

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Volume 18 - n. 1/2019

Gennaio-Aprile 2019

Comitato Scientifico Editoriale

ALLEGRA C.	BIANCHI PORRO G.	CONCIA E.	ESPOSITO S.	OLIVIERI D.	TODESCO S.
ALTAMURA C.	CACCIAPUOTI F.	GRINÒ L.	FERRARA P.	PUDDU P.	VAIRA D.
AMBROSIONI E.	CAMANNI F.	DAL PALÙ C.	LUISETTI M.	SCAGLIONE F.	VISCOLI C.
BASSETTI M.	CARRATÙ L.	DE GRANDIS D.	MALERBA M.	SIRTORI C.	
BELLIA V.	CARRUS P.	DI BIAGIO A.	MANCINI M.	STERNIERI E.	

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2019 MEDIZIONI S.r.l.
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohtpec.it

Vol. 18 - n. 1/2019 - gennaio-aprile
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di giugno 2019

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 18 - n. 1 - gennaio-aprile 2019

Indice

Terapia della depressione e dei disturbi d'ansia Il contributo della Medicina Fitoterapica	3
<i>Giovanni Biggio, Maria Cristina Mostallino, Virginio Salvi, Claudio Mencacci</i>	
<hr/>	
Iperomocisteinemia e Omocis Score: valutazione del rischio individuale. Report	15
<i>L. Benatti, M. Nicoletti</i>	
<hr/>	
Impiego terapeutico della fosfomicina nelle infezioni da batteri multiresistenti	19
<i>E. Concia</i>	

COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

- Prof. **CLAUDIO ALLEGRA**
Primario Divisione Angiologia,
Ospedale S. Giovanni Addolorata, Roma
-
- Prof. **ALFREDO CARLO ALTAMURA**
Direttore Cattedra di Psichiatria, Università di Milano
-
- Prof. **ETTORE AMBROSIONI**
Direttore Divisione e Cattedra di Medicina Interna,
Policlinico S. Orsola, Bologna
-
- Dott. **MATTEO BASSETTI**
Direttore Clinica Malattie Infettive,
A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine
-
- Prof. **VINCENZO BELLIA**
Titolare della Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio,
Università di Palermo
-
- Prof. **GABRIELE BIANCHI PORRO**
Direttore Cattedra di Gastroenterologia,
Polo Universitario "L. Sacco", Milano
-
- Prof. **FEDERICO CACCIAPUOTI**
Cattedra di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia,
II Università, Napoli
-
- Prof. **FRANCO CAMANNI**
Direttore Cattedra di Endocrinologia, Università, Torino
-
- Prof. **LUIGI CARRATÙ**
Direttore I Cattedra Malattie dell'Apparato Respiratorio,
Università "Federico II", Napoli
-
- Dott. **PIETRO CARRUS**
Libero Professionista, Roma
-
- Prof. **ENZO CHIESARA**
Dipartimento di Farmacologia,
Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università di Milano
-
- Prof. **ERCOLE CONCIA**
Unità Operativa di Malattie Infettive,
Azienda Ospedaliera di Verona, Università degli Studi di Verona
-
- Prof. **LUCIO CRINÒ**
Dipartimento Oncologia, Primario Unità Operativa di Oncologia,
Ospedale Bellaria, Bologna
-
- Prof. **CESARE DAL PALÙ**
Dipartimento di Medicina e Clinica Sperimentale,
Università di Padova
-
- Prof. **DOMENICO DE GRANDIS**
Primario Divisione Neurologica,
Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo
-
- Prof. **ANTONIO DI BIAGIO**
Clinica Malattie Infettive Ospedale San Martino, Genova
-
- Prof. **SILVANO ESPOSITO**
Dipartimento di Malattie Infettive,
Seconda Università degli Studi di Napoli
-
- Prof. **PIETRO FERRARA**
Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università Cattolica
del S. Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e
Università Campus Bio-Medico, Roma
-
- Prof. **FRANCO FRASCHINI**
Direttore Cattedra di Chemioterapia,
Dipartimento di Tossicologia Medica, Università di Milano
-
- Dott. **MAURIZIO LUISETTI**
Clinica Malattie dell'Apparato Respiratorio, IRCCS,
Policlinico San Matteo, Pavia
-
- Dott. **MARIO MALERBA**
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università, Brescia
-
- Prof. **MARIO MANCINI**
Direttore Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale,
Università "Federico II", Napoli
-
- Prof. **DARIO OLIVIERI**
Direttore Istituto di Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio,
Università di Parma
-
- Prof. **PAOLO PUDDU**
Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
-
- Prof. **FRANCESCO SCAGLIONE**
Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale,
Università degli Studi di Milano
-
- Prof. **CESARE SIRTORI**
Direttore di Cattedra di Farmacologia Clinica,
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano.
-
- Prof. **EMILIO STERNIERI**
Professore Ordinario di Tossicologia,
Università di Modena e Reggio Emilia
-
- Prof. **SILVANO TODESCO**
Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
-
- Prof. **DINO VAIRA**
Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna
-
- Prof. **CLAUDIO VISCOLI**
Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Università di Genova
-

Terapia della depressione e dei disturbi d'ansia Il contributo della Medicina Fitoterapica

Depression and anxiety disorders therapy Phytotherapeutic medicine contribution

Giovanni Biggio^{1,2}, Maria Cristina Mostallino², Virginio Salvi³, Claudio Mencacci³

¹Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli studi di Cagliari; ²Istituto di Neuroscienze, CNR, Cagliari;

³Dipartimento DSMD-Neuroscienze, ASST Fatebenefratelli, Sacco, Milano

Abstract

Depressive and anxious syndromes, very widespread throughout the world, have high costs in terms of loss of efficiency and productivity, reduction and increased expenditure of physical and mental energies, with a consequent decrease in concentration and fatigue also at work. It ensues the resort of medical practice both in psychiatric and general medicine, to anxiolytics and antidepressants, which, however, is almost never completely effective, in addition to causing side effects sometimes strongly disturbing. For this reason, the use of plant extracts or specific molecules contained in them for the prevention or therapy of anxiety disorders and non-serious mood disorders has had, in recent years, a significant increase. Some herbal remedies based on hypericum, passionflower and valerian can bring significant benefits until the resolution of the anxiety-depressive picture and are among those that have greater evidence of efficacy both in the preclinical and clinical, thanks to the sophisticated molecular technology that allowed, in recent times, to be able to deepen, and sometimes clarify, the mechanism of action of molecules contained in plant extracts long used, with good success, in the treatment of the aforementioned diseases.

Introduzione

Le sindromi depressive e ansiose sono quadri psicopatologici diffusissimi in tutto il mondo: circa 320 milioni di persone soffrono di depressione e 260 milioni di ansia (1), con costi diretti e indiretti in termini di perdita di efficienza e produttività. Spesso i sintomi della sfera depressiva e ansiosa coesistono, con l'emergere di quadri clinici caratterizzati da umore deflesso, ansia e ipervigilanza, che conducono a riduzione e aumentato dispendio delle energie fisiche e mentali, con conseguente calo della concentrazione e stanchezza. A ciò si aggiungono i disturbi del sonno, principalmente insonnia, estremamente frequenti e ulteriormente disabilitanti, in quanto a un sonno non ristoratore consegue un ulteriore

Riassunto

Le sindromi depressive e ansiose, diffusissime in tutto il mondo, hanno costi elevati in termini di perdita di efficienza e produttività, riduzione e aumentato dispendio delle energie fisiche e mentali, con conseguente calo della concentrazione e stanchezza anche sul lavoro. Ne consegue il ricorso alla pratica medica, sia in ambito psichiatrico sia di medicina generale, ad ansiolitici e antidepressivi, che tuttavia non sono quasi mai del tutto efficaci, oltre a determinare effetti collaterali talvolta fortemente disturbanti. Per questo motivo l'utilizzo di estratti vegetali o di specifiche molecole in essi contenute per la prevenzione o la terapia dei disturbi d'ansia e disturbi non gravi del tono dell'umore ha avuto, negli ultimi anni, un notevole incremento. Alcuni farmaci fitoterapici a base di iperico, passiflora e valeriana possono apportare significativi benefici fino alla risoluzione del quadro ansioso-depressivo e sono fra quelli che hanno maggiori evidenze di efficacia sia in ambito preclinico sia clinico, grazie anche alla sofisticata tecnologia molecolare che ha permesso, in tempi recenti, di poter approfondire, e talvolta chiarire, il meccanismo d'azione di molecole contenute in estratti vegetali da tempo utilizzati, con buon successo, nella terapia delle sopracitate patologie.

aumento della stanchezza e difficoltà a concentrarsi. L'espressione contemporanea di sintomi della sfera dell'umore e di ansia rappresentano un riscontro frequente nella pratica medica in ambito psichiatrico, sia in un setting di medicina generale sia in un setting specialistico. Le condizioni di stress elevato e le difficoltà che caratterizzano il vivere quotidiano contribuiscono ad aumentare la frequenza di nuovi casi di disturbi d'ansia da disadattamento e di sviluppo di depressione. Infine la presenza contemporanea di ansia e depressione aumenta notevolmente l'utilizzazione di risorse mediche e si associa a una maggiore cronicità dei disturbi, un più lento recupero, una maggiore frequenza di recidive e un'importante disabilità psichica e sociale.

