g, soglia che corrisponde alla MIC90 dei dermatofiti e non dermatofiti di comune importanza eziologica¹³.

Itraconazolo-terapia pulsata.

Sul piano clinico, la terapia pulsata con l'itraconazolo alla dose di 200 mg bid per una settimana al mese per 3 mesi, si è dimostrata risolutiva nell'82% delle onicomicosi dei piedi da *Trichophyton rubrum*^{14,15}.

L'itraconazolo è efficace anche nelle forme causate da muffe quali *Scopulariopsis braevicaulis*, *Aspergillus* spp., *Fusarium oxysporum*, *Alternaria* spp.^{16,17}. Come riferito precedentemente, queste muffe talvolta sono gli agenti eziologici di forme miste¹⁰.

Dopo l'ultimo ciclo, la concentrazione di principio attivo nella porzione distale della lamina ungueale si mantiene superiore a 300 ng/g per alcuni mesi, nonostante la rapida eliminazione del farmaco dal plasma¹⁵.

Nelle infezioni sostenute da una singola muffa, con la terapia pulsata la percentuale di guarigione si attesta intorno all'88%. Nelle forme miste la percentuale di guarigione è pari all'84%. Buoni risultati sono stati ottenuti con l'itraconazolo, alla dose di 400 mg/die in terapia pulsata, nelle onicomicosi causate da alcune muffe (*Scopulariopsis braevicaulis* e *Fu-*

Figura 7. Terapia pulsata delle onicomicosi con itraconazolo.

Itraconazolo	
Onicomicosi delle mani	Onicomicosi dei piedi
200 mg bid x 1 settimana al mese x 2 mesi	200 mg bid x 1 settimana al mese x 3 mesi
Risposta 89%	Risposta 82%

sarium oxysporum): ciò è sorprendente, in considerazione della modesta attività dimostrata *in vitro* dalla molecola nei confronti di queste specie¹⁷⁸. Infine, va ricordato che durante la terapia pulsata con itraconazolo è stata documentata in alcuni pazienti un'accelerazione della velocità di crescita delle unghie (fino a 7 mm al mese)¹⁹; questo dato è importante nel determinare la rapida sostituzio-

ne dell'unghia malata con quella sana.

I dosaggi e la durata del trattamento con l'itraconazolo sono riportati in figura 7.

La terapia pulsata con l'itraconazolo consente molteplici vantaggi:

1) ha la stessa efficacia della terapia continuativa; inoltre, gli effetti collaterali sono minimizzati grazie al minor quantitativo di farmaco assunto

(400 mg/die per una settimana al mese);

- 2) una durata di 1 ciclo settimanale per 2 mesi per le onicomicosi delle mani e di 1 ciclo settimanale per 3 mesi per le onicomicosi dei piedi è solitamente sufficiente; inoltre, l'itraconazolo persiste nell'apparato ungueale 6-9 mesi dopo la fine della terapia;
- 3) gli effetti collaterali sono rari, lievi e transitori;
- 4) le alterazioni di laboratorio sono rare, lievi e transitorie;
- 5) la compliance del paziente è molto alta^{15,20,21}.

Nei pazienti anziani ed in quelli con patologie concomitanti, deve essere ricordato che gli azoli interferiscono con alcuni farmaci^{13,18,22}. Prudenza deve quindi essere impiegata nei soggetti che assumono ipocolesterolemizzanti (statine), alcuni antistaminici (terfenadina/astemizolo) e benzodiazepine (triazolam/midazolam). **TiM**

Onychomycosis: from surgical excision to pulse therapy

Summary

The Authors present a clinical review on onychomycoses. Surgical, topical and oral therapies of onychomycoses are also discussed. In particular, the Authors emphasize that, in the last few years, the introduction on the market of some oral antimycotic drugs has allowed to avoid the use of surgical treatment. Among these new antifungal agents, of particular interest is itraconazole which, used according to a pulse therapy, allows to get high percentage of mycological and clinical cure. Furthermore, side effects and laboratory abnormalities are rare, slight in severity and transitory.

Veraldi S, Gorani A. Onychomycosis: from surgical excision to pulse therapy. *Trends Med* 2002; 2(2):85-90.

Bibliografia

1. Baran R, Barth J, Dawber R. Nail disorders - Common presenting signs, differential diagnosis and treatment. Martin Dunitz, Londra, 1991; 176-178.
2. Baran R, Dawber RR, Tosti A. Guide médico-chirurgical des onychopathies. Arnette S.A., Parigi, 1990; 17-35.
3. Baran R, Dawber RPR, Tosti A, et al. A text atlas of nail disorders. Diagnosis and treatment. Martin Dunitz, Londra, 1996; 155-168.
4. Baran R, De Berker D, Dawber R. Nails: appearance and therapy. Martin Dunitz, Londra, 1993; 25-29.
5. Baran R, Hay R, Haneke E, et al. Onychomycosis - the current approach to diagnosis and therapy. Martin Dunitz, Londra, 1999; 12-19.

6. **Tosti A, Piraccini BM, Peluso AM.** Le unghie. Guida pratica alle più comuni affezioni. Poletto, Bologna, 1996; 47-51.
7. **Tosti A, Piraccini BM.** Le onicomicosi. Atlante a colori. Milano, 1996; 25-48.
8. **Bardazzi F, Tosti A.** Onicomicosi. In: Veraldi S, Rizzitelli G, Caputo R.: Dermatologia di importazione. Milano, 1997; 118-126.
9. **Veraldi S, Pigatto PD.** Allergic contact dermatitis from tioconazole. *Boll Dermatol Allergol Profess* 1994; 9: 223-225.
10. **Gupta AK, Gregurek-Novak T, Konnikov N, et al.** Itraconazole and terbinafine treatment of some nondermatophyte molds causing onychomycosis of the toes and a review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2001; 5:206-210.
11. **Odds FC.** Resistance of yeasts to azole-derivative antifungals. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:463-471.
12. **Chen J, Liao W, Wen H, et al.** A comparison among four regimens of itraconazole treatment in onychomycosis. *Mycoses* 1999; 42: 93-96.
13. **Debruyne D, Coquerel A.** Pharmacokinetics of antifungal agents in onychomycoses. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 441-472.
14. **Gupta AK, Maddin S, Arlette J, et al.** Itraconazole pulse therapy is effective in dermatophyte onychomycosis of the toenail: a double-blind placebo-controlled study. *J Dermatol Treat* 2000; 11: 33-37.
15. **Gupta AK, De Doncker P, Haneke E.** Itraconazole pulse therapy for the treatment of *Candida* onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15:112-115.
16. **De Doncker P, Scher RK, Baran RI, et al.** Itraconazole therapy is effective for pedal onychomycosis caused by some nondermatophyte molds and in mixed infection with dermatophytes and molds: a multicentric study with 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:173-177.
17. **De Doncker P, Gupta AK, Marynissen G, et al.** Itraconazole pulse therapy for onychomycosis and dermatomycosis: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:969-974.
18. **Gupta AK, Lambert J, Revuz J, et al.** Update on the safety of itraconazole pulse therapy in onychomycosis and dermatomycosis. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 6-10.
19. **Jain S, Sehgal VN.** Itraconazole: an effective oral antifungal for onychomycosis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 1-5.
20. **Stier DM, Gause D, Joseph WS, et al.** Patient satisfaction with oral versus nonoral therapeutic approaches in onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2001; 91:521-527.
21. **Meehan KJ, Miller C.** The clinical challenge of onychomycosis. *JAAPA* 2001; 14:43-46,49-50.
22. **Pierard GE, Arrese JE, Pierard-Franchimont C.** Itraconazole. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1:287-304.

Alfa-litici nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna

Gli antagonisti dei recettori adrenergici alfa-1 (alfa-litici) sono ormai considerati di prima scelta nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna (IPB) sintomatica. Gli adrenocettori α_1 sono coinvolti nella regolazione di molti processi fisiologici: diversi studi hanno mostrato che tali recettori sono particolarmente rappresentati nello stroma prostatico, nel collo vescicale e nell'uretra prostatica di molte specie, compreso l'uomo. Tutti i farmaci alfa-litici attualmente impiegati per il trattamento dell'IPB sono selettivi per i recettori α_1 ma variano nella loro selettività per i sottotipi recettoriali α_1 . Il problema maggiore è legato agli effetti collaterali extraprostatici, quali ipotensione ortostatica, vertigini, cefalea e congestione nasale. E' nato quindi il concetto di uroselettività per descrivere la caratteristica ideale di un farmaco capace di agire in maniera mirata per alleviare i disturbi urinari, senza influenzare altri distretti, in particolare il sistema cardiovascolare. Il blocco selettivo dei recettori adrenergici prostatici potrebbe favorire il miglioramento della sintomatologia con minori effetti collaterali, ma questo approccio trascurerebbe il possibile contributo dei recettori alfa-1 presenti nella vescica e nel sistema nervoso periferico. Un sistema alternativo per migliorare il profilo di sicurezza degli alfa-litici riguarda la modificazione della farmacocinetica di molecole con efficacia riconosciuta. *Trends Med 2002; 2(2):91-98.*

© 2002 Pharma Project Group srl

Jon A. J. Lovisolo, Aldo V. Bono

Key words:

**alpha-1 adrenoceptors
prostatic hyperplasia
alfuzosin
terazosin
tamsulosin
LUTS**

 **Jon A. J. Lovisolo**

Divisione di Urologia
Ospedale di Circolo e Fondazione
Macchi
Viale Borri 57, 21100 Varese

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una delle patologie più diffuse tra i maschi di età avanzata e la sua incidenza è destinata a crescere con l'aumento dell'età media. L'esordio è caratterizzato da alterazioni microscopiche della ghiandola prostatica, cui segue ingrandimento clinicamente apprezzabile (Benign Prostatic Hyperplasia-Iperplasia Prostatica Benigna) e, a partire da questo momento ed in una quota variabile di individui, compare la tipica sintomatologia da ostruzione

prostatica (BOO-Bladder Outlet Obstruction; LUTS-Lower Urinary Tract Symptoms). Solo in questa fase il paziente richiede il trattamento e viene quindi classificato come portatore di IPB.

Questa patologia è nota dai tempi antichi. Il Principe Pandolfo III Malatesta (1370-1427), un importante esponente del Rinascimento Italiano, sicuramente ne soffriva. Infatti, l'autopsia recentemente eseguita sulle sue spoglie ha evidenziato la presenza di un calcolo renale a stampo

ed un quadro importante di iperplasia nodulare prostatica con estese calcificazioni ed ipertrofia detrusoriale secondaria¹. Questo quadro clinico potrebbe avere provocato la sepsi che ha portato al decesso il principe.

