

n° 54 giugno 2006

indice

Review ed editoriali

- Implantable Cardioverter-Defibrillators Expanding Indications and Technologies JAMA 2006; 295: 809-818.

Lavori

- Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. N Engl J Med. 2005; 353: 1471-1480
- Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. Jama 2006; 295: 398-402
- Prehospital Response and Field Triage in Pediatric Mass Casualty Incidents: The Israeli Experience. Clinical Pediatric Emergency Medicine 2006; 01: 52-58.

In breve

- A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients With Pulmonary Embolism. Arch Intern Med. 2006;166:169-175. • Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU N Engl J Med 2006; 354: 449-461. • Utility of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Testing for Prediction of 1-Year Mortality in Patients With Dyspnea Treated in the Emergency Department. Arch Intern Med. 2006;166:315-320.

Aggiornamenti

- Le nuove linee guida sul paziente affetto da scompenso cardiaco cronico : come cambiano in attesa..... del GISSI- HF a cura di Alessandro Carbonaro
- Antibiotici glicopeptidici: dalle molecole convenzionali ai nuovi derivati a cura di Paolo Groff

Consigli per gli acquisti a cura di Luca Iaboli

Redattore Capo: Mauro Fallani¹ mauro.fallani@asl3.marche.it **Redazione:** Andrea Fabbri² andrea.fabbri@formulate.it Paolo Groff³ p.groff@virgilio.it Luca Iaboli⁴ liaboli@hotmail.com Paolo Mulè³ mulepaolo@aosp.bo.it **Supervisore:** Alberto Vandelli² a.vandelli@ausl.fo.it

¹U.O. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza ASUR Marche Zona Territoriale 3 Fano, ²DEA AUSL di Forlì, ³DEA AO S.Orsola Malpighi di Bologna, ⁴DEA Policlinico di Modena

i numeri già usciti sono disponibili all'indirizzo <http://www.simeu.it/emiliaromagna/index.html>

- **Review ed editoriali**

Implantable Cardioverter-Defibrillators Expanding Indications and Technologies. JAMA 2006; 295: 809-818.

La morte cardiaca improvvisa (SCD) è una delle sfide principali che fronteggiano attualmente la cardiologia. Per un sempre crescente numero di pazienti il cardioverter-defibrillatore impiantabile (ICD) rappresenta il corrente standard di approccio terapeutico per il trattamento e la prevenzione della SCD. Dall'epoca della sua introduzione numerosi sono stati i miglioramenti nella tecnologia dell'ICD e le indicazioni al suo utilizzo hanno conosciuto un significativo allargamento negli ultimi mesi.

L'articolo si pone l'obiettivo di illustrare le più recenti indicazioni all'impianto ed i numerosi progressi nella tecnologia degli ICD, ponendo particolare enfasi sulla prevenzione primaria e secondaria della SCD.

Una ricerca bibliografica condotta sui database Pubmed e MEDLINE ha consentito di selezionare 22 trial randomizzati e controllati (RCT) che hanno studiato vari end-points, compresi la mortalità totale, quella cardiaca e/o quella aritmica, in pazienti con ICD ed in pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT).

L'evidenza raccolta dimostra che l'impianto di un ICD in prevenzione secondaria migliora la sopravvivenza dei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco o a tachicardie ventricolari sostenute. Studi più recenti documentano che l'ICD riduce la mortalità anche in prevenzione primaria, cioè nei pazienti senza storia di aritmie ventricolari sostenute e/o di fibrillazione ventricolare, ma che sono ad alto rischio di sviluppare aritmie ventricolari minacciose perché affetti da cardiomiopatia dilatativa di qualunque origine, con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) $\leq 35\%$ e scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA II o III, o da cardiopatia ischemica con pregresso infarto e FEVS $\leq 30\%$. La CRT migliora i sintomi, la qualità della vita e la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato, ritardo di conduzione intraventricolare e desincronizzazione ventricolare.

L'ICD ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza in una crescente popolazione di pazienti. Oltre ad offrire una efficace prevenzione secondaria a pazienti sopravvissuti ad aritmie ventricolari minacciose per la vita, l'impianto di un ICD rappresenta oggi uno strumento efficace ed indispensabile nella lotta alla morte cardiaca improvvisa dei pazienti con funzione sistolica ventricolare sinistra gravemente depressa, indipendentemente dalla eziologia. I recenti progressi tecnologici degli ICD includono la terapia di resincronizzazione cardiaca e l'incorporazione, in alcuni dispositivi, di una funzione di defibrillazione atriale. Le ricerche in corso, e la disponibilità di migliori tecniche di stratificazione del rischio aritmico, dovranno consentire l'accurata identificazione delle categorie di pazienti a maggior rischio di morte improvvisa, l'ottimizzazione del rapporto costo-beneficio della terapia con ICD e l'allargamento delle indicazioni cliniche all'impianto.