La patologia ansioso-depressiva si presenta frequentemente con caratteristiche subsindromiche. Si tratta di condizioni che, se valutate secondo un approccio diagnostico tradizionale, standardizzato su criteri tassonomici categoriali, vengono definite “al limite” oppure sotto la “soglia” patologica, cioè senza manifestazioni psicopatologiche ritenute evidenti o gravi e il cui significato clinico è apparentemente trascurabile. Tuttavia queste alterazioni del vissuto soggettivo, oltre a essere fonte di disagio e di malessere per l’individuo, possono in varia misura interferire con il rendimento sociale e lavorativo, impedendo di raggiungere il livello ottimale (2). Queste alterazioni “subsindromiche” del vissuto soggettivo vanno dalle moderate variazioni circadiane del tono dell’umore alla stanchezza e fatica pronunciate, o ancora dalle alterazioni globali della cenestesi, vale a dire non sentirsi fisicamente in forma, a vissuti sfumati di tipo depressivo (tristezza, inadeguatezza, esagerata autocritica), alla comparsa di piccoli fastidi/dolori transitori o ancora all’aumento dell’irritabilità, espressione di ridotta tolleranza alle frustrazioni. Questi vissuti soggettivi spesso non hanno carattere di immutabilità e stabilità; al contrario variano nel tempo, essendo influenzati da eventi quotidiani anche di entità non rilevante, e sono condizionati da fattori fisici e biologici di varia natura.

I pazienti che presentano una sintomatologia depressiva sottosoglia rappresentano un gruppo molto eterogeneo. Olfson e colleghi hanno mostrato che, nell’età adulta, la flessione dell’umore può essere secondaria o parallela a malattia somatica, può rappresentare i segni prodromici di una depressione maggiore, in alcuni casi può far parte di un disturbo dell’umore breve ricorrente o, ancora, può essere la conseguenza di una risposta adattativa del soggetto a un evento stressante (3). Per queste ragioni la depressione sottosoglia è frequentemente riconosciuta soprattutto in contesti non specialistici, ovvero dal medico di medicina generale (4). Tale dato è ancora più evidente nella popolazione anziana, dove una sintomatologia depressiva minore è stata osservata in oltre il 50% degli anziani afferenti agli ambulatori dei medici di medicina generale (5).

Le sindromi ansioso-depressive sottosoglia non possono e non devono essere considerate una condizione benigna, anzi dovrebbero essere trattate come i disturbi conclamati. Infatti il disconoscimento di condizioni subcliniche e la mancata valutazione della suscettibilità biologica verso i disturbi affettivi possono assumere una connotazione prognostica negativa per l’individuo e la comunità. Talvolta, infatti, tali condizioni esitano in forme cliniche più gravi o assumono un decorso cronico, dove i

tempi di risoluzione e di recupero sono più lunghi. Si ritiene che 1 su 5 di questi pazienti sia a rischio di sviluppare un episodio depressivo maggiore; in particolare uno studio olandese ha evidenziato un rischio di sviluppo di depressione maggiore dell’8%, in due anni, in coloro che soffrivano di uno stato depressivo subclinico (6).

Fatte queste premesse, è evidente come la depressione sottosoglia sia da considerare una reale condizione patologica che deve pertanto essere trattata.

Per ciò che concerne il trattamento farmacologico, il ricorso ad ansiolitici da soli non è quasi mai efficace; inoltre la riduzione dell’ansia si ottiene al prezzo di un calo delle performances sul lavoro legato agli effetti collaterali tipici delle benzodiazepine, cosa che le persone spesso non possono permettersi e può diventare controproducente. Dall’altra parte, il pur corretto ricorso ai farmaci antidepressivi, oltre a venire frequentemente stigmatizzato dagli stessi utilizzatori, determina una serie di effetti collaterali, talvolta fortemente disturbanti, che ne limitano l’utilizzo soprattutto in caso di sindromi lievi.

In questi casi alcuni farmaci fitoterapici, caratterizzati da un profilo di tollerabilità decisamente migliore, possono essere indicati e apportare significativi benefici fino alla risoluzione del quadro ansioso-depressivo. Iperico, passiflora e valeriana sono fra quelli che hanno maggiori evidenze di efficacia sia in ambito preclinico sia clinico.

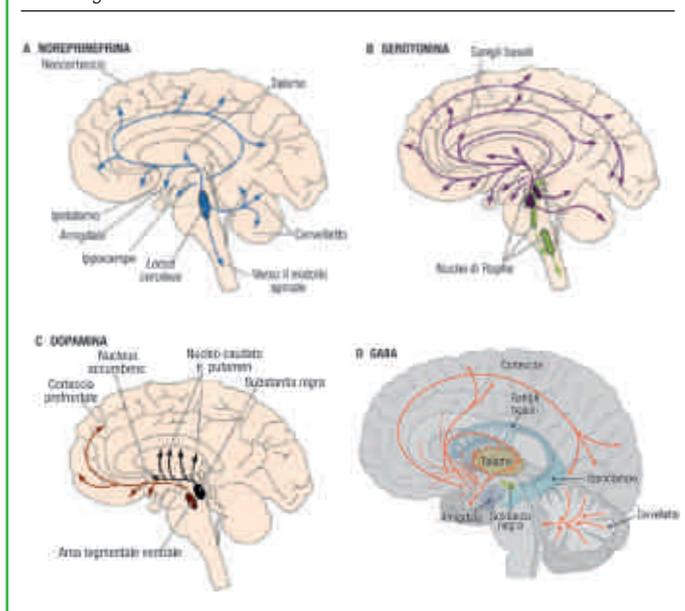
Neurotrasmettitori, ansia e depressione

Numerose recenti scoperte sulla neurobiologia e psicofarmacologia dei disturbi della sfera emozionale e affettiva hanno suggerito alcuni degli eventi neurochimici e molecolari coinvolti sia nella modulazione degli stati d’ansia e del tono dell’umore sia nel meccanismo d’azione dei farmaci d’elezione, benzodiazepine e antidepressivi, comunemente utilizzati nella terapia a breve e lungo termine di questi disturbi. Dopamina, noradrenalina (NA), GABA e serotonina (SE) sono tra i neurotrasmettitori più importanti nel controllo fisiologico e patologico della sfera emozionale e affettiva (Fig. 1). Infatti l’attivazione o l’inibizione di questi sistemi neuronali in specifiche aree cerebrali modifica, in modo sostanziale, l’emotività e l’affettività nonché la percezione degli stimoli stressanti.

GABA

Il GABA, un aminoacido che nel SNC dei mammiferi ha funzione di neurotrasmettitore inibitore; viene prodotto dalle cellule nervose e da queste liberato nello spazio sinaptico per inibire altre

Figura 1. Vie dopaminergiche, noradrenergiche, serotoninergiche e GABAergiche nel cervello umano.



cellule nervose attraverso l'attivazione dei recettori GABA_A. Il GABA, presente in circa il 35-40% delle sinapsi del cervello dei mammiferi, ha un ruolo rilevante nel controllo delle emozioni e dell'eccitabilità neuronale e quindi nei meccanismi biologici e terapeutici coinvolti nei disturbi d'ansia e delle turbe del sonno.

Gli effetti inibitori del GABA, oltre che all'effetto ansiolitico delle benzodiazepine, possono essere associati anche a una eccessiva sedazione, rilasciamento muscolare, effetto amnesico e allo sviluppo di dipendenza fisica. Pertanto l'attivazione delle sinapsi GABAergiche, cruciale per rilevare i sintomi nella crisi d'ansia acuta, si è rivelata fortemente negativa durante il trattamento cronico per la prolungata alterazione dei processi cognitivi, il rallentamento dei tempi di reazione, lo sviluppo di dipendenza fisica e sintomi d'astinenza alla sospensione (7,8).

Noradrenalina

La NA può essere considerata, insieme alla serotonina, uno dei neurotrasmettitori chiave nella modulazione degli stati emozionali e del tono dell'umore, nonché del meccanismo d'azione dei farmaci ansiolitici e antidepressivi. Elevati livelli cerebrali di NA e dei suoi metaboliti sono associati a stati d'ansia e manifestazioni somatiche tipiche della crisi d'ansia quali tachicardia, elevata pressione del sangue, bocca secca e alterata peristalsi intestina-

le. Lo stress acuto stimola marcatamente la funzione del *locus coeruleus*, con conseguente incremento della liberazione di NA a livello corticale, fenomeno che può tradursi in una migliore prestazione delle funzioni esecutive o in un loro deficit. Alcuni antidepressivi, dopo un trattamento acuto attraverso l'attivazione delle sinapsi noradrenergiche, sono in grado di accentuare i sintomi d'ansia. Questo effetto viene revertito dal trattamento prolungato, durante il quale il miglioramento della sintomatologia ansiosa e/o depressiva è associato a una modificazione graduale della plasticità dei neuroni noradrenergici, con la conseguente minore sensibilità agli stimoli stressanti acuti e cronici. Inoltre, poiché i neuroni adrenergici del *locus coeruleus* hanno, a livello del soma, molti recettori GABA_A possono mediare l'effetto ansiolitico acuto delle benzodiazepine (9).

Serotonina

Il ruolo della SE nel controllo delle emozioni e della sfera affettiva è ormai ben accertato. Questo neurotrasmettitore ha, inoltre, una notevole importanza anche nel controllo dell'aggressività, del comportamento suicidario e violento.

I neuroni serotoninergici, localizzati nel nucleo dorsale e mediale del rafe, costituiscono la più importante localizzazione di questo neurotrasmettitore nel sistema nervoso centrale dei mammiferi e sono funzionalmente connessi sia con il sistema noradrenergico che con quello GABAergico. Pertanto variazioni nell'attività serotoninergica possono alterare sia la funzione dei neuroni noradrenergici che GABAergici in differenti aree cerebrali, fenomeno associato alle sindromi ansiose e depressive.

Basi neurobiologiche della depressione

La scoperta, a metà degli anni cinquanta, che la reserpina, una molecola psicotropa nota per indurre sull'animale un modello sperimentale di depressione e nell'uomo una sindrome depressiva indistinguibile da quella endogena, depletava i livelli di serotonina, NA e dopamina, suggerì, per la prima volta, un possibile ruolo di queste monoamine nel controllo del tono dell'umore e quindi l'ipotesi che un deficit di tali neurotrasmettitori a livello cerebrale potesse costituire l'evento cruciale scatenante la sindrome depressiva. Questa ipotesi suscitò subito un grande interesse dei ricercatori e spinse le aziende farmaceutiche dell'epoca a trovare molecole capaci di aumentare i livelli cerebrali di monoamine, presumibilmente ridotti in specifiche aree del cervello dei soggetti depressi. Questa scoperta diede inizio allo sviluppo di molecole capaci di aumentare i livelli cerebrali di monoamine, quali potenziali farmaci da utilizzare nella terapia della

depressione, una grave patologia mentale cronica, progressiva e ricorrente (10,11).