La prevalenza della malattia è simile, con rare eccezioni, a tutte le latitudini: nel 1991 Garraway e collaboratori valutarono la popolazione maschile di Stirling (Scozia) con flussometria, punteggio dei sintomi ed ultrasonografia transrettale, rilevando una prevalenza pari al 13.8% nella fascia di età 40-49 anni ed al 43.0% nella fascia 60-69 anni². Al novantesimo anno di vita circa l'80% degli uomini presenta all'istologia focolai di iperplasia ed il 50% è francamente sintomatico³. Risultati analoghi sono stati osservati nel 1993 nel Minnesota da Chute e collaboratori⁴.

Non vi sono elementi per ritenere che questi dati siano diversi in Italia o in altri Paesi europei. Si può quindi assumere che in una fascia di età compresa fra 40 ed 80 anni vi sia una prevalenza media pari al 25-30%. In Italia vi sono circa 9 milioni di maschi in questa fascia di età⁵ e si può quindi stimare che vi siano circa 2-3 milioni di soggetti con sintomatologia prostatica riconducibile all'IPB.

Questi dati si traducono in una spesa importante per i sistemi sanitari nazionali: nel Regno

Unito vengono eseguiti circa 40.000 interventi chirurgici/anno per l'IPB, con un costo di circa 70 milioni di Euro/anno. Questo dato è rimasto pressoché stabile negli ultimi anni, mentre la spesa annuale per la terapia medica è aumentata notevolmente durante gli anni '90: nel 1998 è stata stimata in circa 53 milioni di Euro⁶. L'aumentato utilizzo della terapia medica è correlato all'introduzione di nuovi farmaci, in grado di migliorare la sintomatologia ma anche di posticipare, e forse evitare, l'intervento chirurgico. Questi farmaci appartengono a due distinte classi:

- antagonisti dei recettori adrenergici α_1 (alfa-litici)
- inibitori della 5 α -reduccasi (finasteride).

I sintomi dell'IPB si manifestano a carico del tratto urinario inferiore (LUTS-Lower Urinary Tract Symptoms) e sono stati tradizionalmente classificati come ostruttivi ed irritativi (tabella 1).

I sintomi ostruttivi sono attribuibili a due fattori: 1) la massa ghiandolare che comprime e riduce il calibro del lume cervico-uretrale (componente statica) e 2) l'aumento del tono della muscolatura liscia presente a livello prostatico e del collo vescicale (componente dinamica). I sintomi irritativi sono invece attribuiti all'insorgenza di disfunzio-

ni vescicali secondarie all'aumentata resistenza cronica al deflusso urinario. Gli alfa-litici intervengono sulla componente dinamica dell'ostruzione mentre la finasteride interviene esclusivamente sulla componente statica, riducendo il volume prostatico (figura 1).

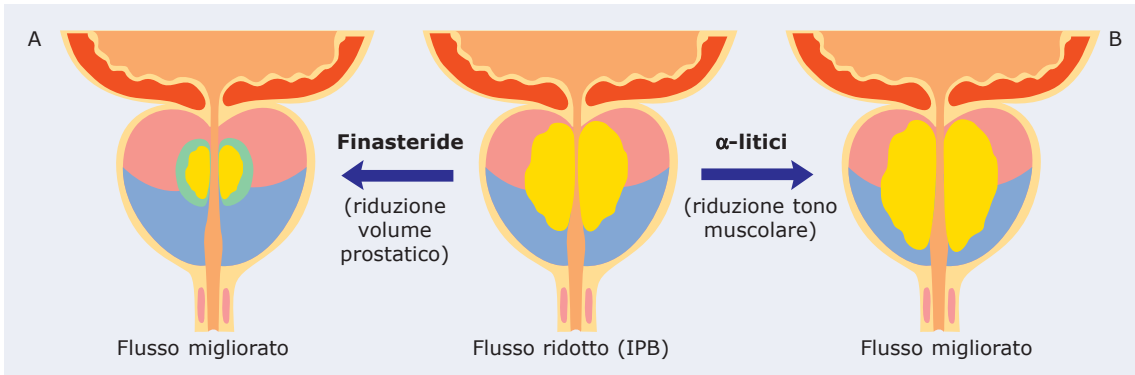
Recettori adrenergici ed ostruzione prostatica

Il tratto urinario inferiore è sottoposto ad un articolato controllo nervoso, sia simpatico sia parasimpatico e ciò implica la presenza di recettori capaci di legare specifici neurotrasmettitori. Gli studi su tessuto umano hanno mostrato l'esistenza di almeno 3 sottotipi di α_1 -adrenocettori⁷ classificati come α_{1A} , α_{1B} , ed α_{1D} , costituenti il gruppo dei recettori α_{1H} (High affinity) perché dotati di elevata affinità per la prazosina; a questi si affianca un'altra sottoclasse di recettori α_1 denominata α_{1L} (Low affinity), dotata di ridotta affinità per la prazosina e la cui funzione è ancora poco nota (figura 2). Il tratto urinario inferiore è denso di recettori α -adrenergici di varie sottoclassi, soprattutto α_1 ; studi istochimici, radioisotopici e funzionali hanno mostrato che tali recettori sono particolarmente rappresentati nello stroma prostatico, nel collo vescicale e nell'uretra prostatica di molte specie, compreso l'uomo⁸⁻¹⁰. Nel

Tabella 1. Sintomi ostruttivi ed irritativi legati alla iperplasia prostatica benigna.

Sintomi Ostruttivi	Sintomi Irritativi
Esitazione nella minzione	Urgenza minzionale
Intermittenza del getto urinario	Pollachiuria
Diminuzione del getto urinario	Senso di svuotamento vescicale incompleto
Sgocciolamento postminzionale	Nicturia
	Incontinenza da urgenza

Figura 1. Sintomatologia prostatica: influenza della componente statica (a) e dinamica (b) nell'ostruzione al flusso. È interessante notare che l'ostruzione al flusso non è necessariamente correlata alle dimensioni della prostata e che quindi la riduzione del volume prostatico non sempre si accompagna a miglioramento dei sintomi.

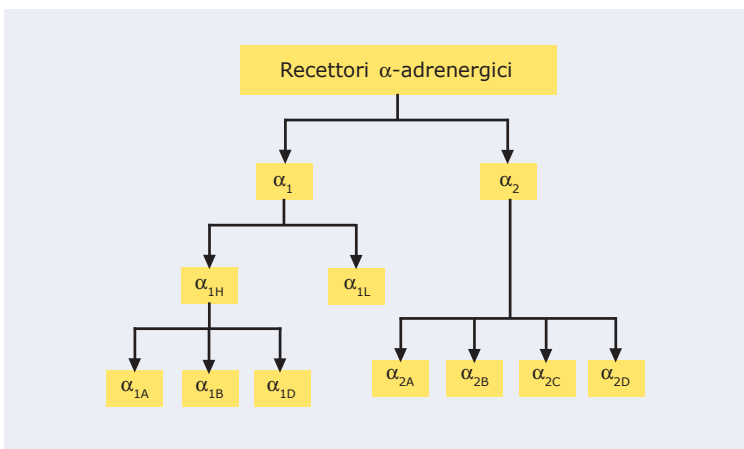


tessuto prostatico predomina il sottotipo recettoriale α_1 . Andersson ha rilevato che il recettore α_{1A} rappresenta il 60-85% degli α_1 -adrenocettori del tessuto prostatico¹¹, densità che aumenta ulteriormente nei pazienti affetti da IPB¹². I recettori adrenergici α_1 sono presenti anche a livello del detrusore, particolarmente in corrispondenza della cupola, del trigono e della base vescicale, ma il loro numero è esiguo e il loro contributo alla contrazione detrusoriale è incerto in condizioni fisiologiche¹³. Viceversa, nel detrusore sembra predominare il recettore β che, stimolato dalla noradrenalina, provoca rilassamento detrusoriale. Alcuni Autori hanno tuttavia osservato che un detrusore ipertrofico, come quello che si riscontra in corso di IPB sintomatica, può rispondere in modo paradossale allo stimolo adrenergico, contraendosi¹⁴. L'attivazione dei recettori adrenergici α_1 provoca contrazione muscolare, con conseguente riduzione del calibro a livello cervico-uretrale ed aumentata resistenza al deflusso. Il loro blocco, invece, provoca la riduzione del tono muscolare del tratto urinario inferiore con conse-

guente miglioramento dei sintomi legati alla IPB. Ne consegue che uno dei primi quesiti che lo studio dell'IPB pone è quanto l'ipertono muscolare incida sulla ostruzione. Nel paziente affetto da IPB si stima che circa il 50% della pressione endouretrale sia dovuto al tono della muscolatura liscia mediato dall'attivazione degli adrenocettori α_1 ¹⁰. Nella prostata umana sono stati identificati anche adrenocettori di tipo α_2 , ma gli effetti contrattili noradrenalina-mediati sono principalmente dovuti all'attivazione dei recettori α_1 ¹³. Tuttavia i recettori α_1 adrener-

gici sono ubiquitari nell'organismo umano e mediano numerose risposte biologiche. I recettori extraprostatici di maggiore interesse in questo contesto sono presenti a livello del sistema nervoso periferico e del sistema cardiovascolare. Recettori α_1 sono presenti in corrispondenza di alcuni neuroni colinergici del ganglio vescicale e potrebbero mediare, almeno in parte, la risposta stimolante della via bulbo-spinale sulla muscolatura detrusoriale¹⁵. Nel 1996, Ishizuka e collaboratori hanno dimostrato che la doxazosina agisce anche sui gangli spinali e

Figura 2. Distribuzione e classificazione dei vari sottotipi di recettori α -adrenergici presenti nelle basse vie urinarie.



paraspirali producendo un effetto inibitorio sulla muscolatura vescicale attraverso la riduzione dell'attività parasimpatica, a conferma della complessità dei meccanismi di controllo coinvolti¹⁶. Adrenocettori di tipo α e β sono presenti anche nel cuore e nei vasi sanguigni. Generalmente, la stimolazione dei recettori β provoca una vasodilatazione e la stimolazione dei recettori α causa una vasocostrizione. Sebbene vi siano differenze tra specie animali ed anche tra distretti vascolari, tutti i sottotipi di recettore α_1 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} ed α_{1I}) sembrano essere coinvolti nella vasocostrizione arteriosa e quindi nella omeostasi del tono pressorio sistemico¹⁷.