Commento di Andrea Pozzolini, Cardiologia H S.Croce Fano

- **Lavori**

Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. N Engl J Med. 2005; 353: 1471-1480

Otto studi randomizzati hanno valutato il miglioramento della sopravvivenza ottenibile con l'impianto profilattico di un ICD in pazienti senza storia di aritmie ventricolari sostenute e/o fibrillazione ventricolare ma ad alto rischio di sviluppare aritmie ventricolari minacciose a causa di una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. E' stata determinata la costo-efficacia dell'ICD nelle popolazioni rappresentate in questi trials di prevenzione primaria. E' stato sviluppato un

modello di Markov (Nota 1) di costo, qualità della vita, sopravvivenza e costo-efficacia incrementale dell'impianto profilattico di un ICD, svolgendo un confronto con la terapia di controllo, tra pazienti con tassi di sopravvivenza e mortalità simili a quelli in ciascuno degli studi. E' stata modellata l'efficacia dell'ICD in funzione della riduzione del rischio relativo di mortalità sulla base dei rapporti di rischio riportati nei singoli trials clinici. L'utilizzo dell'ICD ha aumentato i costi per la durata di vita in ogni trial. Due studi, il CABG Patch ed il DINAMIT, hanno rilevato una mancata riduzione del rischio di morte a seguito dell'impianto profilattico di un ICD, che è quindi risultato più costoso e meno efficace della terapia di controllo. Per gli altri 6 trials (MADIT, MADIT II, MUSTT, DEFINITE, COMPANION e SCD-HeFT) l'impianto di un ICD determina un vantaggio aggiuntivo stimato tra 1.01 e 2.99 QALYs (quality-adjusted life years, Nota 2) per un costo compreso tra 68.300 e 101.500 USD. Mediante alcune ipotesi di base (case-base analysis, Nota 3), il rapporto costo-efficacia dell'ICD confrontato con la terapia di controllo in queste sei popolazioni di pazienti è risultato variare nel range 34.000–70.200 USD per QALY guadagnato. L'analisi di sensibilità ha mostrato che questo rapporto di costo-efficacia è stabilmente inferiore a 100.000 USD/QALY per riduzioni di mortalità di 7 o più anni da parte dell'ICD. In conclusione, in popolazioni di pazienti in cui è stata dimostrata una significativa riduzione della mortalità grazie all'impiego dell'ICD, l'impianto profilattico del dispositivo ha un rapporto di costo-efficacia inferiore a 100.000 USD/QALY.

COMMENTO: Benché il criterio principale a cui ispirare le scelte in campo sanitario rimanga l'efficacia, la scarsità delle risorse sta ponendo sempre più in primo piano la necessità di valutare tali scelte anche rispetto alla loro razionalità economica. Attualmente il quesito non è se l'ICD sia in grado di ridurre l'incidenza di morte improvvisa, ma se questa riduzione sia clinicamente rilevante e sostenibile nell'ottica del costo-beneficio. L'identificazione delle categorie di pazienti a maggior rischio di morte improvvisa appare quindi necessaria per ottimizzare il rapporto costo-beneficio della terapia con defibrillatore impiantabile.

NOTE

1) Modelli di Markov: una tipologia di modelli matematici che analizzano un fenomeno nel tempo. Sono costruiti ipotizzando unità temporali omogenee (un giorno, un mese, un anno, etc) e un numero finito e mutuamente esclusivo di stati.

2) QALYs: (Quality Adjusted Life Years): una misura dei risultati sanitari che assegna ad ogni periodo di tempo un peso, compreso tra 0 e 1, in modo da riflettere la qualità della vita (per la componente legata alla salute) del periodo stesso. Il peso 1 corrisponde ad un livello di salute ottimale e il peso 0 corrisponde allo stato di salute giudicato equivalente alla morte. I QALYs sono calcolati come prodotti tra i diversi periodi di speranza di vita e i pesi di ciascun periodo.

3) Base-case analysis: I risultati di una valutazione economica che utilizza i valori proiettati più probabili, le ipotesi di base, alle quali vengono confrontati i risultati delle analisi di sensibilità.

Commento di Andrea Pozzolini, Cardiologia H S.Croce Fano

Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *Jama* 2006; 295: 398-402

Questo è il primo studio che riporta la prognosi a lungo termine in pazienti ospedalizzati per moderata/severa intossicazione da CO. Sono presi in considerazione 230 pazienti consecutivi, trattati con camera iperbarica per intossicazione da CO. Un danno miocardico, definito da un livello di Troponina I ≥ 0.7 ng/ml o CK-MB ≥ 5.0 ng/ml, è una conseguenza comune dell'intossicazione da CO e identifica pazienti ad elevato rischio di mortalità. Il 37% dei pazienti ha un danno miocardico e il 38% dei pazienti con danno miocardico è deceduto a una media di 7.6 anni (una mortalità 3 volte più alta di quella attesa per età e sesso).

In tutti i pazienti esposti a CO con danno miocardico, dovrebbe essere considerata un'ulteriore stratificazione del rischio cardiovascolare.