Ipotesi neurotrofica della depressione

L'evidenza che uno stress cronico si traduce, a livello neuronale, in una perdita di trofismo insieme all'evidenza che i farmaci antidepressivi sono capaci di revertire, almeno parzialmente, questo fenomeno ha suggerito che la patologia depressiva e il disturbo d'ansia cronico sono associati a una progressiva perdita di trofismo neuronale, con conseguente ipersensibilità dei neuroni agli stimoli stressanti e l'incapacità di sapersi adattare alle condizioni ambientali negative (Fig. 2). Questa ipotesi è stata suggerita prima da dati sperimentali, quindi solidamente validata dai successivi studi di neurobiologia clinica ottenuti attraverso indagini di "Brain Imaging". Questi risultati hanno evidenziato che nel cervello dei soggetti con ripetuti episodi di stress o che soffrono di ansia cronica e/o depressione è spesso presente una significativa riduzione dello spessore e volume delle aree cerebrali coinvolte nella regolazione della sfera affettiva, emozionale e cognitiva, suggerendo che l'ipotrofismo neuronale e soprattutto il conseguente "impairment funzionale cognitivo" svolgono un ruolo cruciale nella eziopatogenesi e severità della progressiva e ricorrente manifestazione di tali patologie (Fig. 2) (12).

Le consolidate evidenze sperimentali e cliniche suggeriscono che la terapia antidepressiva deve iniziare precocemente e con-

tinuare per tempi lunghi in modo da riuscire a normalizzare e mantenere nel tempo il trofismo, la funzionalità e il grado di eccitabilità dei neuroni e quindi migliorare la loro capacità di adattamento agli input ambientali (13).

Nel loro insieme questi studi hanno dimostrato che la terapia a lungo termine con i farmaci antidepressivi si traduce in un incremento della sintesi di fattori trofici che, nel tempo, determina la normalizzazione del trofismo e della funzione neuronale. Infatti i farmaci antidepressivi, a suo tempo sviluppati per aumentare selettivamente le concentrazioni di monoamine a livello sinaptico, sono anche in grado di attivare, attraverso la modulazione di differenti cluster di geni, altri meccanismi finora sconosciuti coinvolti non solo nell'espressione e sintesi di fattori trofici ma anche di altri markers associati a neurotrasmettitori differenti dalle monoamine.

I farmaci antidepressivi

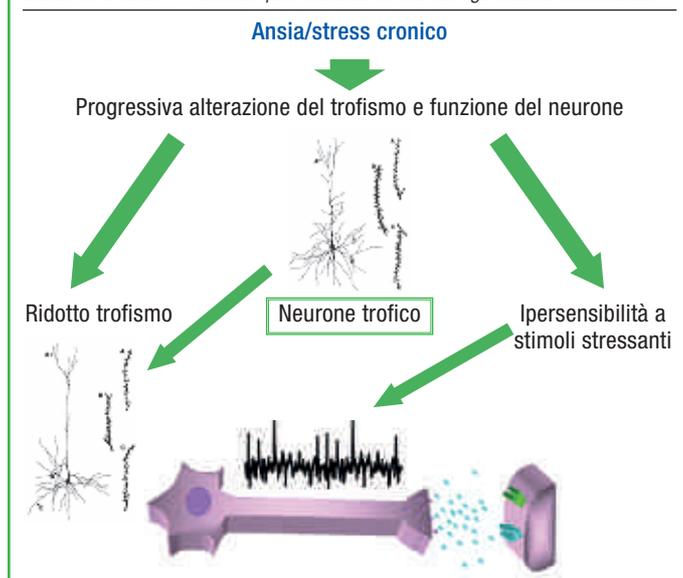
L'ipotesi monoaminergica della depressione ha ricevuto un'importante validazione quando fu dimostrato che tutti i farmaci ad azione antidepressiva erano in grado di aumentare rapidamente (1-3 ore) i livelli cerebrali di SE e/o NA e, per taluni di essi, anche di dopamina.

Ancora oggi la terapia della depressione si basa su farmaci capaci di aumentare i livelli sinaptici di SE e/o NA. Successivi e più recenti risultati di farmacologia molecolare hanno dimostrato che i farmaci antidepressivi sono capaci di migliorare anche il trofismo neuronale, con il conseguente potenziamento dell'azione antidepressiva. A livello molecolare questa azione, mediata dall'attivazione di specifici cluster di geni, induce una normalizzazione della funzione dei neuroni che risultano meno sensibili agli stimoli stressanti.

L'evidenza del meccanismo neurotrofico indotto da tutti gli antidepressivi attraverso l'attivazione di differenti cluster di geni ha costituito una scoperta fondamentale sia per migliorare le conoscenze sulle basi molecolari della depressione e suggerire l'ipotesi neurotrofica di questa patologia sia per capire i meccanismi neurobiologici e molecolari coinvolti nell'azione di molecole che, sebbene non sia stato ancora descritto il loro preciso meccanismo d'azione, vengono spesso utilizzate in associazione con i farmaci antidepressivi sia nel trattamento a lungo termine delle gravi forme di depressione e d'ansia sia come singolo trattamento di successo nelle forme meno gravi di queste patologie o a scopo puramente preventivo.

Queste evidenze suggeriscono che molecole differenti dai classici antidepressivi e dalle stesse benzodiazepine, ma capaci di

Figura 2. Ansia e stress cronico inducono una progressiva perdita del trofismo neuronale e rendono più sensibili i neuroni agli stimoli stressanti.



interagire con gli stessi o differenti targets a livello neuronale, possono essere di grande utilità nel potenziare l'efficacia soprattutto degli antidepressivi quando vengano ad essi associati o quando precocemente utilizzati nel trattamento di forme depressive e disturbi d'ansia non gravi.

Differenti molecole estratte da prodotti vegetali sono state di recente proposte come terapia preventiva e/o alternativa agli antidepressivi convenzionali e alle stesse benzodiazepine nei trattamenti a lungo termine dei disturbi d'ansia e nelle forme non gravi di depressione. Tra queste molecole sta ottenendo un discreto successo l'associazione tra iperico, passiflora e valeriana (14, 15).

Gli estratti vegetali

L'utilizzazione degli estratti vegetali o di specifiche molecole in essi contenute per la prevenzione o la terapia dei disturbi d'ansia e disturbi non gravi del tono dell'umore ha avuto, negli ultimi anni, un notevole incremento. Questo fenomeno è in gran parte dovuto alla disponibilità della moderna sofisticata tecnologia molecolare che ha permesso, in tempi recenti, di poter approfondire e talvolta chiarire il meccanismo d'azione di molecole contenute in estratti vegetali da tempo utilizzati, con buon successo, nella terapia delle sopracitate patologie (Fig. 3). Tra queste molecole l'erba di San Giovanni, l'estratto secco di passiflora e la valeriana sono quelle maggiormente utilizzate sia nei soggetti giovani sia in età avanzata che presentano forme d'ansia e/o di depressione non gravi.

Iperico (erba di San Giovanni)

Estratti di "erba di San Giovanni" (estratto secco di iperico) vengono da tempo utilizzati in alternativa agli antidepressivi sintetici nel trattamento di forme non gravi di depressione.

Il principio attivo più importante, per l'azione antidepressiva e

più in generale antistress, dell'estratto di iperico è l'iperforina contenuta in percentuale variabile (2-5%) in differenti estratti.

Meccanismo d'azione

Il principale meccanismo d'azione di questa molecola si basa sulla sua capacità di inibire, con sufficiente efficacia e potenza, il meccanismo di trasporto della SE a livello sinaptico. Inoltre una caratteristica peculiare dell'estratto di erba di San Giovanni, rispetto ai convenzionali antidepressivi, è data dalla capacità di inibire, con ottima potenza ed efficacia, anche il meccanismo di reuptake di NA, dopamina (DA), GABA e glutammato. Pertanto, al contrario degli altri antidepressivi che sono attivi su uno o al massimo due sistemi di trasmissione (SE-NA e NA-DA), l'iperico inibisce 4 o 5 differenti meccanismi di reuptake. Questa azione, del tutto peculiare rispetto agli altri antidepressivi, potrebbe essere dovuta alla capacità dell'iperforina di ridurre il gradiente di sodio a livello di membrana, meccanismo che si traduce in un'inibizione dell'attività della proteina di trasporto. Poiché il gradiente di sodio è cruciale per tutti i meccanismi di reuptake, ciò potrebbe spiegare il perché l'iperforina è attiva anche sui meccanismi di trasporto di differenti neurotrasmettitori. Il blocco del meccanismo di trasporto della SE e il conseguente aumento di concentrazione sinaptica di questa monoamina sono associati all'aumentata sintesi di fattori trofici, della neurogenesi e più in generale della plasticità neuronale (16). Differentemente dagli altri antidepressivi, l'iperico è in grado di bloccare anche i recettori 5HT_{2A,C} della SE a livello della corteccia prefrontale. Questo meccanismo potrebbe avere cruciale rilevanza per l'azione antidepressiva, in quanto può tradursi in un aumento del rilascio di NA e DA a livello di quest'area cerebrale, così importante nella modulazione delle funzioni esecutive e cognitive (Fig. 4).

Figura 3. Estratti vegetali utili nel trattamento preventivo dei disturbi d'ansia, dei disturbi depressivi e del ritmo sonno/veglia.