Dall'uroselettività recettoriale all'uroselettività clinica

Tutti i farmaci attualmente impiegati per il trattamento dell'IPB sono selettivi per i recettori α_1 e numerosi studi hanno dimostrato la loro efficacia nel trattamento dei sintomi legati all'IPB¹⁸. Tuttavia l'ubiquitarie-

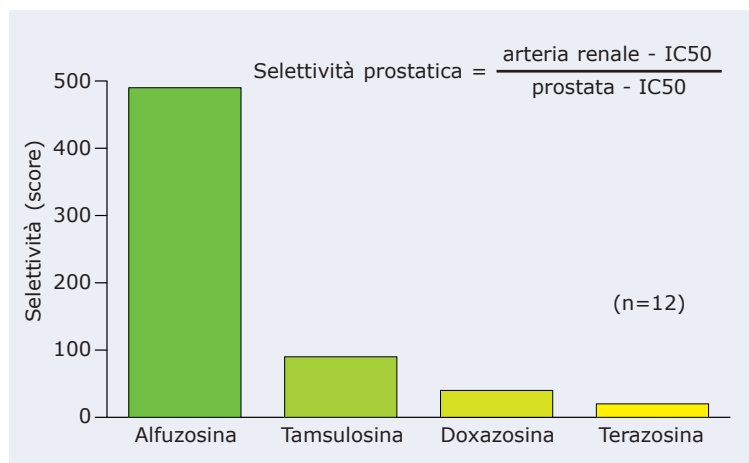
Tabella 2. Selettività farmacologica espressa come valore relativo in rapporto all'affinità recettoriale. (Adattata deMey C¹⁹).

Farmaco α_1 -bloccante	α_{1A} vs. α_{1B}	α_{1A} vs. α_{1D}
Alfuzosina	0,3	0,7
Doxazosina	0,2	0,5
Prazosina	0,3	1,0
Tamsulosina	15,8	2,7
Terazosina	0,2	0,6

tà del recettore α_1 pone il problema degli effetti collaterali extraprostatici: ipotensione ortostatica, vertigini, cefalea e congestione nasale. Complessivamente tali effetti collaterali rendono gli α -litici inutilizzabili in circa il 10% dei pazienti. Sulla scorta di queste osservazioni, molte risorse sono state indirizzate nell'individuazione di un alfa-litico ideale, capace cioè di legare in maniera più specifica il sottotipo recettoriale α_{1A} , con l'evidente intento di ridurre i disturbi urinari senza agire su altri distretti. Alla fine degli anni '80 è stata introdotta una molecola dotata di maggiore selettività per la subunità α_{1A} , la tamsulosina. Gli alfa-litici possono

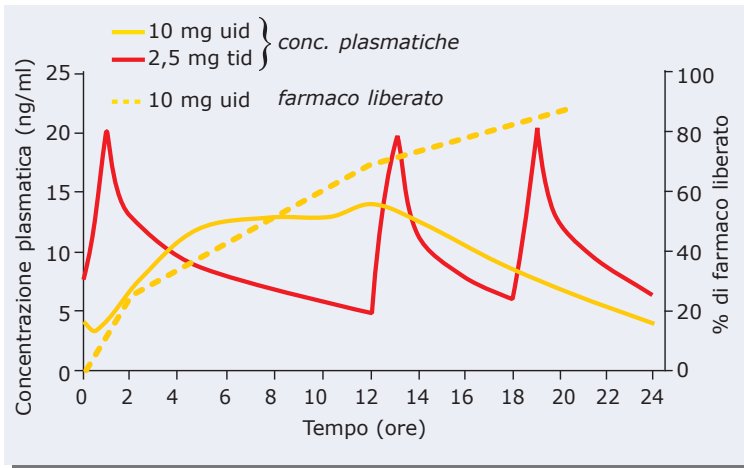
essere quindi suddivisi, sotto il profilo farmacologico, in relazione alla loro selettività per i sottotipi recettoriali (tabella 2). Nel 1994 Yamada *et al.* hanno riscontrato che la tamsulosina è dotata di una affinità per i recettori prostatici che supera quella per i siti vascolari aortici di almeno 12 volte²⁰ ma più recentemente, Amadesi *et al.*²¹ hanno studiato la selettività relativa di alcuni α -bloccanti verso tessuto prostatico e vascolare umano ed hanno trovato che la prazosina, la tamsulosina e la terazosina non hanno nessuna selettività per il tessuto prostatico rispetto all'arteria renale, arteria mesenterica, vena safena o vena ombelicale. Hanno concluso che le eventuali differenze cliniche tra un farmaco e gli altri non poteva dipendere da affinità diverse per recettori prostatici rispetto ai recettori vascolari né da una diversa distribuzione dei recettori nei diversi tessuti.

Figura 3. Selettività recettoriale prostatica vs selettività recettoriale per l'arteria renale di vari alfa-litici: da questo rapporto origina la selettività clinica, ovvero il rapporto fra efficacia ed effetti indesiderati. (Dati da Eckert *et al.*²⁵).



I meccanismi di controllo preposti allo svuotamento vescicale sono finemente regolati. I recettori α_{1A} delle basse vie urinarie giocano un ruolo determinante, ma non si può escludere il coinvolgimento anche degli altri alfa-adrenocettori.

Figura 4. Farmacocinetica dell'alfuzosina a rilascio controllato. La linea tratteggiata indica la dose rilasciata nell'arco delle 24 ore; la linea continua indica l'andamento delle concentrazioni plasmatiche.



Tuttavia, l'azione superselettiva sui recettori prostatici non necessariamente si associa ad una maggiore efficacia clinica, in quanto il meccanismo di controllo dello svuotamento è complesso e non si può escludere il contributo importante anche da parte degli altri sottotipi α_1 presenti nella vescica e nel midollo spinale. Infatti, la maggior parte degli studi oggi disponibili sembra dimostrare un'efficacia pressoché sovrapponibile dei vari alfa-litici, sia come riduzione della sintomatologia (30-40%) sia come aumento del flusso urinario (16-25%)²² (tabella 3). Numerosi studi hanno mostrato la loro superiorità rispetto al trattamento con placebo. Vari strumenti sono stati utilizzati per misurare e quantificare obiettivamente e soggettivamente i cambiamenti dovuti al trattamento con i farmaci atti a migliorare i sintomi dell'ostruzione cervico-uretrale. Il flusso urinario espresso in ml/sec (misurato attraverso l'impiego dell'uroflussimetria) ed il residuo postmizionale di urina (misurato attraverso l'ecografia o la cateterizzazione) sono in-

dici del grado di ostruzione e vengono spesso riportati negli studi di farmacoterapia dell'IPB. Altri indici comunemente utilizzati sono il punteggio derivante dalla compilazione di un questionario da parte del paziente. Questi questionari contengono domande circa l'entità dei sintomi e la qualità della vita. Chapple¹⁸ ha mostrato che la terapia con i diversi α -bloccanti compresa alfuzosina, terazosina, doxazosina e tamsulosina risulta, per tutti i farmaci studiati, in un miglioramento significativo. In conseguenza di queste acquisizioni, il concetto di uroselettività ha spostato il proprio fuoco dalla selettività recettoriale a quella clinica, definita come "il grado di effetti desiderati sull'ostruzione e sui sintomi del tratto urinario inferiore in rapporto agli effetti avversi"²³. Brune *et al.*²⁴ hanno studiato la capacità degli alfa-litici di bloccare gli effetti della fenilefrina sulla pressione arteriosa e sulla pressione uretrale nel cane non anestetizzato. Hanno trovato che tutti gli α -bloccanti studiati avevano un effetto sulla pressione arteriosa e che la tamsulosi-

Gli alfa-litici mostrano efficacia sovrapponibile sui sintomi e sul flusso urinario, indipendentemente dalla selettività recettoriale, che sembra influenzare soprattutto la frequenza di effetti collaterali.

na era l'antagonista più potente per tutti i tipi di recettore. Al dosaggio di 0,1 mg/kg, l'effetto ipotensivo di tamsulosina superava quello di terazosina e doxazosina, ma a dosaggi con uguale effetto sulla pressione uretrale tamsulosina aveva un effetto sulla pressione arteriosa inferiore rispetto a doxazosina e terazosina. Gli Autori hanno concluso che la selettività urologica di tamsulosina è modesta ma maggiore a quella di doxazosina e terazosina. Un altro metodo di studio utile è quello che mette in relazione l'affinità dei vari alfa-litici sia con i recettori α_1 presenti sull'arteria renale sia con quelli presenti sul tessuto prostatico. Una comparazione di questo tipo è stata eseguita da Eckert e collaboratori fornendo i risultati di figura 3²⁵. Alcuni esperti hanno messo in dubbio, anche per quanto riguarda la riduzione dell'incidenza degli effetti collaterali, il valore teorico dell'impiego di un farmaco alfa-bloccante selettivo per il tessuto prostatico. Lepor²⁶ ha notato che, vertigine ed astenia, gli effetti collaterali più frequenti e fastidiosi collegati all'assunzione degli α -litici, si verificano spesso in assenza di cambiamenti significativi della pressione arteriosa. Nessuno studio sugli α -bloccanti ha stabilito una sicura correlazione tra ipotensione ed effetti collaterali

Tabella 3. Efficacia ed effetti collaterali dei principali alfa-litici. I risultati ottenuti dagli studi clinici sull'IPB sono generalmente disomogenei in rapporto ai differenti metodi di misurazione dei sintomi (IPSS, AUA, Boyarsky), alle caratteristiche dei pazienti inclusi (età e gravità della malattia) nonché ai dosaggi ed alla durata del trattamento.

Farmaco/Autore	Δ (%) vs basale		Frequenza (%)			
	Qmax	Score	Ipo	Eia	Vert	Cef
Alfuzosina (10 mg)						
Van Kerrebroeck 2001 ²⁸	25	-40	0,7	nd	2,1	1,4
Terazosina						
Roehrborn 1996 ²⁹	23	-38	1,9	1,4	12	nd
Elhilali 1996 ³⁰	24	-32	2,5	nd	19,8	7,4
Tamsulosina						
Abrams 1997 ³¹	12,6	-20,1	nd	0	3	0
Chapple 1996 ³²	16,0	-35	0.0	4,5	3,4	2,1

Ipo=Ipotensione; Eia=Disturbi dell'eiaculazione; Ver=Vertigini; Cef=Cefalea

e il meccanismo eziopatogenetico delle vertigini e dell'astenia non è stato ancora completamente chiarito. Questi effetti potrebbero essere anche dovuti all'azione del farmaco sui recettori α presenti a livello del sistema nervoso centrale. La mancanza di un'effetto pressorio, quindi, non necessariamente significa un vantaggio clinico per il paziente. Inoltre, l'esperienza con alcuni farmaci, compresi la terazosina e la doxazosina, ha mostrato che riduzioni significative di pressione arteriosa si verificano soltanto in pazienti ipertesi mentre l'effetto pressorio in pazienti normotesi è insignificante²⁷.