(*ndr: per un approfondimento sull'intossicazione da CO, molto ben fatto il documento della SIMEU reperibile al sito http://anestit.unipa.it/esiait/0401_01.htm oppure in versione .PPT http://www.asl20.piemonte.it/SEPI/formazione/caldaie_29_01_04/diapo%20CO%20Marenco%20ppt)*

Commento a cura di Luca Iaboli

Prehospital Response and Field Triage in Pediatric Mass Casualty Incidents: The Israeli Experience. Clinical Pediatric Emergency Medicine 2006; 01: 52-58.

Questo articolo presenta l'esperienza che ha accumulato Israele nel corso di attentati contro la popolazione civile. Chi è interessato vi trova un algoritmo (JumpStart) per il triage sul campo che tiene conto delle peculiarità del paziente pediatrico. L'articolo si sofferma anche sul funzionamento del Magen David Adom (il loro 118), sui tempi di intervento ed evacuazione.

Impressionanti sono i numeri (e l'articolo riporta solo un lato della medaglia).

In 4 anni sono avvenuti 52 eventi che hanno coinvolto più di 20 persone. Di questi, 22 sono causati da esplosioni, nel corso delle quali sono state evacuate 1.392 vittime, di cui 166 sotto i 18 anni (66 sotto i 12 anni). Gli attentati sono responsabili del 10% dei decessi intraospedalieri per trauma.

Commento a cura di Luca Iaboli

● **In breve a cura di Mauro Fallani e Paolo Mulè**

A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients With Pulmonary Embolism. Arch Intern Med. 2006;166:169-175.

Fra i Pz con diagnosi di embolia polmonare è possibile evidenziare quelli a bassissimo rischio per la mortalità a 30 gg studiando 10 fattori correlati ai Pz. Infatti quelli che non presentano nessuno dei fattori studiati (età ≥ 70 anni, anamnesi di neoplasia, scompenso cardiaco, BPCO, malattia cronica renale, patologia cerebrovascolare, FC ≥ 110 battiti/min, pressione sistolica < 100 mm Hg, stato mentale alterato e SaO₂ $< 90\%$) presentano a 30 gg una frequenza di morte inferiore all'1%.

Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU N Engl J Med 2006; 354: 449-461

La terapia insulinica intensiva riduce in maniera significativa la morbilità, ma non la mortalità, nei Pz ricoverati in terapia intensiva medica.

Utility of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Testing for Prediction of 1-Year Mortality in Patients With Dyspnea Treated in the Emergency Department. Arch Intern Med. 2006;166:315-320.

Il dosaggio del NT-proBNP oltre che essere di aiuto nella diagnosi di scompenso cardiaco nel dipartimento di emergenza è un forte predittore di morte a 1 anno; il dato può inoltre essere rafforzato dalla presenza di altri fattori associati quali l'età avanzata, la FC aumentata, l'aumento dell'azotemia, una pressione sistolica < 100 mm Hg, la presenza di soffio sistolico e la classe NYHA.

● **Aggiornamenti**

Le nuove linee guida sul paziente affetto da scompenso cardiaco cronico : come cambiano in attesa..... del GISSI- HF a cura di Alessandro Carbonaro, Cardiologia e Unità Terapia Intensiva Coronaria, Ospedale Ferrarotto, Catania

Negli ultimi mesi sono state aggiornate le linee guida sui pazienti con Scompenso Cardiaco Cronico dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) e dalla AHA /ACC.

Le vere novità sono relative all'uso degli antagonisti recettoriali dell'Angiotensina (sartani).

Le raccomandazioni relative ai sartani contenute nelle nuove linee guida si basano fondamentalmente sui risultati di due grandi trial, **il Val-Heft e CHARM**, che hanno testato rispettivamente *il Valsartan e il Candersartan* in pazienti con Scompenso Cardiaco cronico.

- **Sartani in alternativa agli ACE-inibitori:**

Se inizialmente questi farmaci sono stati utilizzati in alternativa all'ACE-inibitore quando quest'ultimo era non tollerato (ad es. per la tosse), lo studio **Charm Alternative** ha valutato gli effetti favorevoli per quanto concerne il profilo beneficio/rischio dei sartani (candesartan) nei pazienti che non possono tollerare gli ACE-inibitori.

Questo studio ha dimostrato che il *Candesartan* riduce significativamente la mortalità cardiovascolare e la necessità di essere ospedalizzati per scompenso, in pazienti che non potevano tollerare il trattamento con ACE inibitori.

Pertanto le nuove linee guida raccomandano l'utilizzo del sartano (**classe di raccomandazione I**) in caso di intolleranza agli ACE inibitori.

- **Sartani in associazione ad ACE inibitori :**

Le nuove linee guida suggeriscono di aggiungere ad ACE inibitori e betabloccanti anche un Sartano (**valsartan o candesartan**) in tutti i pazienti con scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione (< 40%) che rimangono **sintomatici** al fine di ridurre la mortalità totale (*evidenza di tipo B*) e la necessità di essere ricoverati in ospedale per un peggioramento dello scompenso cardiaco (*evidenza di tipo A*).