Depressione

Curcuma longa (Curcuma)
Hypericum perforatum (Iperico)

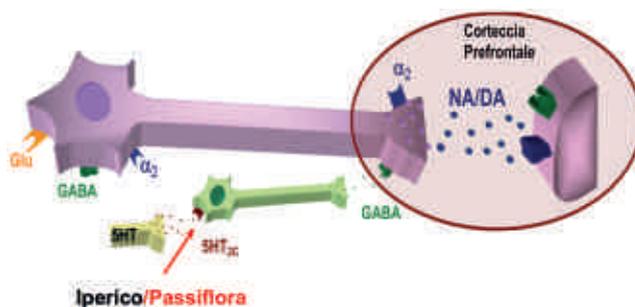
Depressione maggiore

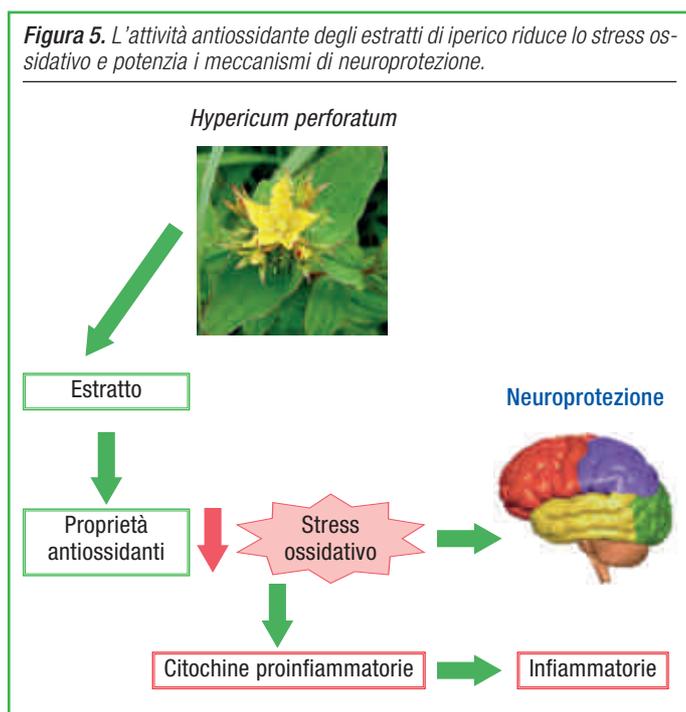
Hypericum perforatum (Iperico)
Crocus sativus (Zafferano)

Ansia e insonnia

Lavandula officinalis (Lavanda) *Passiflora* spp. (Passiflora)
Crocus sativus (Zafferano) *Valeriana officinalis* (Valeriana)
Actaea racemosa (Cimicifuga) *Hypericum perforatum* (Iperico)
Matricaria chamomilla (Camomilla) *Vitex agnus-castus* (Agnocasto)
Galphimia glauca (Galfimia) *Piper methysticum* (Kava)

Figura 4. Iperico e passiflora agendo a livello dei recettori 5HT_{2C} della SE modulano, attraverso un'azione su interneuroni GABAergici, il rilascio di DA e NA nella corteccia prefrontale.





Infine gli estratti di iperico, avendo proprietà antiossidanti, facilitano la riduzione dello stress ossidativo e promuovono processi di neuroprotezione attraverso meccanismi complementari e sinergici al blocco del trasportatore della SE (Fig. 5).

Efficacia clinica

L'estratto di iperico ha dimostrato, in tempi moderni, di essere efficace nel trattamento della depressione lieve e moderata attraverso numerosi studi controllati con placebo e antidepressivi triciclici e SSRI (17,18). Oltre a ciò l'iperico ha dimostrato efficacia nel trattamento di disturbi d'ansia, disturbi ossessivo-compulsivi e del sonno (19).

In commercio esiste una pletera di preparati contenenti iperico, con dosaggi differenti e variabile contenuto di principi attivi legato alla diversità dei metodi di estrazione. Tuttavia la maggior parte degli studi controllati, che ne hanno dimostrato l'efficacia, hanno utilizzato iperico con contenuto di ipericina dello 0,3% e iperforina del 2-5%, somministrato a un dosaggio medio di 600-1.200 mg al giorno (18,20).

Numerosi studi hanno sancito l'efficacia di iperico nel trattamento della depressione: in una recente meta-analisi di 18 studi controllati, l'iperico ha dimostrato di essere superiore al placebo in termini di tassi di risposta (RR: 1.53). Negli studi esaminati la tol-

erabilità di iperico è stata ottima, con un'incidenza di effetti avversi sovrapponibile al placebo (21).

Negli anni '90, sei studi hanno messo a confronto l'iperico con gli antidepressivi di prima generazione amitriptilina, imipramina e moclobemide. In tutti gli studi l'iperico dimostrava altrettanta efficacia del triciclico, con identici tassi di risposta e un profilo nettamente più favorevole di effetti collaterali (22).

Ulteriori studi hanno quindi messo a confronto l'iperico e gli SSRI citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina nel trattamento della depressione maggiore: anche in questo caso l'iperico ha dimostrato di essere egualmente efficace e meglio tollerato anche degli antidepressivi di ultima generazione (20). Benché l'efficacia di iperico verso SSRI fosse evidenziata in pazienti con depressione lieve-moderata, uno studio ha dimostrato l'equivalenza di iperico a paroxetina fino a 40 mg/die anche nel trattamento della depressione moderata-severa (23).

L'iperico è ben tollerato: i più comuni effetti collaterali – nausea, faticabilità, irrequietezza e fotosensibilità – sono di intensità generalmente minore rispetto agli antidepressivi di sintesi e si manifestano con l'assunzione di dosi giornaliere elevate o preparati a elevato contenuto di ipericina (18). L'azione di induzione enzimatica del citocromo 3A4 e le conseguenti interazioni farmacologiche – che possono essere rilevanti in caso di uso concomitante di digossina, imatinib, ivabradina, voriconazolo, warfarin, alcuni immunosoppressori, farmaci anti-HIV e contraccettivi orali – sono state riportate principalmente in relazione all'uso di preparazioni a elevato contenuto di iperforina (24).

Valeriana officinalis

La *Valeriana officinalis* è una pianta appartenente alla famiglia delle *Valerianaceae* ed è la più nota del genere valeriana, costituito da 150 specie. La sua notorietà risale alla notte dei tempi ed è dovuta soprattutto ai suoi conosciutissimi effetti sedativi e calmanti che favoriscono un'azione ansiolitica e ipnotica. Infatti gli estratti di valeriana vengono principalmente utilizzati per la loro efficacia nel migliorare il sonno e soprattutto l'agitazione nei soggetti sottoposti a pesante stress mentale e fisico. Queste sue proprietà sono principalmente indotte da alcuni alcaloidi, flavonoidi e olii essenziali (estratti dell'acido valerianico e altri) contenuti nei suoi estratti.

Meccanismo d'azione

Come sottolineato in precedenza, le benzodiazepine sono i farmaci d'elezione per il trattamento acuto/subacuto dei disturbi d'ansia e dell'insonnia. Gli effetti di questi farmaci sono mediati

attraverso l'attivazione dei recettori GABA_A. Infatti, grazie alla loro azione altamente selettiva su un sito di legame (recettore per le benzodiazepine) localizzato sul recettore GABA_A questi farmaci sono in grado di aumentare la frequenza di apertura del canale allo ione cloro, associato al recettore GABA_A e così iperpolarizzare e rendere, quindi, meno eccitabili numerosi neuroni di differenti aree cerebrali (25,26).

La valeriana, come le benzodiazepine, è attiva sul recettore GABA_A attraverso un meccanismo d'azione simile, ma non identico, a quello delle benzodiazepine. Infatti, anziché legarsi alla subunità γ come le benzodiazepine, interagisce principalmente con la subunità β producendo un effetto iperpolarizzante e una conseguente ridotta eccitabilità simile, ma di minore efficacia rispetto alle benzodiazepine. Al contrario delle benzodiazepine, la valeriana ha un'attività preferenziale per i sottotipi di recettori GABA_A contenenti le subunità $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$ che mediano rispettivamente gli effetti ansiolitico, miorelassante e in parte ($\alpha 5$) amnesico e una ridotta efficacia sul recettore GABA_A con $\alpha 1$ che media la sedazione (Fig. 6).

Queste differenze nella farmacodinamica e selettività recettoriale costituiscono, in certe condizioni, un vantaggio per la valeriana,

in quanto se assunta di giorno il suo effetto non si traduce in eccessiva sedazione, così come non lascia alterazione psicomotoria al risveglio se viene assunta la notte prima di andare a dormire.

La valeriana, al contrario delle benzodiazepine, esplica a livello delle sinapsi GABAergiche anche un'altra importante azione. Attraverso l'inibizione della GABAtransaminasi, l'enzima che degrada il GABA, determina un aumento delle concentrazioni sinaptiche di GABA e quindi una migliore attivazione del recettore GABA_A. Attraverso questi due meccanismi la valeriana potenzia l'apertura del canale allo ione cloro e la conseguente iperpolarizzazione postsinaptica, meccanismo cruciale per innalzare la soglia di eccitabilità della membrana e quindi indurre una maggiore resistenza dei neuroni agli stimoli stressanti (Fig. 6).

Coerentemente con i risultati sperimentali, un recentissimo studio di stimolazione magnetica transcranica, condotto su volontari sani, ha effettivamente dimostrato una riduzione dell'eccitabilità neuronale e un miglioramento della connettività a livello della corteccia motoria dopo singola somministrazione di estratto di valeriana (27).

Altri studi preclinici hanno, inoltre, evidenziato un effetto citoprotettivo (28,29), antidepressivo (30) e miorelassante (31) in modelli animali, benché nell'uomo la valeriana sia stata principalmente utilizzata in virtù delle sue proprietà selettive/ipnoinducenti.