Djavan e Marberger²² hanno paragonato indirettamente i risultati ottenuti da studi con placebo e studi comparativi presenti nella letteratura e hanno esaminato la tollerabilità di terazosina, doxazosina, alfuzosina e tamsulosina. La tollerabilità dei farmaci è stata valutata attraverso la percentuale dei pazienti che ha dovuto sospendere il trattamento per l'insorgenza di eventi avversi e l'incidenza di eventi quali l'ipotensione orto-

statica e le vertigini. Hanno concluso che alfuzosina (soprattutto la formulazione a rilascio prolungato) e tamsulosina sembrano essere meglio tollerati rispetto a doxazosina e terazosina. La percentuale dei pazienti che hanno dovuto sospendere il trattamento con tamsulosina e alfuzosina era paragonabile al tasso di sospensione nei pazienti trattati con placebo ed era attorno al 4-10% mentre negli studi con terazosina e doxazosina la percentuale di sospensione riportata variava dall'8 al 20%.

Prospettive future

Sulla base dei risultati prima citati, le linee di ricerca sono oggi indirizzate su due versanti. In primo luogo rimane da appurare il ruolo degli altri sottotipi recettoriali oltre gli α_{1A} ed eventualmente sintetizzare molecole con spiccata selettività anche per tali recettori. L'altra area di ricerca si basa sul miglioramento delle proprietà farmacocinetiche di molecole con provata efficacia clinica. In questo senso sembrano determinanti tre

parametri:

- concentrazioni farmacologiche nel tessuto prostatico *in toto*
- velocità di raggiungimento del picco plasmatico
- concentrazioni medie all'equilibrio.

L'alfa-litico ideale dovrebbe possedere alcune caratteristiche dettate soprattutto dalla classe di pazienti a cui si rivolge (anziani) e dal piano di trattamento previsto (cronico). Queste sono: 1) un rapido esordio d'azione, 2) un miglioramento apprezzabile della sintomatologia, 3) una bassa incidenza di effetti collaterali e 4) un ridotto numero di somministrazioni giornaliere. La tamsulosina possiede una farmacocinetica che permette la monosomministrazione giornaliera e negli ultimi 10 anni sono stati compiuti numerosi sforzi per migliorare il profilo farmacologico di farmaci già noti per la loro efficacia. Sembra promettente una nuova formulazione dell'alfuzosina a rilascio controllato. Le potenzialità offerte da queste formulazioni sarebbero

numerose: in primo luogo l'assorbimento del farmaco non è influenzato dall'assunzione del cibo e quindi dal pH gastrico, un aspetto rilevante nel paziente anziano; inoltre la lenta dissoluzione della compressa determina un andamento più li-

neare, con concentrazioni ematiche molto più fisiologiche nel tempo. Studi condotti con alifuzosina SR dimostrano che alla 12^a ora dall'assunzione solo il 60-70% del principio attivo è stato rilasciato ed alla 20^a vi è ancora una riserva pari a circa

il 10% della dose somministrata (figura 4). In termini pratici, ciò significa una stimolazione recettoriale costante nell'arco delle 24 ore, con minor impatto sui recettori adrenergici vascolari e minor incidenza di effetti collaterali. **TiM**

Alpha-blockers in Benign Prostatic Hyperplasia

Summary

Alpha-1 adrenoceptor blockers are currently employed as front-line treatment for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH). Alpha-1 adrenoceptors are involved in the regulation of a large number of physiologic processes. Studies have shown that alpha-1 adrenoceptors are abundant in the prostatic stroma, bladder neck and prostatic urethra of many species, including man. All alpha blockers currently in use for the treatment of BPH are selective for the α_1 receptors, but differ slightly in their relative affinity for the α_1 receptor subtypes. The main problem with their use is their side effects - principally orthostatic hypotension, dizziness, headache, and nasal congestion. Theoretically, the selective blockade of prostatic receptors could achieve maximum effect on the lower urinary tract while having minimum effect on other body systems, such as the cardiovascular system, but this approach would ignore the possible contribution of extraprostatic receptors as participants in the complex etiological mechanism. An alternative way of minimizing side effects consists of improving the pharmacodynamic properties of drugs with proven efficacy.

Lovaliso JAJ, Bono AV. Alpha-blockers in Benign Prostatic Hyperplasia. *Trends Med* 2002; 2 (2):91-98.

Bibliografia

1. Ciranni R, Giusti L, Fornaciari G. Prostatic hyperplasia in the mummy of an italian renaissance prince. *Prostate* 2000; 45:320-322.
2. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338:469-471.
3. Napalkov P, Maisonneuve P, Boyle P. Worldwide patterns of prevalence and mortality from benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995; 46(3 Suppl A):41-46.
4. Chute CC, Pauser LA, Girman CJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150:85-89.
5. ISTAT
6. McNicholas TA. Management of symptomatic BPH in the UK: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36 (Suppl 3):33-39.
7. Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, et al. International Union of Pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev* 1995; 47:267-270.
8. Lepor H, Tang R, Meretyk S, et al. Binding and functional properties of alpha 1 adrenoceptors and area density of smooth muscle in the canine prostate. *J Urol* 1992; 148:1310-1313.
9. Lepor H, Zhang W, Kobayashi S, et al. A comparison of the binding and functional properties of alpha-1 adrenoceptors and area density of smooth muscle in the human, canine and rat prostates. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270:722-727.
10. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975; 47:193-202.
11. Andersson KE, Lepor H, Wyllie MG. Prostatic alpha 1-adrenoceptors and uroselectivity. *Prostate* 1997; 30:202-215.
12. Yamada S, Ashizawa N, Ushijima H, et al. Alpha-1 adrenoceptors in human prostate: characterization and alteration in benign prostatic hypertrophy. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 242:326-30.
13. Appell RA, England HR, Hunsell AR, et al. The effects of epidural anaesthesia on the urethral closure pressure profile in patients with prostatic enlargement. *J Urol* 1980; 124:410-411.
14. Perlberg S, Caine M. Adrenergic response of bladder muscle in prostatic obstruction. Its relation to detrusor instability. *Urology* 1982; 20:524-527.
15. Somogyi GT, Tanowitz M, de Groat WC. Prejunctional facilitatory alpha 1-adrenoceptors in the rat urinary bladder. *Br J Pharmacol* 1995; 114:1710-1716.
16. Ishizuka O, Persson K, Mattias-

- son A, *et al.* Micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction: role of spinal alpha 1-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1996; 117:962-966.
17. **Hatano A, Takahashi H, Tamaki M, *et al.*** Pharmacological evidence of distinct alpha 1-adrenoceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic urethra and peripheral artery. *Br J Pharmacol* 1994; 113:723-728.
 18. **Chapple CR.** Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia - the potential role for α_1 -adrenoceptor subtype specific blockade. *Br J Urol* 1998; 81(suppl 1):34-37.
 19. **deMey C.** α_1 -blockers for BPH: Are there differences? *Eur Urol* 1999; 36(suppl 3): 52-63.
 20. **Yamada S, Tanaka C, Kimura R, *et al.*** Alpha-1 adrenoceptors in human prostate: Characterization and binding characteristics of alpha-1 antagonists. *Life Sci* 1994; 54: 1845-1854.
 21. **Amadesi S, Varani K, Spisani L, *et al.*** Comparison of Prazosin, Terazosin and Tamsulosin: Functional and binding studies in isolated prostatic and vascular human tissues. *Prostate* 2000;47:231-238.
 22. **Djavan B, Marberger M.** A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999; 36: 1-13.
 23. **Jardin A, Andersson KE, Caine M, *et al.*** Alfa-blockers, therapy in benign prostatic hyperplasia. In: Denis L, Griffiths K, Khoury S, *et al* (eds). *The fourth international Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*. Scientific Communications Ltd, 1998: 599-609.
 24. **Brune ME, Katwala SP, Milicic I, *et al.*** Effects of Selective and nonselective alpha-1-adrenoceptor antagonists on intraurethral and arterial pressures in intact conscious dogs. *Pharmacology* 1996; 53:356-368.
 25. **Eckert RE, Jutz J, Alloussi S, *et al.*** Prostate selectivity of alpha-1-adrenoceptors blockers. AUA, Dallas, 1999. Poster.
 26. **Lepor H.** Prostate selectivity of Alpha-blockers: from receptor biology to clinical medicine. *Eur Urol* 1996; 29 (suppl. 1):12-16.
 27. **Kaplan SA.** Doxazosin in physiologically and pharmacologically normotensive men with benign prostatic hyperplasia: A study of safety and efficacy. *Urology* 1995; 46:512-517.
 28. **Van Kerrebroeck EV.** The efficacy and safety of a new once-a-day formulation of an α -blocker. *Eur Urol* 2001; 39 (Suppl. 6):19-26.
 29. **Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, *et al.* for the HYCAT Investigator Group.** The HYtrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996, 47:159-168.
 30. **Elhiali MM, Ramsay EW, Barkin J, *et al.*** A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996; 47:335-342.
 31. **Abrams P, Speakman M, Stott M, *et al.*** A dose-ranging study of the efficacy and safety of tamsulosin, the first prostate-selective α_{1A} -adrenoceptor antagonist, in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *Br J Urol* 1997; 80:587-596.
 32. **Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, *et al.*** Tamsulosin, the first prostate-selective α_{1A} -adrenoceptor antagonist: a meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *Eur Urol* 1996; 29:155-167.

Estratti personalizzati

Le ristampe di articoli ed inserti che appaiono in *TiM* sono disponibili contattando la nostra redazione.