Nel caso di una forte compromissione funzionale (classe NYHA) viene suggerito anche l'uso concomitante di un **bloccante recettoriale dell'aldosterone** (spironolattone).

In sostanza le nuove raccomandazioni suggeriscono l'uso di 4 bloccanti neuro-ormonali (ACE inibitori, betabloccanti, sartani e spironolattone) nei casi più gravi di scompenso cardiaco.

Pertanto l'uso **dei sartani** trova indicazione in tutti i pazienti con scompenso che siano ancora sintomatici nonostante la terapia convenzionale con ACE inibitori, betabloccanti e diuretici.

Va inoltre ricordato che una terapia che coinvolge un blocco completo del **sistema renina-angiotensina-aldosterone** deve essere attuata solo se si è in grado di monitorare la funzione renale e l'assetto idrico-elettrolitico (potassiemia).

Un ruolo importante nella terapia dello scompenso potrà giocare nel prossimo futuro uno studio randomizzato, il **GISSI HF**, per verificare gli effetti di una integrazione con **Omega 3 e rosuvastatina** in pazienti che ricevono trattamenti raccomandati per lo scompenso cardiaco cronico.

- **IPOTESI OMEGA -3 :**

I risultati dello studio **GISSI-PREVENZIONE** hanno indicato che un trattamento di 3 anni con Omega-3 è in grado di ridurre **significativamente (21%)** la mortalità totale di pazienti reduci da un infarto acuto del miocardio, in cui il trattamento era iniziato entro 3 mesi dall'inizio dei sintomi.

Inoltre lo studio ha dimostrato come gli Omega-3 sono in grado di ridurre la morte improvvisa in questi pazienti. Diventa quindi rilevante verificare con un trial, se gli Omega-3 sono in grado di migliorare la prognosi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, di ogni eziologia, con o senza riduzione della funzione contrattile.

- **IPOTESI STATINE (ROSUVASTATINA) :**

Poiché la causa principale di scompenso cardiaco è la cardiopatia ischemica, la sua prevenzione potrebbe rappresentare un modo per rallentare la progressione dello scompenso stesso.

Un'analisi a posteriore dello **studio 4 S** ha mostrato che l'uso di statine, in pazienti con cardiopatia ischemica senza segni di scompenso, può prevenirne l'insorgenza.

Inoltre l'inibizione **dell'enzima HMG-CoA reduttasi** non solo riduce il colesterolo, ma anche la sintesi di *molecole coinvolte nella risposta infiammatoria, come citochine e chemochine*, che possono essere maggiormente espresse nei pazienti con scompenso cardiaco cronico.

Il trattamento con statine puo' anche migliorare la funzione endoteliale, depressa nei pazienti scompensati, indipendentemente dall'etiologia e ritenuta coinvolta nella comparsa della insufficienza multiorgano.

Questi dati incoraggiano a verificare se i pazienti scompensati possono trarre beneficio da una terapia con statine, e nel caso specifico, con rosuvastatina.

I risultati di questo studio, coinvolgente 7.000 pazienti, saranno pronti nel 2009 e, se favorevoli, consentiranno un ulteriore progresso nelle cure dei pazienti scompensati, migliorandone qualità e durata di vita.

Antibiotici glicopeptidici: dalle molecole convenzionali ai nuovi derivati a cura di Paolo Groff

Introduzione. Scoperti poco dopo la penicillina, anche i glicopeptidi agiscono come inibitori della sintesi del peptidoglicano, ma ad uno stadio biosintetico più precoce. Essi si legano con una forte affinità ed elevata specificità ai terminali D-Ala-D-Ala dei precursori del peptidoglicano esposti sulla superficie esterna della membrana, impedendo l'attacco delle transpeptidasi e delle transglicosidasi responsabili della formazione del reticolo derivante da questi precursori. La vancomicina fu il primo di questi composti ad essere introdotto nella pratica clinica negli anni '50. Il suo utilizzo rimase occasionale fino alla metà degli anni '70 a causa della scarsa purezza dei primi lotti prodotti, ma soprattutto per la mancanza di una reale necessità clinica. Il suo spettro d'azione è infatti limitato ai microrganismi Gram-positivi e a pochi anaerobi, cosicché la sua principale indicazione rimanevano le infezioni da ceppi di *Staphylococcus aureus* beta-lattamasi produttori (per i quali le penicilline beta-lattamasi resistenti, le cefalosporine o combinazioni di penicilline ed inibitori delle beta-lattamasi apparivano alternative più sicure) e le coliti da *Clostridium difficile*. L'emergenza e la rapida diffusione dello *Staphylococcus aureus* meticillina resistente (MRSA), che risultava resistente non solo a tutti i beta-lattamici, ma anche a tutte le altre principali classi di antibiotici, rinnovò l'interesse per la vancomicina e promosse l'introduzione della teicoplanina, un altro glicopeptide naturale, soprattutto nel mercato europeo.