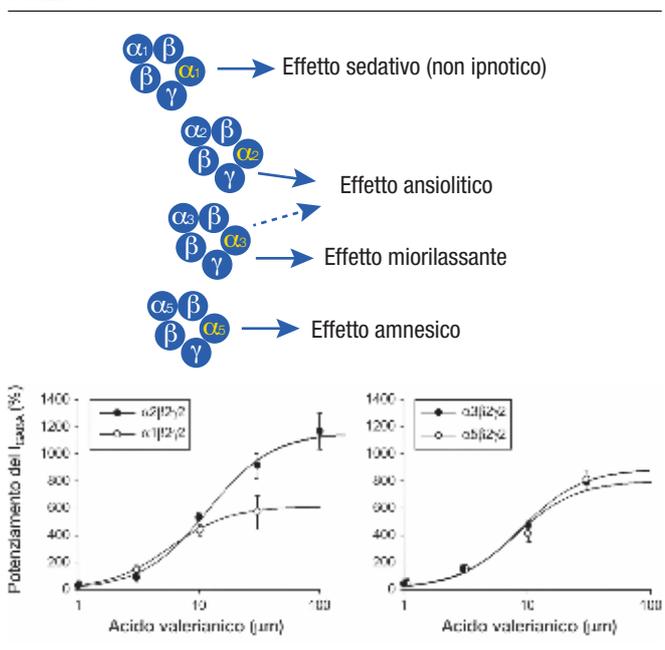
Una revisione sistematica di numerosi studi suggerisce la valeriana quale terapia efficace nel trattamento dell'insonnia lieve/moderata a fronte di un'ottima tollerabilità e sicurezza (32). In uno studio controllato condotto successivamente su un gruppo di 100 donne in post-menopausa, il 30% di quelle che venivano trattate con valeriana riportava un miglioramento significativo della qualità del sonno, contro il 4% di quelle trattate con placebo (33). Di enorme interesse è l'osservazione che la combinazione valeriana/passiflora ha dimostrato di ridurre significativamente la risposta allo stress psicosociale indotto in un campione di soggetti sani rispetto a placebo (34).

Non sono descritti particolari effetti collaterali indotti da trattamenti con gli estratti di valeriana contenenti almeno 0,5% di oli essenziali.

Passiflora incarnata

Gli estratti di passiflora incarnata, preparati in differenti forme (polvere, tisane, estratti alcolici, etc.), sono stati utilizzati per ridurre la sintomatologia ansiosa e per facilitare il sonno in soggetti sottoposti a pesanti condizioni stressanti già ai tempi (anni quaranta/cinquanta) nei quali non si aveva nessuna conoscenza

Figura 6. La valeriana attiva preferenzialmente i sottotipi di recettori GABA_A, contenenti le subunità che mediano, rispettivamente: $\alpha 2$ l'effetto ansiolitico e miorelassante; $\alpha 3$ l'effetto ansiolitico e miorelassante; $\alpha 5$ l'effetto ansiolitico e amnesico. Al contrario, ha bassa affinità per il sottotipo $\alpha 1$ che media la sedazione.



sul loro possibile meccanismo d'azione. Gli effetti erano valutati solo a livello clinico attraverso la capacità di questi estratti di ridurre i sintomi associati a sindromi ansiose quali elevata irritabilità, tensione nervosa e disturbi del sonno. L'utilizzazione di questi preparati è di recente notevolmente aumentata proprio grazie agli studi a livello neurochimico e molecolare che hanno permesso di

evidenziare alcuni effetti, prima sconosciuti, della passiflora su precisi targets neurobiologici.

Meccanismo d'azione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che gli effetti degli estratti di passiflora incarnata sono mediati dall'azione sulla trasmissione GABAergica principalmente attraverso un'interazione col recettore GABA_A. Più in dettaglio poiché sia gli effetti *in vitro* sul recettore GABA_A che gli effetti ansiolitici e anticonvulsivanti ottenuti *in vivo* (ratto-topo) sono antagonizzati dal pretrattamento con 0,5-1 mg/kg di Flumazenil, un antagonista specifico del sito di legame delle benzodiazepine a livello del recettore GABA_A, questi dati neurochimici e comportamentali suggeriscono che una o più componenti dell'estratto di passiflora agisca da agonista sul sito di legame delle benzodiazepine a livello del recettore GABA_A potenziando l'azione inibitoria delle sinapsi GABAergiche (Fig. 7).

Recentemente si è ottenuta l'evidenza che la passiflora è attiva anche sui recettori MT1 della melatonina, ormone importante non solo nella normalizzazione del ritmo sonno/veglia, ma da recenti ricerche anche nel modulare la sintesi di fattori trofici, stimolare la neurogenesi, e più in generale potenziare i meccanismi di neuroplasticità e di neuroprotezione (Fig. 8).

Figura 7. La passiflora attiva il recettore GABA_A con un'azione antagonizzata dal flumazenil.

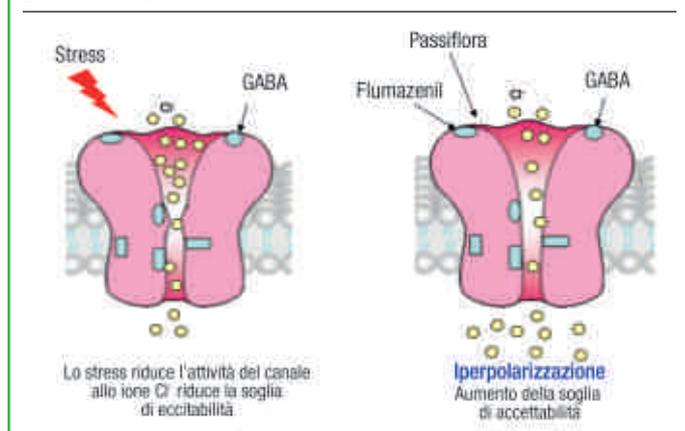
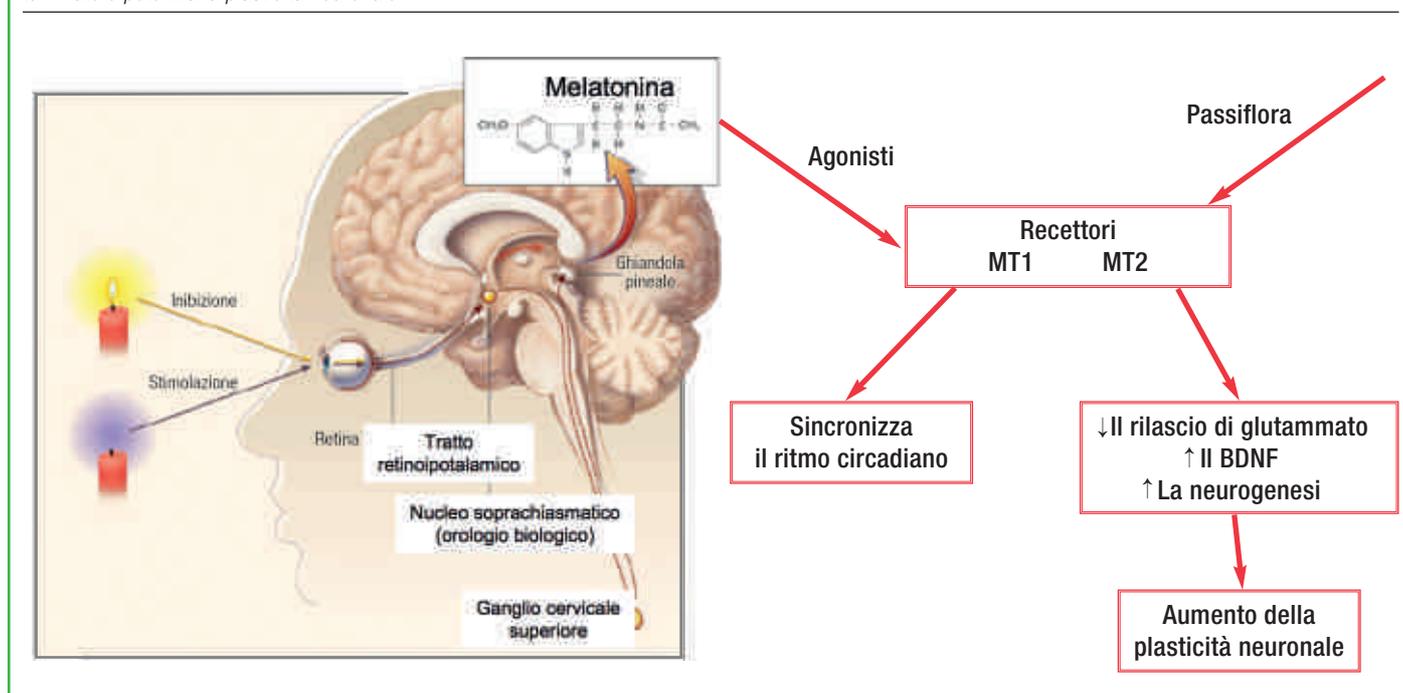


Figura 8. La passiflora, attivando i recettori MT1 della melatonina, contribuisce alla sincronizzazione del ritmo sonno/veglia, riduce la neurotossicità del glutammato e potenzia la plasticità neuronale.



Alla luce di queste evidenze, l'azione della passiflora sul sistema melatoninergico risulta avere una rilevante importanza nell'effetto antistress e ansiolitico esercitato dagli estratti di passiflora. In accordo con questa conclusione e con l'azione sui recettori della melatonina è stato di recente dimostrato un effetto modulatore sulla trasmissione glutammatergica (35).

Evidenze cliniche

Accanto a numerosi studi condotti su topi, alcuni trials clinici hanno dimostrato l'efficacia e sicurezza della passiflora nel trattamento dei disturbi d'ansia nell'uomo. In uno studio condotto su pazienti con disturbo d'ansia generalizzato, la passiflora ha dimostrato eguale efficacia a oxazepam 30 mg/die dopo 4 settimane di trattamento. Benché l'effetto ansiolitico della benzodiazepina fosse già evidente dopo i primi 4 giorni di somministrazione contro i 7 giorni della passiflora, l'uso di quest'ultima non si associava a deterioramento del funzionamento cognitivo e lavorativo come avveniva per i pazienti trattati con oxazepam (36). La passiflora ha anche dimostrato di ridurre i sintomi d'ansia preoperatori in 4 studi randomizzati e controllati con placebo o benzodiazepine senza riportare effetti collaterali significativi (14).