Personalizzate secondo le necessità, le ristampe sono utili per:

- Sviluppare un'efficace comunicazione scientifica con la Classe Medica
- Fornire letteratura di prodotto o di servizio
- Creare materiale distributivo per attività promozionali
- Presentare materiale informativo a conferenze e seminari

Trends in
Medicine

Per informazioni immediate sugli estratti contattare:

Michela Solbiati
tel. 0296702708
fax. 0296702677
e-mail: pharmaproject@libero.it



Aggiornamento rapido sui grandi trial

Inizia con questo numero l'esame degli studi di grande impatto, o di particolare attualità nella pratica clinica.

Gli studi sono selezionati esclusivamente da riviste internazionali di grande prestigio e impatto e sono sintetizzati per rendere fruibili i contenuti anche al clinico più impegnato.

Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346:653-661.

Zoledronato per via endovenosa nella donna in post-menopausa con ridotta densità minerale ossea

Background

Ogni donna oltre i 50 anni ha una probabilità su tre di frattura vertebrale ed una su sei di frattura dell'anca. La prevenzione si basa sull'assunzione giornaliera di calcio (almeno 1,2 g/die) e di Vit D (400-800 UI/die) e su un regolare esercizio fisico. La terapia farmacologica può incrementare la densità ossea e ridurre il rischio di fratture nella donna con osteoporosi, ma solo una piccola frazione di donne a rischio riceve una terapia adeguata. Gli ostacoli ad una migliore assistenza derivano da problemi diagnostici e dalla scarsa compliance del paziente. Tra le scelte disponibili solo la classe dei bifosfonati ha dimostrato di ridurre il rischio di fratture dell'anca. Tuttavia, i bifosfonati per os sono gravati da ridotta biodisponibilità, effetti collaterali frequenti e talora severi e bassa compliance. Per tale motivo vie e modalità di somministrazione più agevoli sarebbero auspicabili.

Disegno dello studio

Studio in doppio cieco, randomizzato contro placebo su 351 donne in menopausa (età 45-80 anni) da più di 5 anni con densità ossea almeno 2 deviazioni standard sotto il valore medio della popolazione adulta giovane, con non più di una frattura vertebrale allo screening e con densità ossea (espressa come T score) di $-2,9$. Lo studio ha riguardato 24 centri di 10 nazioni, 5 dei quali in Italia.

Endpoint primario

Densità ossea delle vertebre lombari (misurata anche la densità ossea della testa del femore e del radio distale).

Farmaco

Zoledronato e.v. con iniezione di 20 ml in 5 minuti con formulazioni e dosaggi diversi a seconda del gruppo (tabella 1).

Misurazioni

A) Determinazione della densità ossea ai tempi 0, 6, 9 e 12 mesi
B) Markers di neoformazione e riassorbimento osseo: fosfatasi alcalina, osteocalcina sierica, N-telopeptide urinario e C-telopeptide sierico legati al collagene di tipo I.

Risultati

Per tutta la durata dello studio i valori di densità ossea raggiunti sono risultati significativamente più alti di quelli del gruppo di placebo a tutte le dosi e con tutti gli intervalli di somministrazione ($p < 0,001$). Non si sono rilevate differenze di densità ossea tra i diversi gruppi di trattamento (figura 1). A 12 mesi la densità ossea

Tabella 1. Randomizzazione e modalità di somministrazione di zoledronato. Tre gruppi ricevono lo stesso dosaggio globale. Tutte le pazienti hanno ricevuto calcio (1 g/die).

Randomizzazione	Dosaggio	Dose totale
Gruppo 1	0,25 mg ogni 3 mesi	1,0 mg
Gruppo 2	0,5 mg ogni 3 mesi	2,0 mg
Gruppo 3	1,0 mg ogni 3 mesi	4,0 mg
Gruppo 4	2,0 mg ogni 6 mesi	4,0 mg
Gruppo 5	4,0 mg unica somministrazione	4,0 mg
Gruppo 6	Placebo	0,0 mg

Figura 1. Efficacia di diversi schemi terapeutici di zoledronato sulla densità ossea del rachide lombare con cinque diversi schemi di trattamento.

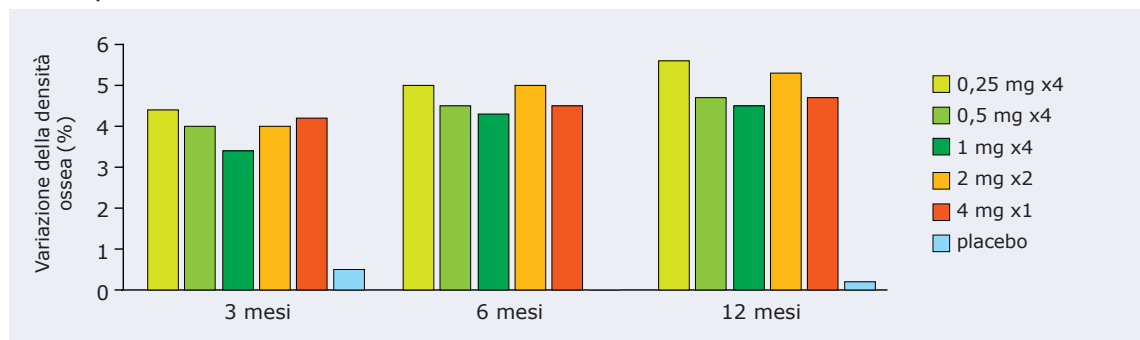


Figura 2. A. Media dei valori dei markers di riassorbimento osseo per tutti i gruppi trattati con zoledronato in confronto a placebo. B. Variazioni della densità ossea a 12 mesi in funzione del farmaco e dello schema terapeutico.

A				B		
Markers di riassorbimento osseo Variazioni percentuali medie				Dosaggio richiesto per equivalenza d'effetto a 12 mesi		
		Zoledronato	Placebo	Schema terapeutico	Variazioni di densità ossea	
1 mese	C-telopeptide	da -65 a -83	invariato	Zoledronato	0,25 mg x4 e.v./3 mesi 0,5 mg x4 e.v./3 mesi 1 mg x4 e.v./3 mesi 2 mg x2 e.v./6 mesi 4 mg x1 e.v./anno	4,3-5,1%
	N-telopeptide	da -50 a -69	invariato	Risedronato	5 mg/die per os	3%
12 mesi	C-telopeptide	da -49 a -52	-8	Pamidronato	150 mg/die e.v.	~5%
	N-telopeptide	da -54 a -65	+3	Ibandronato	2,5-5,0 mg/die e.v.	~5%
				Alendronato	10 mg/die per os	~5%

media del rachide lombare nei gruppi in trattamento con zoledronato è risultata 4,3-5,1% più elevata della densità media del gruppo placebo (0,4%). Non vi sono state fratture spontanee. I markers di assorbimento osseo hanno raggiunto il massimo dell'inibizione dopo 1 mese di trattamento (da -65 a -83% di C-telopeptide sierico e da -50 a -69% del rapporto tra N-telopeptide urinario e creatinina). L'inibizione del riassorbimento era ancora presente dopo 12 mesi indipendentemente dal dosaggio e dalle modalità di somministrazione (figura 2).

Sicurezza

L'incidenza di eventi avversi è stata simile in tutti i gruppi trattati con zoledronato. Si sono manifestati episodi di dolore muscoloscheletrico, nausea o febbre, tutti giudicati di lieve entità. La maggior parte di questi si è manifestata alla prima iniezione. Cinque donne si sono ritirate dallo studio per eventi avversi da zoledronato (1,9%), apparsi dopo la prima iniezione. Gli eventi non erano proporzionali alla dose impiegata: due sono occorsi a donne in terapia con il dosaggio più basso, due a donne in terapia con il dosaggio più alto.

Key message

La somministrazione e.v. intermittente di zoledronato produce incrementi di densità ossea e cambiamenti nei markers di ricambio osseo paragonabili a quelli osservati con terapia convenzionale con altri bifosfonati (vedi figura 2B). Lo studio indica che intervalli di dosaggio ampi, fino a 4 mg una sola volta all'anno, mantengono un'azione efficace per lungo tempo. La somministrazione ad intervalli ampi, ogni 6-12 mesi, dovrebbe consentire una migliore compliance da parte del paziente ed una riduzione dei costi. Allo stato attuale non si può dire se siano possibili, a parità di efficacia, intervalli di somministrazione ancora più lunghi.

Geba GP, Weaver AL, Polis AB, et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. A randomized trial. JAMA 2002; 287:64-71.

Efficacia di rofecoxib, celecoxib e paracetamolo nell'osteoartrosi del ginocchio. Studio randomizzato

Background

L'osteoartrosi (OA) è il disturbo articolare più comune ed è causa frequente d'invalidità. Come terapia di prima scelta per il trattamento sistemico dell'OA sintomatica, le Linee Guida più recenti (2000) dell'American College of Rheumatology raccomandano l'impiego di paracetamolo. I FANS tuttavia, nonostante la frequente incidenza di effetti indesiderati a carico dell'apparato gastro-intestinale, continuano ad essere ampiamente prescritti, perché uniscono all'effetto antidolorifico anche quello antinfiammatorio.

Disegno dello studio

Studio randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, multicentrico (29 cliniche).

Pazienti e gruppi

382 pazienti con età >40 anni con OA del ginocchio trattata precedentemente con FANS o paracetamolo.

I pazienti sono stati randomizzati in quattro gruppi: rofecoxib 12,5 mg/die, rofecoxib 25 mg/die, celecoxib 200 mg/die e paracetamolo 4000mg/die per 6 settimane.