La teicoplanina è comparabile alla vancomicina in termini di spettro d'azione, ma presenta alcuni vantaggi di carattere farmacocinetico, come un'emivita più prolungata che consente un'unica somministrazione quotidiana. La risposta batterica all'incremento nell'utilizzo dei glicopeptidi ha seguito tre fasi. Innanzitutto, alla fine degli anni '80 furono descritti i primi enterococchi glicopeptide-resistenti. Essi si diffusero rapidamente negli Stati Uniti fino a rappresentare il 26% degli isolati da emocolture nell'anno 2000. Il meccanismo di questa resistenza deriva dalla capacità di sintetizzare il peptidoglicano attraverso una via alternativa nella quale il bersaglio dei glicopeptidi (il terminale D-Ala-D-Ala dei precursori) è sostituito da terminali a ridotta affinità (D-Ala-D-Lac o D-Ala-D-Ser). Questo meccanismo richiede l'acquisizione di un transposone codificante enzimi che catalizzano la sintesi dei nuovi precursori o l'eliminazione dei precursori nativi, così come l'espressione di proteine regolatrici glicopeptide-indotte.

In secondo luogo, nel 1996, in Giappone fu isolato il primo ceppo di MRSA a sensibilità intermedia alla vancomicina. I ceppi di *S.aureus* a sensibilità intermedia alla vancomicina (VISA) sono attualmente diffusi in tutto il mondo. In assenza di procedure standard per la loro identificazione esistono numerose controversie riguardo la loro reale prevalenza, che oscilla tra l'1% e il 20% degli isolati colturali nei vari report. Gli stafilococchi a sensibilità intermedia ai glicopeptidi si caratterizzano per una parete cellulare ispessita come conseguenza di una aumentata produzione di precursori a terminale D-Ala-D-Ala, che non può essere adeguatamente saturata dai glicopeptidi.

Infine, a partire dal 2002, negli USA i Centers for Disease Control and Prevention, hanno segnalato il rilievo di tre ceppi di MRSA ad elevato grado di resistenza ai glicopeptidi. Questi ceppi hanno acquisito il transposone responsabile della resistenza ai glicopeptidi negli enterococchi. Degno di

nota il fatto che uno di questi ceppi fu isolato da un paziente che non era stato esposto alla vancomicina, ma ad altri antibiotici, che devono aver esercitato una sufficiente pressione selettiva da consentire la colonizzazione da parte di enterococchi vancomicina-resistenti e MRSA con trasmissione orizzontale di geni.

Per fare fronte a queste problematiche emergenti, le autorità sanitarie fino dal 1995 hanno emesso linee guida che limitano strettamente l'utilizzo dei glicopeptidi alle infezioni severe da MRSA o ai pazienti allergici ai beta-lattamici. La comunità scientifica e l'industria farmaceutica hanno risposto mediante lo sviluppo di nuovi antibiotici, tra i quali figurano glicopeptidi attivi su ceppi resistenti ai glicopeptidi attualmente in uso. E' quindi importante comparare le proprietà di queste nuove molecole rispetto a quelle convenzionali, allo scopo di evidenziarne il potenziale utilizzo clinico.

Basi razionali per lo sviluppo di nuovi glicopeptidi. Benché tutti i glicopeptidi condividano lo stesso meccanismo d'azione, studi sulla relazione struttura-attività hanno dimostrato che alcune sottoclassi sono più efficaci di altre. Alcune modificazioni chiave nella struttura chimica possono infatti impartire a queste molecole una maggiore attività antibatterica. Pertanto la presenza di una catena laterale idrofobica, già presente nella teicoplanina, può servire per ancorare il glicopeptide alla membrana, collocandolo più vicino al sito d'azione ed eventualmente alterando l'integrità della membrana stessa. In aggiunta, la possibilità di stabilire interazioni favorevoli tra disaccaridi di molecole adiacenti, così come la presenza di un residuo di cloro sull'anello 2 o di una molecola aggiuntiva di glucosio sull'anello 6, facilitano la formazione di omodimeri, che favorisce il legame cooperativo ai siti d'azione. Il risultante miglioramento dell'interazione tra la molecola del glicopeptide e il precursore del peptidoglicano rappresenta quindi una valida, benché non sufficiente, spiegazione del fatto che alcuni di questi derivati rimangono attivi sui ceppi resistenti ai glicopeptidi convenzionali.

Sono stati pertanto ipotizzati meccanismi d'azione addizionali, tra cui l'inibizione diretta degli enzimi coinvolti nella sintesi del peptidoglicano come le transglicosilasi. Tuttavia, questo non spiega alcune caratteristiche farmacodinamiche di questi nuovi composti, che si caratterizzano per una rapida attività battericida concentrazione-dipendente, laddove la vancomicina è sostanzialmente un agente batteriostatico.

Le nuove caratteristiche fisico-chimiche di questi derivati, non solo ne modificano le caratteristiche farmacodinamiche, ma ne influenzano anche il profilo farmacocinetico. In particolare, la presenza di una "coda" lipofila conferisce alla molecola un'elevata capacità di legame alle proteine, che ne prolunga l'emivita nell'organismo.