NEURAPAS FORTE

Negli ultimi 15-20 anni i moderni stili di vita hanno imposto, alla popolazione generale, livelli di stress molto elevati come mai successo in passato. Infatti un fenomeno così esteso, capace di coinvolgere milioni di soggetti, dai bambini e adolescenti fino agli adulti e ai vecchi, non ha precedenti nei passati decenni.

Gli elevati ritmi lavorativi, l'uso eccessivo, soprattutto notturno, del sistema informatico con la conseguente drastica riduzione delle ore totali di sonno, una troppo spesso non adeguata alimentazione, insieme all'elevato uso di sostanze, hanno portato troppe persone, soprattutto della fascia giovanile e degli anziani, ad avere eccessive sollecitazioni a livello del sistema nervoso centrale e periferico, con il conseguente sviluppo di ipersensibilità agli stimoli stressanti anche non elevati e una conseguente maggiore vulnerabilità ai disturbi mentali.

La moderna tecnologia, che ha permesso di studiare e capire alcune azioni o effetti prima totalmente sconosciuti, esercitati dalle molecole contenute in estratti vegetali, ha di recente consolidato la validità e l'efficacia di alcuni di questi composti già utilizzati da tempo in campo medico quale rimedio utile, in alternativa ai convenzionali psicofarmaci, nelle forme non gravi di ansia, de-

pressione, disturbi del sonno ed eccessiva sensibilità allo stress. Tra le molecole più utilizzate per migliorare la performance della sfera emozionale e cognitiva compaiono quelle contenute negli estratti di iperico, valeriana e passiflora che, come sopra già menzionato, sono capaci di interagire, in modo sinergico o complementare, con i circuiti neuronali cerebrali e spinali coinvolti nella modulazione delle funzioni emozionali, cognitive, affettive nonché nella regolazione del ritmo sonno/veglia e nella soglia al dolore.

Sulla base di queste evidenze sperimentali e cliniche nasce l'idea di combinare gli estratti delle tre piante sopracitate allo scopo di attivare, a livello molecolare, una sinergia tra tre differenti, ma complementari, meccanismi d'azione come quelli che in particolare mediano l'attività antistress (valeriana/iperico), antiansia (passiflora), antidepressiva (iperico) per ottenere un effetto più efficace, completo, rapido e duraturo. La combinazione sopracitata contenente: estratto secco di iperico (60 mg, titolazione di iperforina 2%); estratto di passiflora (32 mg); valeriana (28 mg) ha dato origine al prodotto "NEURAPAS FORTE" indicato per il trattamento delle depressioni non gravi, dei disturbi del sonno, dell'elevato stress mentale, dell'ansia non grave (Fig. 9).

L'associazione di iperico e passiflora ha inoltre dimostrato, sia *in vitro* sia *in vivo*, di inibire efficacemente la ricaptazione della SE a livello del neurone presinaptico già a bassi dosaggi, attraverso un effetto sinergico. In un primo esperimento, effettuato su sinaptosomi di ratto incubati con iperico a diverso contenuto di iperforina (1,1% e 2,7%), si dimostrava come l'inibizione della ricaptazione di SE fosse proporzionale al contenuto di iperforina. Quando tuttavia la passiflora, che da sola non esercitava alcun

Figura 9. Azioni sinergiche e complementari tra iperico, valeriana e passiflora.

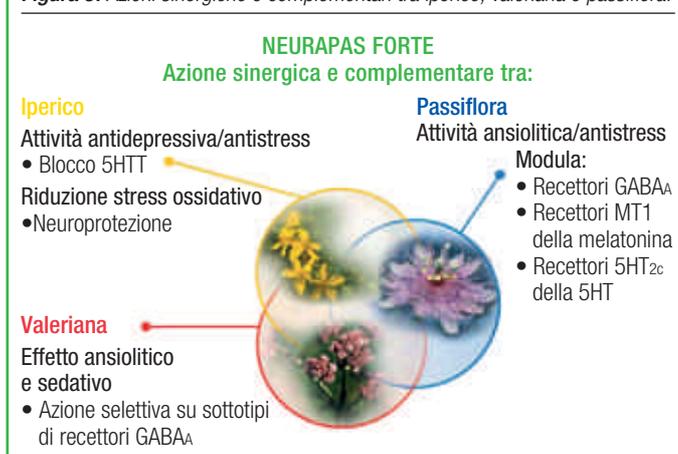
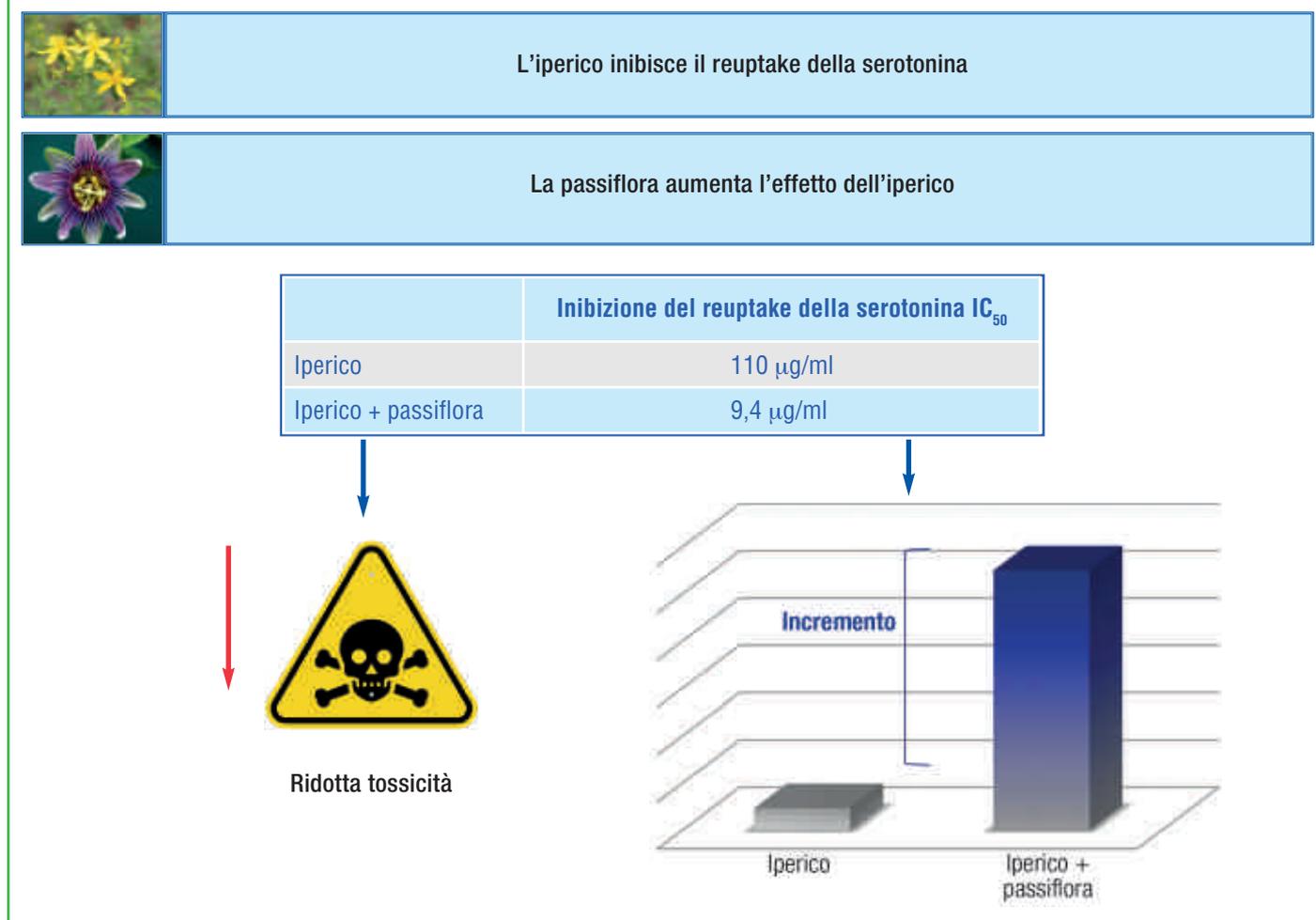


Figura 10. La passiflora potenzia l'effetto inibitorio dell'iperico sul trasportatore della serotonina, ciò permette di ridurre la concentrazione di iperico e quindi la sua tossicità.



effetto sulla ricaptazione della serotonina, veniva associata a iperico a basso contenuto di iperforina, l'associazione produceva lo stesso effetto dell'iperico ad alto contenuto di iperforina nella ricaptazione della serotonina. L'effetto sinergico evidenziato permette di ridurre al minimo i dosaggi e la tossicità dell'iperico, incrementandone allo stesso tempo significativamente la tollerabilità, senza ridurre l'efficacia (Fig. 10) (37). In un secondo esperimento condotto su topi, la combinazione iperico (90 mg/kg) e passiflora (45 mg/kg) riduceva il tempo di immobilità al Forced Swimming Test, ben noto modello preclinico di depressione, in misura maggiore di iperico ad alte dosi (180 e 360 mg/kg) e a imipramina (30 mg/kg), dimostrandone così l'efficacia *in vivo* (37).

In uno studio condotto su volontari sani sottoposti a EEG a seguito di somministrazione di Neurapas Forte si notava un pattern elettroencefalografico ascrivibile a condizione di rilassamento, molto simile a quanto osservato in precedenza con fluoxetina (38). È interessante osservare come, in precedenti studi, iperico, passiflora e valeriana avessero indotto modifiche all'EEG solo a seguito di assunzione di dosaggi elevati. Questi dati costituiscono un'ulteriore evidenza dell'effetto sinergico derivato dalla suddetta combinazione che conferisce all'iperico più elevata efficacia a fronte di una ridotta possibilità di effetti negativi. In accordo con questa affermazione nell'unico studio clinico finora condotto: 67 pazienti con almeno depressione lieve, trattati con Neurapas Forte o placebo, 6 settimane di trattamento sono state sufficienti, nei pazienti trat-

tati con Neurapas Forte, ad evidenziare una riduzione da 12,6 a 6,8 del punteggio della scala di Hamilton. Al contrario nessun effetto è stato osservato nei pazienti trattati con placebo (39).