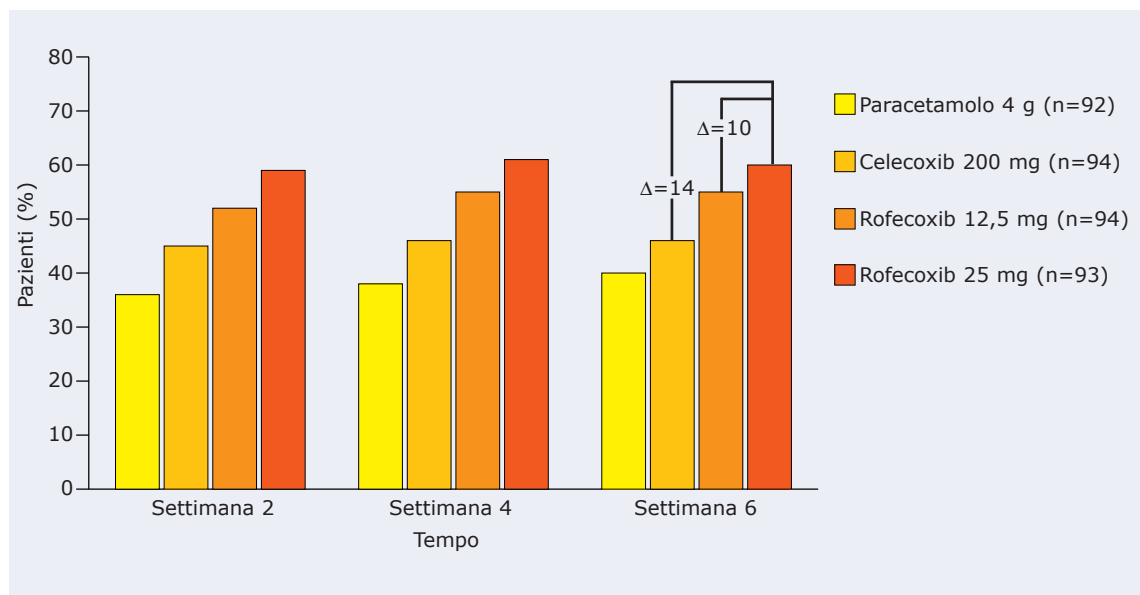
Parametri di misurazione

Le valutazioni ai giorni 1 e 6 e dopo 6 settimane comprendevano: dolore alla deambulazione, dolore notturno, dolore a riposo e rigidità mattutina. Questi parametri sono stati misurati secondo gli indici delle Università del Western Ontario, il McMaster WOMAC Osteoarthritis Index ed il PGART (Patient Global Assesment of Response to Treatment). E' stata infine valutata la risposta globale alla terapia nei 4 gruppi di trattamento.

Tabella1. Variazioni medie a 6 giorni ed a 6 mesi rispetto al basale del dolore, della rigidità mattutina e della limitazione funzionale.

Parametri	Paracetamolo 4 g	Celecoxib 200 mg	Rofecoxib 12.5 mg	Rofecoxib 25 mg
Dopo 6 giorni				
Dolore notturno	-18,8	-16,7	-22,0	-25,2
Dolore alla deambulazione	-20,6	-26,4	-29,0	-32,2
Dolore a riposo	-12,5	-15,5	-18,6	-21,8
Rigidità mattutina	-20,9	-25,7	-28,4	-30,4
Dopo 6 mesi				
Dolore notturno	-23,6	-22,6	-25,2	-32,7
Dolore alla deambulazione	-30,3	-36,2	-35,1	-42,0
Dolore a riposo	-21,7	-23,4	-24,8	-31,1
Rigidità mattutina	-22,3	-29,1	-29,0	-36,2
Sintomo dolore	-24,9	-28,6	-28,0	-35,4
Sintomo rigidità	-21,6	-27,9	-28,2	-35,0
Sintomo limitazione funzionale	-19,5	-24,9	-24,3	-29,7

Figura 1. Percentuale di pazienti con risposta buona o eccellente secondo i criteri PGART alle settimane 2, 4 e 6 di trattamento.



Risultati

Il 79% dei pazienti ha completato lo studio. Rispetto ai gruppi in trattamento con gli inibitori della COX-2, un numero maggiore di pazienti in trattamento con paracetamolo ha interrotto lo studio per l'inefficacia della terapia (31% vs 19%). A 6 giorni di terapia il rofecoxib a 25 mg/die ha dimostrato la maggiore efficacia, seguito da rofecoxib 12,5 mg/die, celecoxib 200 mg/die e paracetamolo 4 g/die. La tabella 1 riassume la riduzione della sintomatologia in funzione del farmaco e del tempo di terapia, mentre la figura 1 illustra la percentuale di pazienti che hanno soggettivamente riferito una risposta buona o eccellente alla terapia.

Sicurezza

L'incidenza di eventi avversi all'apparato gastrointestinale è stata generalmente bassa ed uniforme nei gruppi. Non vi sono stati episodi di sanguinamento od ulcera gastrointestinale durante tutta la durata dello studio. Il 2% dei pazienti ha sviluppato ipertensione (1-3 pazienti per gruppo), ma in nessun caso ciò ha determinato la rimozione dallo studio. La comparsa di edema ai piedi ed alle caviglie (0-3,2%) è stato il tipo più comune di edema riscontrato. Due pazienti (1 in terapia con rofecoxib 25 mg/die e l'altro con paracetamolo) sono stati esclusi dallo studio per edema alle estremità. Due pazienti (1 in terapia con rofecoxib 25 mg/die, l'altro con celecoxib) hanno avuto manifestazioni da ritenzione idrica, pur non avendo manifestato sintomi di scompenso cardiaco. Non vi sono stati eventi di infarto miocardico.

Key message

Rofecoxib al dosaggio di 25 mg/die ha dimostrato maggiore efficacia e tollerabilità nei confronti di paracetamolo (4 g/die), celecoxib (200 mg/die) e rofecoxib (12,5 mg/die). La coerenza dei dati su tutti gli endpoints misurati sottolinea la maggiore efficacia degli inibitori della COX-2, soprattutto rofecoxib al dosaggio di 25 mg/die, rispetto al paracetamolo a dosaggio pieno nel trattamento dell'OA del ginocchio.

3RD FORUM OF EUROPEAN NEUROSCIENCE

Parigi, 13-17 Luglio 2002
Palazzo dei Congressi



Comitato Esecutivo FENS

G. Di Chiara (Italia) - Presidente
P. Magistretti (Svizzera) - Presidente Eletto
M. Di Luca (Italia) - Segretario Generale
H. Kettenmann (Germania) - Tesoriere
R. Nitsch (Germania) - Tesoriere eletto
S.E. Huck (Austria) - Comitato didattico
F.H. Lopes da Silva (Olanda) - Comitato di programma
D.A. Poulain (France) - Comitato organizzativo locale

Segreteria Scientifica

Société des neurosciences
FENS Forum 2002
Université Victor Segalen
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux cedex - FRANCE
Fax: +33 (0) 5 5757 3750
e-mail: fens2002@bordeaux.inserm.fr

Segreteria Organizzativa

Atout Organisation Science
FENS Forum 2002
Village d'entreprises de Saint Henri
Rue Anne Gacon - Lot 24
13016 Marseille - FRANCE
Fax: +33 (0)4 9615 1251
e-mail: fens2002@atout-org.com

A nome della "Federation of European Neuroscience Societies (FENS)", la Società di Neuroscienze di Francia ospiterà a Parigi il prossimo "Forum 2002 of European Neuroscience".

La partecipazione a questi incontri è andata progressivamente crescendo ad indicare che la Federazione è riuscita nell'intento di riunire ricercatori di diverse nazioni europee. Il successo di questo Forum dimostra anche il bisogno ed il desiderio degli scienziati europei di trovarsi insieme per condividere interessi comuni e per trovare nuove opportunità di collaborazione. In un periodo in cui la comunità europea sta cercando di sviluppare ed aiutare la ricerca scientifica, i ricercatori di neuroscienze devono cogliere l'opportunità di queste collaborazioni

per esprimere in pieno la vitalità della ricerca europea.

Il comitato responsabile del programma ha organizzato letture plenarie e simposi, scelti tra diverse proposte sollecitate dall'organizzazione. Inoltre, vi sarà ampio spazio e tempo per la presentazione di posters per consentire al Forum di rispecchiare gli ultimi progressi nelle varie branche delle neuroscienze.

Il comitato organizzativo locale, designato dalla società di neuroscienze, sta compiendo ogni sforzo possibile per garantire il successo della manifestazione.

Per favorire la partecipazione di giovani studenti è possibile la registrazione con tariffe particolarmente vantaggiose.

Programma

Sabato 13 Luglio

Letture presidenziali

16:00-17:00 - **E.R. Kandel** (USA): Geni, sinapsi e memoria a lungo termine

Domenica 14 Luglio

08:15-09:15 - **A.L. Benabid** (FR): Stimolazione cronica del cervello umano

17:30-18:30 - **T.C. Südhof** (USA): Sistemi d'attivazione del calcio nel rilascio di neurotrasmettitori

Lunedì 15 Luglio

08:15-09:15 - **P. Somogyi** (UK): Compartimentalizzazione sinaptica e molecolare della superficie neuronale della corteccia cerebrale

17:30-18:30 - **F.H. Gage** (USA): Regolazione funzionale della neurogenesi nel cervello adulto

Martedì 16 Luglio

08:15-09:15 - **Premio di ricerca FENS della Boehringer Ingelheim**: da attribuirsi ad un ricercatore europeo

17:30-18:30 - **L.G. Ungerleider** (USA): Meccanismi di attenzione visuale del cervello umano

Mercoledì 17 Luglio

08:15-09:15 - **A. Aguzzi** (CH): Biologia molecolare delle malattie prioniche

Letture presidenziali

13:00-14:00 - **T.W. Robbins** (UK): Neuromodulazione della funzione cognitive: implicazioni neuropsichiatriche

SIMPOSI

Domenica 14 Luglio

09:30-11:00

- Segnali presinaptici modulanti la trasmissione delle sinapsi centrali
- Immagini funzionali di sensori chimici
- La funzione dell'ippocampo e la sua relazione con il movimento
- Analisi dei segnali acustici nella corteccia uditiva e nei nuclei acustici subcorticali. Meccanismi molecolari sottostanti le proiezioni sensoriali
- Plasticità del cervello materno
- Tossicità eccitatoria nelle malattie neurodegenerative
- Simposio Speciale

14:00-15:30

- Neurobiologia del morbo di Parkinson
- Basi chimiche della rigenerazione assonale
- Integrazione di segnale nella corteccia visiva
- Trasmissione del segnale G-proteina-indipendente di sette recettori transmembrana di neurotrasmettitori
- Giunzioni Gap nel sistema nervoso centrale: dalle molecole alla funzione
- La corteccia pre-frontale: dalla plasticità sinaptica alle funzioni cognitive
- Contributo della tecnologia "gene knockout" nella ricerca sulle sostanze da abuso
- Special symposium

Lunedì 15 Luglio

9:30-11:00

- Genetica psichiatrica nel mondo post-genomico
- Riconoscimento della coincidenza dendritica
- Plasticità cerebellare nell'apprendimento motorio
- Disturbi della migrazione neuronale
- Regolazione molecolare dello sviluppo dell'orecchio interno
- Ritmogenesi neuronale: dalla sinapsi al comportamento
- Meccanismi cerebrali di paragone per l'orientamento spaziale e la navigazione
- Simposio Speciale