Nonostante la grande quantità di molecole semisintetiche prodotte e testate in vitro, solo tre sono state selezionate per l'impegno clinico.

Caratteristiche dei nuovi glicopeptidi nello sviluppo clinico. Oritavancina. Questa molecola è stata ottenuta mediante alchilazione riduttiva con 4'cloro-bifenilcarbossilaldeide del glicopeptide naturale cloroeremomicina, che differisce dalla vancomicina per l'aggiunta di una molecola glicidica di 4-epivancosamina. Benché l'oritavancina presenti uno spettro d'azione non dissimile a quello della vancomicina, essa offre vantaggi considerevoli in termini di attività intrinseca (specialmente verso gli streptococchi) e rimane insensibile ai meccanismi di resistenza sviluppati dagli stafilococchi e dagli enterococchi. Poiché l'affinità per i terminali D-Ala-D-Ala e D-Ala-D-Lac di vancomicina e oritavancina è dello stesso ordine di grandezza, la differenza nella loro attività è stata attribuita alle interazioni cooperative che vengono a stabilirsi tra il farmaco ed entrambi i tipi di precursore nel sito d'azione. Questo effetto può essere causato da una maggiore capacità dell'oritavancina di dimerizzare e all'ancoraggio della catena laterale clorobifenilica al versante citosolico della membrana.

L'efficacia dell'oritavancina è stata dimostrata in modelli animali di meningite pneumococcica resistente o suscettibile ai beta-lattamici (benché la concentrazione liquorale del farmaco sia solo il 5% di quella sierica) e in modelli di infezione da catetere centrale da *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente o sensibile. Sul piano farmacodinamico, vantaggi aggiuntivi sono

rappresentati da un prolungato effetto post-antibiotico e da una sinergia con i beta-lattamici e gli aminoglicosidi.

Come conseguenza l'oritavancina può essere definita come agente ad elevata attività battericida concentrazione-dipendente, con effetti persistenti prolungati, allo stesso modo degli aminoglicosidi e, per certi versi, dei chinolonici. Questo profilo farmacodinamico contrasta con quello dei glicopeptidi tradizionali, che dimostrano un'attività tempo-dipendente ed effetti persistenti.

La caratteristica più saliente sul piano farmacocinetico dell'oritavancina è la sua ritenzione prolungata nell'organismo che la destina ad un'unica somministrazione quotidiana. L'emivita particolarmente prolungata suggerisce l'esistenza di depositi naturali nell'organismo. Studi condotti su colture di macrofagi indicano che il farmaco viene accumulato (mediante endocitosi) lentamente, ma in misura consistente, nei lisosomi dai quali l'efflusso è estremamente rallentato. Ciò spiegherebbe la sua attività battericida verso forme intracellulari di infezione da stafilococco o enterococco, assente nelle infezioni da batteri liberi nel citosol come *Listeria monocytogenes*. A sostegno di questi dati, un recente studio condotto su volontari ha dimostrato che l'oritavancina raggiunge elevate concentrazioni non solo nel film liquido che ricopre gli elementi epiteliali, ma anche nei macrofagi alveolari.

L'oritavancina è attualmente nella fase III di sviluppo. In particolare due trial clinici, randomizzati in doppio cieco, condotti su pazienti affetti da gravi infezioni della cute e degli annessi da Gram positivi, hanno dimostrato che la somministrazione, rispettivamente, di una dose quotidiana di 3 mg/kg o una dose standard di 200 mg di oritavancina per 3-7 giorni sortiva un equivalente successo clinico rispetto alla somministrazione di vancomicina 15 mg/Kg due volte al giorno per 3-7 giorni, seguita da cefalexina per os per 10-14 giorni. Un'ulteriore studio comparativo tra oritavancina (5-10 mg/Kg in mono-somministrazione per 10-14 giorni) e vancomicina (15 mg/Kg due volte al giorno) o beta-lattamico per 10-14 giorni, ha dimostrato un'efficacia paragonabile, con un migliore successo clinico e batteriologico nel gruppo di pazienti trattati con dosaggio di 10 mg/Kg e nessuna evidenza di aumentata frequenza di effetti collaterali. Va segnalato, peraltro, il rilievo *in vitro* di anomalie dell'accumulo lipidico nei macrofagi e nei fibroblasti esposti all'antibiotico. In che misura questa osservazione possa influenzare il profilo di sicurezza della molecola rimane da stabilire.