Conclusioni

Negli ultimi vent'anni le più avanzate ricerche di neurobiologia sperimentale e clinica hanno dimostrato, in modo inequivocabile, che il cervello è un organo estremamente dinamico non solo a livello funzionale ma anche e soprattutto a livello morfologico. Questi dati, insieme all'evidenza che i nostri geni sono entità altrettanto dinamiche la cui funzione è sensibilissima agli input ambientali, hanno permesso di capire quanto gli stili di vita, dal concepimento fino alla senescenza, siano cruciali per garantire, attraverso le proprietà "plastiche" dei neuroni, la migliore performance del nostro cervello.

Queste ricerche hanno suggerito come una corretta alimentazione sia elemento cruciale per garantire la migliore performance cerebrale fin dalla vita intrauterina. Queste evidenze scientifiche, nell'ultimo decennio, hanno dato un notevole input allo sviluppo della nutraceutica in quanto grazie alle più avanzate tecnologie si è potuto dimostrare che molte molecole contenute nei vegetali

erano in grado di interagire selettivamente con specifici bersagli (recettori, trasportatori, enzimi, etc.) che svolgono un ruolo cruciale nel modulare la funzione dei neuroni.

In questo lavoro vengono riportate le più recenti evidenze scientifiche sui meccanismi d'azione dell'iperico, della valeriana e della passiflora, tre composti vegetali noti da tempo per avere un'efficacia nella prevenzione e terapia dei non gravi disturbi d'ansia, del sonno e del tono dell'umore, e più in generale del precoce decadimento cognitivo, emozionale, affettivo spesso associato alla senescenza.

Di grande interesse sperimentale e clinico è l'evidenza che la combinazione degli estratti di iperico, valeriana e passiflora si traduce in un'efficacissima sinergia d'azione tra i principi attivi in essi contenuti che a livello clinico permette di ottenere una migliore efficacia del prodotto a fronte di una marcata riduzione soprattutto della tossicità dell'iperico. Tale combinazione riesce a essere adeguatamente efficace nel trattamento dei disturbi depressivi e d'ansia, pur mantenendo un ottimo profilo di tollerabilità e senza essere gravata dallo stigma percepito da molti pazienti che si accingono a cominciare una cura con i farmaci psicotropi di sintesi chimica.

Bibliografia

1. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Beekman AT, Deeg DJ, Braam AW, Smit JH, Van Tilburg W. Consequences of major and minor depression in later life: a study of disability, well-being and service utilization. *Psychol Med* 1997;27(6):1397-409.
3. Olfson M, Broadhead WE, Weissman MM et al. Subthreshold psychiatric symptoms in a primary care group practice. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:880-886.
4. Hirschfeld RMA. The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3(6):244-254.
5. Oxman TE, Barrett JE, Barrett J, Gerber P. Symptomatology of late-life minor depression among primary care patients. *Psychosomatics* 1990;31(2):174-180.
6. Cuijpers P, De Graaf R, Van Dorsselaer S. Minor depression: risk profiles, functional disability, health care use and risk of developing major depression. *J Affect Disord* 2004;79:71-79.
7. Porges EC, Woods AJ, Edden RA et al. Frontal gamma-aminobutyric acid concentrations are associated with cognitive performance in older. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017;2(1):38-44.
8. Kamal RM, van Noorden MS, Franzek E, Dijkstra BA, Loonen AJ, De Jong CA. The neurobiological mechanisms of Gamma-Hydroxybutyrate dependence and withdrawal and their clinical relevance: A review. *Neuropsychobiology* 2016;73(2):65-80.
9. Somogyi J, Llewellyn-Smith IJ. Patterns of colocalization of GABA, glutamate and glycine immunoreactivities in terminals that synapse on dendrites of noradrenergic neurons in rat locus coeruleus. *Eur J Neurosci* 2001;14(2):219-228.
10. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res* 2018;341:79-90.
11. Nunes PV, Suemoto CK, Leite REP et al. Factors associated with brain volume in major depression in older adults without dementia: results from a large autopsy study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018;33(1):14-20.
12. Sheldrick A, Camara S, Ilieva M, Riederer P, Michel TM. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin 3 (NT3) levels in post-mortem brain tissue from patients with depression compared to healthy individuals - a proof of concept study. *Eur Psychiatry* 2017;46:65-71.
13. Arnone D. Functional MRI findings, pharmacological treatment in major depression and clinical response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;S0278-5846(18)30128-3.

14. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytother Res* 2018;32(7):1147-1162.
15. Yeung KS, Hernandez M, Mao JJ, Haviland I, Gubili J Herbal medicine for depression and anxiety: a systematic review with assessment of potential psychoneurologic relevance. *Phytother Res* 2018;32(5):865-891.
16. Pitt J & Leung Y. Cognitive effects of nutraceuticals. Nutraceuticals, efficacy, safety and cognition. *Academic press* 2016;pp.29-48.
17. Kasper S, Caraci F, Forti B, Drago F, Aguglia E. Efficacy and tolerability of Hypericum extract for the treatment of mild to moderate depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20(11):747-765.
18. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res* 2014;28(5):643-655.
19. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21(12):841-860.
20. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2017;210:211-221.
21. Apaydin EA, Maher AR, Shanman R et al. Systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst Rev* 2016;5(1):148.
22. Röder C, Schaefer M, Leucht S. Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John's wort. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004;72:330-343.
23. Szegedi A, Kohlen R, Dienel A, Kieser M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 2005;330(7490):503.
24. Whitten DL, Myers SP, Hawrelak JA. 2006. The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 62:512-526.
25. Benke D, Barberis A, Kopp S et al. GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology* 2009;56(1):174-181.
26. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine* 2010;17(8-9):674-678.
27. Mineo L, Concerto C, Patel D et al. Valeriana officinalis Root Extract Modulates Cortical Excitatory Circuits in Humans. *Neuropsychobiology* 2017;75(1):46-51.
28. de Oliveria DM, Barreto G, De Andrade DV et al. Cytoprotective effect of Valeriana officinalis extract on an in vitro experimental model of Parkinson disease. *Neurochem Res* 2009;34:215-220.
29. Yoo DY, Jung HY, Nam SM et al. Valeriana officinalis extracts ameliorate neuronal damage by suppressing lipid peroxidation in the gerbil hippocampus following transient cerebral ischemia. *J Med Food* 2015;18:642-647.
30. Müller LG, Salles LA, Stein AC. Antidepressant-like effect of Valeriana glechomifolia Meyer (Valerianaceae) in mice. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:101-109.
31. Caudal D, Guinobert I, Lafoux A et al. Skeletal muscle relaxant effect of a standardized extract of Valeriana officinalis L. after acute administration in mice. *J Tradit Complement Med* 2017;8(2):335-340.
32. Nunes A, Sousa M. Use of valerian in anxiety and sleep disorders: what is the best evidence?. *Acta Med Port* 2011;24(Suppl. 4):961-966.
33. Taavoni S, Ekbatani N, Kashaniyan M, Haghani H. Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Menopause* 2011;18(9):951-955.
34. Meier S, Haschke M, Zahner C et al. Effects of a fixed herbal drug combination (Ze 185) to an experimental acute stress setting in healthy men - An explorative randomized placebo-controlled double-blind study. *Phytomedicine* 2018;39:85-92.
35. Del Valle-Mojica LM, Cordero-Hernández JM, González-Medina G et al. Aqueous and ethanolic valeriana officinalis extracts change the binding of ligands to glutamate receptors. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:891819.
36. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M et al. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(5):363-367.
37. Fiebich BL, Knörle R, Appel K, Kammiller T, Weiss G. Pharmacological studies in an herbal drug combination of St. John's Wort (Hypericum perforatum) and passion flower (Passiflora incarnata): in vitro and in vivo evidence of synergy between Hypericum and Passiflora in antidepressant pharmacological models. *Fittoterapia* 2011;82(3):474-480.
38. Dimpfel W, Koch K, Weiss G. Early effect of NEURAPAS® balance on current source density (CSD) of human EEG. *BMC Psychiatry* 2011;11:123.
39. Urlea-Schon I, Wartenberg Demand A, McGregor G. Efficacy of a triple herbal preparation in mild depressive disorders: results of a randomised placebo-controlled trial. *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2003;8: 551-552.

Iperomocisteinemia e Omocis Score: valutazione del rischio individuale. Report

Hyperhomocysteinemia and Omocis Score: individual risk assessment. Report.

L. Benatti¹, M. Nicoletti²

¹Medico di Medicina Generale - Azienda USL di Modena – Mirandola

²Farmacista – Krea Innovazione Srl – Milano

Abstract

This article describes the study carried out by a group of internal medicine physicians to highlight that hyperhomocysteinemia is a marker of clinical severity as well as the importance of early diagnosis to prevent disorders associated with it: increased risk of cardiovascular disease, neurodegenerative diseases (dementia and Alzheimer's disease, bone fragility, autoimmune diseases, renal insufficiency, diabetes). Data were collected using risk assessment forms, a score and a final score useful to support physicians in the prescription of targeted laboratory tests as well as to improve diagnostic management of patients. Data collection aimed to prevent or detect patients' condition as well as to improve patients' quality of life by reducing the risk of more expensive health interventions. However, the use of a complete dietary supplement such as Normocis 400®-Inpha Duemila Srl- is essential because it has been shown to reduce hyperhomocysteinemia much more than in patients treated with folic acid alone and to restore homocysteine to normal levels.