14:00-15:30

- Il significato funzionale della riorganizzazione corticale
- Struttura, organizzazione molecolare e funzione della zona attiva nel rilascio del neurotrasmettitore
- Regolazione trascrizionale del fenotipo neuronale di mammifero
- Ruolo della trasmissione nervosa nello sviluppo cerebrale
- Canali del potassio attivati dal calcio: base molecolare dell'analisi di segnale nei neuroni
- Determinanti dell'identità neuronale
- Un'occhiata ai meccanismi del sonno da un punto di vista metabolico
- Neurogenesi e rimodellamento dell'ippocampo

Martedì 16 Luglio

09:30-11:00

- Circuiti tra neuroni e glia: dalla funzione fisiologica alla patologia
- Ipocretinismo/orexine: cibo, umore e sonno
- L'insolito comportamento dei mediatori proinfiammatori nel sistema nervoso centrale
- Ruolo fisiopatologico dell'adenosina nel sistema nervoso centrale
- Modello di sviluppo delle sinapsi GABAergiche ed interneuronali
- Substrato neuronale della coordinazione occhio-mano
- Sulla strada della semaforina e come le cellule trovano la strada giusta
- Simposio Speciale

14:00-15:30

- Nuove acquisizioni sui recettori metabotropici del glutammato: evidenze comportamentali
- Il cervello stressato
- Processi dall'alto al basso nell'orientamento spaziale e navigazione
- Convulsioni: geni, neurotrasmettitori e reti talamocorticali
- Controllo genetico della plasticità ed apprendimento
- Ricaduta nell'abuso di droga: fattori precipitanti e meccanismi neuronali

- Matrice extracellulare - ruolo nella trasmissione del segnale, plasticità e rigenerazione
- Simposio Speciale

Mercoledì 17 Luglio

09:30-11:00

- Trasmissione del segnale via ATP ed altri nucleotidi
- Recettori nicotinici dell'acetilcolina: modulatori o mediatori dell'attività cerebrale?
- Reti ippocampali della memoria - tra comportamento e molecole
- Meccanismi di riparazione nella sclerosi multipla
- Proteolisi fisiologica e patologica nel sistema nervoso centrale
- Modelli transgenici per lo studio della plasticità neuronale, apprendimento e memoria
- Le dinamiche di membrana dei recettori dei neurotrasmettitori inibitori ed eccitatori
- Controllo attività-dipendente dello sviluppo e della plasticità nel sistema visivo

TRIASPORIN®

Itraconazolo

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE. TRIASPORIN (Itraconazolo). **2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA.** Una capsula contiene: principio attivo: 100 mg di Itraconazolo. Eccipienti: granuli zuccherini di supporto, idrossipropilmetilcellulosa, macrogol. Costituenti della capsula: gelatina, titanio biossido (E171), eritrosina (E127), indigotina (E132). **3. FORMA FARMACEUTICA.** Capsule rigide. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1. Indicazioni terapeutiche.** TRIASPORIN è indicato per le seguenti infezioni micotiche: - Micosi superficiali: candidosi vulvovaginale, pityriasis versicolor, dermatofitosi, candidosi orale e cheratite fungina. Onicomicosi sostenute da dermatofiti e/o lieviti. - Micosi sistemiche: aspergillosi e candidosi, criptococcosi (compresa la meningite criptococcica), istoplasmosi, sporotricosi, paracoccidioidomicosi, blastomicosi e altre rare micosi sistemiche. **4.2. Posologia e modalità di somministrazione.** Al fine di assicurare un assorbimento ottimale è essenziale assumere il farmaco immediatamente dopo uno dei pasti principali. La capsula non deve essere aperta e va deglutita intera.

TERAPIA DELLE INFEZIONI MICOTICHE SUPERFICIALI

INDICAZIONE	DOSE	DURATA
Pityriasis versicolor	200 mg 1 volta al giorno	7 giorni
Dermatomicosi	200 mg 1 volta al giorno	7 giorni
Il trattamento delle aree particolarmente cheratinizzate, come nelle forme plantari di tinea pedis e palmari di tinea manus, richiede una posologia di 200 mg 2 volte al giorno per 7 giorni.		
Onicomicosi	1 ciclo = 200 mg 2 volte al giorno per una settimana	2 cicli per le infezioni ungueali delle mani, 3 cicli per quelle dei piedi. Ogni ciclo deve essere seguito da 3 settimane di non trattamento.
Candidosi vulvovaginale	200 mg 1 volta al giorno oppure 200 mg 2 volte al giorno	3 giorni 1 giorno
Candidosi orale	100 mg 1 volta al giorno	15 giorni
Nei pazienti immunodepressi la biodisponibilità orale del farmaco può risultare diminuita. In tali casi pertanto la dose può essere raddoppiata.		
Cheratite fungina	200 mg 1 volta al giorno	21 giorni

Poiché l'eliminazione del farmaco dalla pelle è più lenta di quella plasmatica, gli effetti clinici e micologici ottimali sono raggiunti 2-4 settimane dopo la fine del ciclo di trattamento. Nelle onicomicosi la risposta clinica si evidenzia con la ricrescita delle unghie, da 6 a 9 mesi dopo il termine dei trattamenti.

TERAPIA DELLE INFEZIONI MICOTICHE SISTEMICHE

Gli schemi di trattamento raccomandati variano a seconda dell'infezione trattata.

INDICAZIONE	DOSE	DURATA MEDIA	OSSERVAZIONI
Aspergillosi	200 mg 1 volta al giorno	2 - 5 mesi	200 mg b.i.d. nel caso di infezioni invasive o disseminate
Candidosi	100-200 mg 1 volta al giorno	3 settimane - 7 mesi	
Criptococcosi non meningea	200 mg 1 volta al giorno	2 mesi - 1 anno	Terapia di mantenimento: 200 mg/giorno
Meningite criptococcica	400 mg 1 volta al giorno		
Istoplasmosi	da 100 mg 1 volta al giorno a 200 mg 2 volte al giorno	8 mesi	
Sporotricosi	100 mg 1 volta al giorno	3 mesi	
Paracoccidioidomicosi	100 mg 1 volta al giorno	6 mesi	
Cromomicosi	100-200 mg 1 volta al giorno	6 mesi	
Blastomicosi	da 200 mg 1 volta al giorno a 200 mg 2 volte al giorno	6 mesi	

4.3. Controindicazioni. TRIASPORIN è controindicato nei casi di ipersensibilità al principio attivo o ad i suoi eccipienti. Il farmaco è controindicato in gravidanza accertata o presunta tranne in quei casi di micosi sistemiche nei quali si ritenga che il beneficio atteso superi il rischio potenziale (cfr. paragrafo 4.6: *Uso durante la gravidanza e durante l'allattamento*). Pertanto, tutte le donne in età fertile, devono mettere in atto adeguate misure contraccettive durante il trattamento con Triasporin e mantenerle fino al mestruo successivo alla fine del periodo di trattamento. TRIASPORIN è controindicato, inoltre, in caso di insufficienza epatica moderata o grave. TRIASPORIN non deve essere somministrato contemporaneamente a terfenadina, astemizolo, cisapride, chinidina, pimozide, lovastatina, simvastatina, midazolam e triazolam per via orale (cfr. paragrafo 4.5: *Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro genere*).

4.4. Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'uso. - Potenzialmente Triasporin può dar luogo a interazioni clinicamente importanti con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5: *Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro genere*) - Acidità gastrica ridotta: l'assorbimento del farmaco è ridotto se l'acidità gastrica diminuisce. I farmaci antiacidi (p.e. idrossido di alluminio) devono essere somministrati almeno due ore dopo l'assunzione di TRIASPORIN. Nei pazienti con acloridria, come alcuni pazienti con AIDS o pazienti in trattamento con farmaci antisecretori (p.e. H2-antagonisti, inibitori della pompa protonica) è consigliabile somministrare TRIASPORIN con una bevanda contenente cola. Quando il tempo di trattamento è superiore al mese o compaiono sintomi suggestivi di danno epatico quali anoressia, nausea, vomito, affaticamento, dolori addominali e urine scure, si raccomanda il controllo immediato degli enzimi epatici: nel caso in cui questi ultimi risultassero alterati è necessario interrompere il trattamento. - È consigliabile evitare la somministrazione del farmaco in pazienti con enzimi epatici elevati, con epatopatia in corso o che hanno già sperimentato tossicità epatica con altri farmaci, meno che, a giudizio del medico, il rapporto rischio/beneficio sia favorevole a quest'ultimo. In questo caso è necessario monitorare gli enzimi epatici. Il farmaco è metabolizzato essenzialmente a livello epatico. Nei pazienti cirrotici, l'emivita risulta talvolta prolungata. La biodisponibilità orale nei pazienti cirrotici risulta talvolta diminuita. In questi pazienti, pertanto è consigliabile monitorare le concentrazioni plasmatiche di Itraconazolo e, ove necessario, correggere il dosaggio. - L'eventuale insorgenza di una neuropatia, correlata all'assunzione del farmaco, deve indurre la sospensione del trattamento. - Nel trattamento delle infezioni della cute (ad es. pityriasis versicolor, dermatofitosi) di lieve entità e di ridotta estensione è opportuno considerare l'impiego di un prodotto per uso topico prima di iniziare un trattamento orale. - Uso pediatrico. I dati sull'uso pediatrico del farmaco sono limitati; pertanto l'impiego in tal senso deve essere destinato solo a quei casi in cui il beneficio atteso superi il rischio potenziale. - Malattie renali. La biodisponibilità orale dell'Itraconazolo può essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale. In questi pazienti è quindi opportuno monitorare i livelli plasmatici del farmaco e ove necessario correggere il dosaggio. - Non esistono dati sulla ipersensibilità crociata tra itraconazolo ed altri antimicotici azolici. È necessario valutare l'opportunità di trattare con Triasporin capsule pazienti che abbiano dimostrato ipersensibilità nei confronti di altri azoli.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro genere. 1. Farmaci che agiscono sul metabolismo dell'itraconazolo. Sono stati effettuati studi in interazione con rifampicina, rifabutina e fenitoina. Poiché la biodisponibilità dell'itraconazolo e dell'idrossitraconazolo in questi studi risulta ridotta al punto che l'efficacia potrebbe risultare compromessa, l'associazione di itraconazolo con questi potenti induttori di enzimi è sconsigliata. Non sono disponibili studi di interazione con altri induttori di enzimi come carbamazepina, fenobarbitale e isoniazide, ma ci si possono aspettare effetti simili. Poiché itraconazolo è metabolizzato prevalentemente dal citocromo P 450 -CYP3A4, potenti inibitori di questo enzima potrebbero far aumentare i livelli plasmatici di itraconazolo. Alcuni esempi sono ritonavir, indinavir e claritromicina. 2.1. Effetti dell'itraconazolo sul metabolismo di altri farmaci. Itraconazolo può inibire il metabolismo dei farmaci metabolizzati dalla famiglia enzimatica 3A del citocromo P450. In tale caso si può verificare un aumento e/o un prolungamento degli effetti indesiderati. Dopo interruzione del trattamento, i livelli plasmatici di itraconazolo diminuiscono gradualmente, a seconda della dose e della durata del trattamento (ved. Paragrafo 5.2: *Proprietà farmacocinetiche*). Questo deve essere considerato nel valutare l'effetto di itraconazolo su farmaci in cosomministrazione. Esempi sono: Farmaci che non dovrebbero essere usati durante il trattamento con itraconazolo: - Terfenadina, astemizolo, cisapride, chinidina, pimozide, inibitori della HMG-CoA riduttasi come la lovastatina, simvastatina, midazolam, e triazolam per via orale. Farmaci dei quali si dovrebbero monitorare i livelli plasmatici, gli effetti e gli effetti indesiderati. Il loro dosaggio, dovrebbe essere ridotto, se necessario, se somministrati concomitantemente a itraconazolo: - Anticoagulanti orali. - Inibitori della HIV-proteasi come ritonavir, indinavir, saquinavir. - Alcuni agenti antineoplastici come alcaloidi della vinca, busulfan, docetaxel, trimetressato. - Calcio antagonisti metabolizzati dal citocromo P 450 -CYP3A4 come diidropiridine e verapamil. - Alcuni agenti immunosoppressori: ciclosporina, tacrolimo, rapamicina. - Altri: digossina, carbamazepina, buspirone, alfantanile, alprazolam, midazolam per via endovenosa, rifabutina, metilprednisolone. 2.2 Non è stata osservata alcuna interazione tra Itraconazolo e AZT (zidovudina) e fluvastatina. Itraconazolo non ha effetti indurenti sul metabolismo di etinilestradiolo e noretisterone. 3. Effetti sul legame con le proteine. Gli studi in vitro hanno dimostrato che non vi sono interazioni per il legame con le proteine plasmatiche tra Itraconazolo ed imipramina, propranololo, diazepam, cimetidina, indometacina, tobutamide e sulfametazina.