Telavancina. La telavancina è un derivato semi-sintetico della vancomicina caratterizzato dalla presenza di una catena idrofobica sul glicide vancosaminico e di un sostituto (fosfonometil)aminoetilico sul peptide ciclico del core. La lunghezza della catena laterale idrofobica è stata scelta per raggiungere un compromesso tra un'attività ottimale verso gli MRSA (8-10 carbonii) e gli enterococchi portatori del gene VanA (12-16 carbonii). Studi farmacologici suggeriscono che l'aumentata attività della molecola su *S. pneumonite*, *S. aureus* (in misura minore) e gli stafilococchi o gli enterococchi portatori del gene VanA, possa risultare da un complesso meccanismo d'azione che coinvolge il processo di sintesi dei lipidi e la disorganizzazione della membrana. A differenza dell'oritavancina, tuttavia, non vi sono evidenze sperimentali di aumento dell'affinità ai precursori della parete cellulare o di inibizione diretta dell'attività delle transglicosidasi. Il sostituto polare aggiunto al componente resorcinolico migliora la distribuzione della molecola nell'organismo, controbilanciando l'effetto di prolungamento sull'emivita della catena lipofila, che è di circa 7 ore, ancora compatibile con un'unica somministrazione quotidiana. Le proprietà farmacodinamiche comprendono un prolungato effetto post-antibiotico e un'attività battericida concentrazione-dipendente. L'uniformità di azione in studi condotti su modelli di infezione, inclusa l'endocardite batterica, in animali immunocompromessi o immunocompetenti e l'assenza di significativi effetti collaterali nei trial di fase I, hanno recentemente promosso il passaggio alla fase II nello sviluppo del farmaco. In particolare in un trial di fase II su pazienti affetti da infezione severa della cute e degli annessi la telavancina ha dimostrato un'attività lievemente superiore rispetto al trattamento standard. Altri trial di fase II e III, con dosaggi superiori, sono in corso su pazienti affetti da infezioni della cute o polmonite nosocomiale, e sono volti a stabilire la superiorità della molecola rispetto alla vancomicina nel trattamento delle patologie da MRSA. Studi recenti hanno dimostrato che la telavancina è da due a quattro volte più

attiva della vancomicina su isolati di anaerobi Gram positivi e corinebatteri. Rispetto al profilo di sicurezza, alcune osservazioni avevano suggerito che il farmaco potesse indurre un allungamento dell'intervallo QTc. Studi su soggetti sani hanno però evidenziato che tale effetto rimaneva inferiore a 5 ms, suggerendo un rischio minimo di cardiotoxicità.

Dalbavancina. La dalbavancina è un derivato semisintetico di A40926, un glicopeptide con struttura riconducibile a quella della teicoplanina. Come per oritavancina e telavancina, la dalbavancina risulta più attiva su *S. pneumoniae* rispetto ai glicopeptidi convenzionali e la sua attività su *S. aureus* è pure sostanzialmente aumentata, cosa che non si osservava per i derivati semisintetici della vancomicina. Tuttavia essa non risulta più attiva della teicoplanina sugli enterococchi portatori del gene VanA di resistenza ai glicopeptidi. La dalbavancina dimostra inoltre una marcata attività battericida e un sinergismo con la penicillina. La molecola si caratterizza per un'emivita talmente lunga che la sua concentrazione plasmatica rimane superiore alla concentrazione minima battericida degli organismi bersaglio persino ad una settimana da un'unica somministrazione di 1000 mg; in queste condizioni, tuttavia, la frazione libera del farmaco è prossima alle concentrazioni minime inibenti. Ne deriva che una singola dose di dalbavancina è in grado di ridurre significativamente la carica batterica in modelli animali di infezione granulomatosa da MRSA, endocardite da stafilococchi vancomicina-sensibili o intermedi, o polmonite da pneumococchi penicillina-resistenti. Coerentemente, il farmaco viene attualmente valutato in sperimentazioni cliniche utilizzando una singola dose settimanale. Studi pilota di fase II dimostrano un eccellente risultato clinico (superiore al 90%) in pazienti trattati con 1000 mg al giorno 1 e 500 mg al giorno 8 per infezioni severe della cute e dei tessuti molli o sepsi da catetere venoso centrale sostenute da Gram positivi. In uno studio clinico di fase II la dalbavancina somministrata in due dosi ha dimostrato un'efficacia clinica e microbiologica numericamente superiore rispetto al controllo nelle infezioni severe della cute e degli annessi da Gram positivi. In tre successivi studi di fase III dedicati allo stesso tipo di pazienti, risultati ugualmente migliori venivano ottenuti con dalbavancina rispetto a vancomicina contro tutti i ceppi di *S. aureus*. In due studi comparativi rispetto a linezolid non venivano notate apprezzabili differenze ed in entrambi l'attività nei confronti di MRSA era paragonabile a quella osservata verso combinazioni di specie meticillino-sensibili e MRSA. In un trial che metteva a confronto la dalbavancina con la cefazolina non si sono notate differenze d'efficacia tra i due composti sui batteri sensibili.

In generale, i dati suggeriscono ampiamente una sovrapposizione di attività tra dalbavancina e teicoplanina, con il vantaggio, però, per la prima di una migliore attività nei confronti degli stafilococchi coagulasi negativi, livelli sierici elevati e persistenti che consentono un miglior potenziale farmacodinamico e la possibilità di un ciclo terapeutico di due settimane basato su una sola somministrazione settimanale. Queste caratteristiche ne consentirebbero l'utilizzo extraospedaliero.

Future direzioni. I nuovi glicopeptidi in prospettiva. I nuovi glicopeptidi si presentano come potenti molecole dotate di proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche favorevoli. Tuttavia, allo scopo di evitare il rapido sviluppo di resistenze (già documentato *in vitro*) il loro utilizzo dovrebbe essere circoscritto alle infezioni severe da germi multiresistenti come le setticemie o le infezioni degli organi interni, le infezioni severe della cute e dei tessuti molli, le endocarditi o le meningiti, sulla base dell'efficacia dimostrata nei trial clinici corrispondenti.

Allo stato attuale, in assenza di alternative, le infezioni da MRSA o *Staphylococcus epidermidis* meticillino-resistente dovrebbero essere trattate con dalbavancina, telavancina (come potenziale alternativa) e, come seconda scelta, oritavancina. Le infezioni da VISA dovrebbero fare prediligere l'oritavancina rispetto alla dalbavancina o telavancina, laddove le infezioni da *S. aureus* vancomicina-resistente o da enterococchi VanA positivi dovrebbero imporre l'utilizzo dell'oritavancina. Le infezioni da pneumococco potrebbero essere trattate con uno qualsiasi di questi composti. Tuttavia, per una definitiva scelta del farmaco, altri fattori dovrebbero essere considerati. Le caratteristiche farmacocinetiche, ed in particolare la penetrazione nel sito di infezione, sono di primaria importanza, se si considera per esempio il trattamento delle meningiti. Il

profilo di sicurezza di queste molecole va inoltre definito ulteriormente, specialmente per quelle ritenute prolungatamente nell'organismo, benché allo stato attuale non siano stati ancora evidenziati effetti collaterali maggiori.

Pertanto è necessario attendere e valutare se l'interesse clinico verso queste molecole rimarrà all'altezza del loro ragguardevole profilo farmacologico. Nel frattempo, sulla scorta dell'esperienza acquisita con questi primi derivati glicopeptidici, la ricerca continua verso l'esplorazione di nuove direzioni. In un panorama più ampio, studi preliminari suggeriscono nuovi orientamenti farmacologici per questa classe di farmaci. In particolare, e a titolo di esempio, si è dimostrato che i derivati agliconici dei glicopeptidi con sostituenti idrofobici possiedono un'attività contro HIV in modelli di colture cellulari. Il meccanismo dell'azione antivirale rimane peraltro da chiarire.

Lecture consultate.

- 1) Van Bambeke F. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspective. *Current Opinion in Pharmacology* 2004; 4: 471-478.
- 2) Van Bambeke F. Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives. *Drugs* 2004; 64 (9): 913-936.
- 3) Pace JL, Yang G. Glycopeptides: update on an old successful antibiotic class. *Biochemical Pharmacology* 2006; 71: 968-980.

• **Consigli per gli acquisti** (libri, media, ...) a cura di Luca Iaboli

- In libreria l'ultima edizione del "*Goldfrank's Toxicologic Emergencies*", una vera e propria risorsa di informazioni tossicologiche su un'ampia gamma di argomenti.

Forse il migliore libro di tossicologia sul mercato.

L'approccio è socratico: un caso-studio da cui partire per risalire dalla clinica alla farmacologia e alla fisiopatologia della tossina. Il prezzo è di 225\$ (www.amazon.com o simili)

- Possibile studiare l'ACLS divertendosi? MosbyJems ha recentemente prodotto un CD che va in questa direzione: "*ACLS interactive!*" St.Louis/San Diego, MosbyJems, 2003, \$49.95.

Si installa il programma e inizia lo show: immagini di ambulanze, monitor, suoni di sirene e così via: un'americanata.

Se si sopporta questo restano 20 scenari che simulano pazienti potenzialmente critici con praticamente la maggior parte delle condizioni cardiorespiratorie possibili. Il paziente migliora se si agisce in maniera corretta e si eseguono le appropriate sequenze, nel caso contrario i segni vitali peggiorano sino ad una linea piatta.

Certo è che un approccio del genere può essere un aiuto nel memorizzare sequenze, nel provare e riprovare senza causare danni. Insomma, educazione e divertimento possono andare di pari passo.

- Si dice che non esiste storia senza che qualcuno la racconti. Questo è lo spirito che ha spinto Brian Zink, autore di "*Anyone, Anything, Anytime*" a raccogliere in varie interviste la storia della medicina d'urgenza in America. La scelta di raccogliere differenti punti di vista dipende dal fatto che si tratta di una serie di eventi complessi, e solo punti di vista molto differenti, messi assieme, possono fornire un quadro che sia più della somma dei singoli contributi. Si dice anche che chi non conosce la storia è destinato a ripetere gli stessi errori. Forse una buona lettura per chi deciderà la forma della specialità in Italia.

Per finire: il titolo del libro. Si riferisce alla caratteristica che rende peculiare la medicina d'emergenza-urgenza: il paradosso di una specialità non specialistica, a 360°, l'unica in grado di prendersi cura di "anyone, with anything, at anytime".