4.6. Uso durante la gravidanza e l'allattamento. L'Itraconazolo, somministrato a dosaggi elevati (40 mg/Kg/die e oltre) a ratte gravide e a femmine di topo gravide (80 mg/Kg/die e oltre), ha determinato una maggiore incidenza di anomalie fetali ed ha causato eventi avversi sugli embrioni. Non sono disponibili studi relativi all'uso di Itraconazolo in donne gravide. Pertanto, il farmaco dovrebbe essere somministrato soltanto in quei casi di infezioni sistemiche, dove essendo in pericolo di vita la madre, si ritenga che il beneficio atteso superi il rischio per il feto. Solo una piccolissima quantità di Itraconazolo viene escreto nel latte materno. Nel somministrare TRIASPORIN ad una donna in allattamento è necessario valutare il rischio potenziale in funzione del beneficio atteso.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Non sono stati osservati effetti negativi.

4.8. Effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono stati di origine gastrointestinale, quali nausea, dolore addominale, dispepsia e costipazione. Meno frequentemente sono stati riportati casi di cefalea, aumenti reversibili degli enzimi epatici, disturbi mestruali, capogiro e reazioni allergiche (come prurito, rash, orticaria e angioedema). Sono stati anche riportati casi isolati di neuropatia periferica e di Sindrome di Stevens-Johnson, ma, per questa ultima patologia, non è stato dimostrato un nesso di causalità con l'uso del farmaco. Soprattutto nei pazienti trattati a lungo termine (un mese circa), molti dei quali presentavano gravi patologie di fondo ed erano sottoposti a diverse terapie concomitanti, sono stati osservati casi di ipopotassiemia, edema, epatiti e perdita di capelli.

4.9. Sovradosaggio. Non vi sono dati disponibili. Nel caso di sovradosaggio accidentale devono essere adottate misure di supporto. Entro la prima ora dall'ingestione si può eseguire una lavanda gastrica. Se ritenuto opportuno si può somministrare carbone attivo. Itraconazolo non viene rimosso dall'emodialisi. Non si dispone di un antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1. Proprietà farmacodinamiche. TRIASPORIN (Itraconazolo) è un farmaco triazolico di sintesi originale Janssen con azione antimicotica ad ampio spettro che inibisce la sintesi di ergosterolo nella parete cellulare fungina. Poiché l'ergosterolo è un componente vitale di queste cellule, l'inibizione della sua sintesi risulta in un effetto antifungino. TRIASPORIN (Itraconazolo) è attivo verso infezioni da dermatofiti (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), lieviti (*Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.*, compreso *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei*, *Pityrosporum spp.*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis* e vari altri lieviti e funghi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche. La biodisponibilità orale di Itraconazolo è massima quando le capsule vengono ingerite subito dopo un pasto completo. I livelli plasmatici di picco vengono raggiunti 3-4 ore dopo l'assunzione di una singola dose orale. L'eliminazione dal plasma è bifasica, con un'emivita terminale di 1-1,5 giorni. Durante la somministrazione cronica, lo steady-state viene raggiunto dopo 1-2 settimane. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state, 3-4 ore dopo l'assunzione di TRIASPORIN sono: 0,4 µg/ml (100 mg o.d.), 1,1 µg/ml (200 mg o.d.) e 2,0 µg/ml (200 mg b.i.d.). Il farmaco si lega in larga misura (99,8%) alle proteine plasmatiche. Le concentrazioni di Itraconazolo nel sangue intero sono il 60% di quelle plasmatiche. La distribuzione nei tessuti caratterizzati, in particolare nella pelle è fino a 4 volte più elevata di quella plasmatica. L'eliminazione da questo sito è correlata alla rigenerazione dell'epidermide e perciò la presenza di livelli terapeutici di farmaco nella cute è riscontrabile per 2-4 settimane dalla fine di un trattamento di 4 settimane mentre i livelli plasmatici di farmaco non sono più misurabili entro una settimana dalla fine del trattamento. I livelli di Itraconazolo sono rilevabili nella cheratina della lamina ungueale già 1 settimana dopo l'inizio dei trattamenti e persistono per almeno 6 mesi dopo il termine di un corso di trattamento di 3 mesi. Il farmaco è anche presente nel sebo ed in misura inferiore nel sudore. Itraconazolo si distribuisce estesamente anche ai tessuti suscettibili all'infezione micotica. Concentrazioni fino a 3 volte più elevate delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche sono state rilevate nei seguenti organi: polmoni, reni, fegato, ossa, stomaco, milza e muscoli. A livello vaginale, il farmaco persiste per 4 giorni dalla fine della terapia dopo somministrazione di 200 mg per 3 giorni consecutivi. Itraconazolo è largamente metabolizzato a livello epatico in un gran numero di metaboliti: l'idrossi-Itraconazolo, in particolare, ha mostrato in vitro una attività antimicotica paragonabile a quella dell'Itraconazolo. I livelli di farmaco con attività antimicotica, determinati con un metodo biologico, si sono dimostrati tre volte superiori rispetto al livello di Itraconazolo determinato mediante HPLC. L'escrezione fecale del farmaco immodificato varia tra il 3 e il 18% della dose. L'escrezione renale del farmaco immodificato è minore dello 0,03% della dose. Circa il 35% della dose è escreto nelle urine come metaboliti entro una settimana.

5.3. Sicurezza preclinica. Tossicologia per somministrazione acuta. Topo M+F per os. DL50 (mg/Kg) >320; Topo M+F i.v. DL50 (mg/Kg) = 46,4 Ratto M+F per os DL50 (mg/Kg) >320; Ratto M i.v. DL50 (mg/Kg) = 46,4; Ratto F i.v. DL50 (mg/Kg) = 40,0; Guinea-pig M+F per os. DL50 (mg/Kg) >160; Cane M+F per os. DL50 (mg/Kg) >200. **Tossicità per somministrazione ripetuta. Ratto (6 mesi):** alla dose massima di 160 mg/100 g di cibo si riscontrano lievi alterazioni istologiche a carico di alcuni organi. Generalmente le femmine sono più colpite. **Ratto (12 mesi):** a 5, 20 e 80 mg/100 g di cibo le variazioni a carico dei vari organi e apparati nei gruppi 20 e 80 mg/100 g di cibo sono simili a quelli osservati alle dosi maggiori nello studio a 6 mesi ma di grado inferiore. Nessuna lesione istologica nei M a 20 mg. Le femmine sembrano più colpite. **Cane (12 mesi):** nessun effetto a 5 mg/Kg/die. A 20 e 80 mg/Kg/die tendenza all'ipertrofia della corteccia delle surrenali. **Tossicità fetale e effetti sulla fertilità.** Non si osservano effetti sulla riproduzione nei ratti a 10 e 20 mg/Kg. Alle dosi tossiche per la madre di 40,80,160 mg/Kg si sono osservati effetti anche sulla prole (aumento riassorbimenti embrionali e dei cuccioli malformati). Non si sono osservati effetti teratogeni nei conigli né effetti collaterali primari nei ratti maschi e femmina negli studi di fertilità e di sviluppo peri- e post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1. Lista degli eccipienti. Una capsula contiene: Granuli zuccherini di supporto, Idrossipropilmetilcellulosa, Macrogol. Costituenti della capsula: Gelatina, Titanio biossido (E171), Eritrosina (E 127), Indigotina (E132). **6.2. Incompatibilità.** Nessuna conosciuta. **6.3. Periodo di validità.** 3 anni. **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare a temperatura ambiente (15°-30° C). Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. **6.5. Natura e capacità del contenitore.** Blister in PVC/PE/PVDC/Al da 8 capsule confezionato in scatole di cartone litografato contenenti il foglio illustrativo. **7. RAGIONE SOCIALE E DOMICILIO FISCALE DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** ITALFARMACO S.p.A. - V.le F. Testi, 330 Milano. Prodotto su licenza della JANSSEN PHARMACEUTICA-N.V. Beersse Belgio. **8. NUMERO A.I.C.** 027814019. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Dicembre 1997. **10. ULTIMA DATA DI REVISIONE DA PARTE DEL MINISTERO SANITÀ.** Dicembre 1999.