Riassunto

In questo articolo viene illustrato il lavoro di un gruppo di medici di medicina generale volto a evidenziare la gravità di elevati livelli ematici di omocisteina nel sangue e la necessità di diagnosticare in tempo l'iperomocisteinemia, per prevenire le condizioni morbose ad essa associate: aumento del rischio di malattia cardiovascolare, patologie neurodegenerative (demenza e malattia di Alzheimer, fragilità ossee, malattie autoimmuni, insufficienza renale, diabete). Attraverso schede di valutazione relative alle condizioni di rischio, un punteggio e uno score finale utili a supportare il medico nella prescrizione di mirati esami di laboratorio e giungere a una migliore gestione diagnostica e terapeutica del paziente, sono stati raccolti dati per prevenire o identificare la condizione in corso e migliorare la qualità della vita del paziente stesso, riducendo il rischio di interventi sanitari più costosi. È fondamentale tuttavia utilizzare un supplemento dietetico completo come il Normocis 400®-Inpha Duemila Srl- che ha consentito una riduzione dei livelli ematici di omocisteina significativamente più alta rispetto ai pazienti trattati con il solo acido folico e ha portato il valore ematico dell'omocisteina a rientrare nei parametri normali.

L'omocisteina è un aminoacido solforato che si forma nel nostro organismo a partire dalla metionina, aminoacido essenziale introdotto attraverso il consumo di carne, uova, latte e legumi. Il metabolismo dell'omocisteina è regolato dall'azione di specifici enzimi e di alcune vitamine presenti nel sangue, in particolare: B6, B12 e acido folico. Se il consumo di queste vitamine è insufficiente, l'omocisteina si accumula nel sangue e può provocare danni alle pareti vasali. L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) considera fino a 10 µmol/l e 13 µmol/l rispettivamente per la donna e per l'uomo, un valore ematico normale di omocisteina; si parla di iperomocisteinemia quando si misurano concentrazioni di omocisteina nel sangue superiori a 13 µmol/l negli uomini adulti, superiori a 10,1 µmol/l per le donne e superiori a 11,3 µmol/l nei ragazzi di età inferiore ai 14 anni. I fattori che determinano aumenti dei livelli plasmatici di omocisteina possono essere molteplici: dieta non equilibrata che comporta deficit vitaminico, dieta vegetariana o vegana,

eccessi di fumo, di caffè e alcool; fattori fisiologici quali il sesso (maggiore predisposizione per gli uomini), l'invecchiamento, la riduzione della funzionalità renale e l'ipotiroidismo; fattori genetici con difetti a carico degli enzimi coinvolti nel metabolismo dell'omocisteina; farmaci quali gli inibitori della pompa protonica, gli antiepilettici, gli anticoncezionali orali, gli anti-Parkinson, il metotrexate, la metformina; ridotto assorbimento intestinale (es. celiachia e malattie infiammatorie); patologie renali (l'omocisteina viene infatti eliminata dall'organismo attraverso le urine). L'iperomocisteinemia è un nemico silente della salute: recenti studi hanno evidenziato che concentrazioni plasmatiche elevate di omocisteina sono correlate ad un aumento del rischio di malattia cardiovascolare, patologie neurodegenerative quali demenza e malattia di Alzheimer, fragilità ossee, malattie autoimmuni, insufficienza renale. Alla base del danno associato ad iperomocisteinemia vi è l'alterazione strutturale e funzionale dell'endotelio vascolare: l'omocisteina ad alti livelli, da un

lato riduce la sintesi di ossido nitrico (NO) che è la più potente molecola ad azione vasodilatatoria prodotta dall'endotelio e, dall'altro, aumenta lo stress ossidativo, l'attivazione, l'adesione e l'aggregazione piastrinica, favorendo di conseguenza il rischio di trombosi. Mediante un'influenza diretta si verificano invece la formazione della placca aterosclerotica e la proliferazione delle cellule muscolari lisce, con conseguente danno endoteliale e ridotta elasticità del vaso. Questo perché l'omocisteina in eccesso forma il complesso omocisteina - tiolattone che, reagendo con le LDL (lipoproteine a bassa densità), forma un complesso insolubile LDL - tiolattone che viene fagocitato dai macrofagi che, incapaci di scinderlo, si trasformano in cellule schiumose costituendo il "core" dell'ateroma. L'omocisteina in eccesso può anche comportarsi da radicale libero dell'ossigeno provocando: disfunzione endoteliale e poi necrosi delle cellule endoteliali con loro distacco dalla parete vasale; proliferazione delle cellule muscolari lisce con successiva fibrosi e fibrocalcificazione della parte vasale; ossidazione dei lipidi di membrana con perdita della funzionalità di queste strutture; ossidazione delle LDL che diventano fortemente aterogene. Livelli di omocisteina nel plasma superiori alla normalità sono associati a un rischio da 2 a 3 volte superiore per trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Allo stesso modo, un livello di omocisteina superiore a 14 $\mu\text{mol/l}$ raddoppia nelle persone con più di 60 anni il rischio della malattia di Alzheimer; diversi potenziali meccanismi sono stati proposti per spiegare le connessioni tra iperomocisteinemia e demenza, incluso lo stress ossidativo del reticolo endoplasmatico, la demetilazione e il danno cerebrovascolare. L'iperomocisteinemia sembra essere anche associata al diabete: la presenza di nefropatia diabetica si accompagna quasi sempre ad iperomocisteinemia e questo spiega, almeno in parte, l'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici nefropatici. Livelli elevati di omocisteina sono stati registrati in soggetti con patologie autoimmuni quali LES, psoriasi, artrite reumatoide, facendo quindi pensare ad una correlazione tra le due. Anche con la gravidanza e con la menopausa l'omocisteina progressivamente potrebbe aumentare, determinando un aumento della probabilità di incorrere in un evento cardiovascolare. Sicuramente, ad oggi, le patologie cardiovascolari e cerebrovascolari sono tra tutte, sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, un'importante causa di mortalità e morbidità, con enormi costi per la società in termini di consumo di risorse materiali ed umane. Nel 2015 le patologie cardiovascolari hanno causato quasi 240.000 decessi mentre, nel 2014, il morbo di Alzheimer e le altre tipologie di

demenza sono state responsabili di circa 32.000 decessi. Sebbene la mortalità associata a tali condizioni sia oggi ridotta rispetto al passato, il numero di casi è aumentato. Considerando le malattie cardiovascolari, l'ictus e le demenze, ogni anno, in Italia, vengono spesi un totale di 105,528 miliardi di euro in spesa sanitaria, di cui 56,482 miliardi sono a carico del cittadino, il resto del SSN. È chiaro come la possibilità di attuare un metodo di prevenzione primario e secondario per le suddette condizioni morbose, attraverso il riconoscimento e la modifica dei fattori di rischio, rappresenti una strategia vantaggiosa per il singolo individuo e per l'intera comunità. Da molti anni, alla lista dei più noti fattori di rischio per patologie cardiovascolari e cerebrovascolari, quali fumo, ipertensione, obesità, dislipidemie, è stata aggiunta l'iperomocisteinemia. La diagnosi di iperomocisteinemia può essere effettuata con un semplice ed economico esame di laboratorio, ossia con la misurazione dei livelli plasmatici di omocisteina totale su un campione di sangue venoso. Il costo massimo dell'esame è di 26,00 € circa che, se rapportato alla popolazione italiana totale over 18, rappresenta un investimento economico di 1,33 miliardi di euro contro i 105,528 miliardi utilizzati per le spese relative alle patologie cardiovascolari e cerebrovascolari sopra esaminate. Un semplice, rapido ed economico esame ematico che può migliorare l'impatto economico, ma soprattutto sociale, di importanti patologie. È ormai comprovato che l'assunzione di vitamine del gruppo B, e in particolar modo di B6, B12 e acido folico, diminuisca in modo significativo il valore plasmatico di omocisteina, riportandolo anche ai valori di riferimento consigliati. Tuttavia è fondamentale utilizzare un supplemento dietetico che sia quali-quantitativamente completo, poiché la sola somministrazione di acido folico non è sufficiente a garantire un ripristino dei livelli ematici di omocisteina. Uno studio clinico ha confrontato l'efficacia della somministrazione di un nutraceutico combinato contenente 400 μg di folato (acido (6S)-5- metiltetraidrofolico), 3 mg di vitamina B6, 5 μg di vitamina B12, 2,4 mg di vitamina B2, 12,5 mg di zinco e 250 mg di betaina (Normocis 400®, Inpha Duemila Srl) verso l'integrazione con solo acido folico ad alto dosaggio (5 mg/die) in pazienti con ipertensione di grado I e iperomocisteinemia ($\text{HCys} \geq 15 \mu\text{mol/l}$). Nei soggetti trattati per due mesi con una somministrazione giornaliera di Normocis 400®, si è avuta una riduzione dei livelli ematici di omocisteina da $21,5 \pm 8,7$ a $10,0 \pm 1,7 \mu\text{mol/l}$ significativamente più alta rispetto ai pazienti trattati con il solo acido folico (da $22,6 \pm 6,2$ a $14,3 \pm 2,8 \mu\text{mol/l}$). Inoltre, nel 55,8% dei soggetti trattati con Normocis 400® il valore ematico dell'omocisteina è

rientrato nei parametri normali, ossia inferiore a $<10 \mu\text{mol/l}$. Possiamo quindi affermare che, grazie all'utilizzo di un nutraceutico completo, è possibile ridurre i livelli ematici di omocisteina e controllare uno dei principali fattori di rischio associato a danno endoteliale.

A tal proposito, è stata condotta una *Consensus* tra medici di medicina generale con lo scopo di confermare ulteriormente l'importanza della gravità di elevati livelli ematici di omocisteina e della necessità di diagnosi precoce di iperomocisteinemia al fine di prevenire, in maniera primaria e secondaria, condizioni morbose associate ad essa. Durante l'incontro è stata sviluppata una scheda di valutazione per il paziente che prendesse in esame diverse condizioni associate al rischio di iperomocisteinemia (vedi scheda). Attraverso la scheda sono stati valutati vari items, ai quali è dato un punteggio stabilito (da 0,5 a 3) in funzione della gravità e della correlazione biunivoca con l'iperomocisteinemia. Ogni punteggio va quindi sommato per ottenere uno score finale sopra il quale ai pazienti verrà consigliato l'esame ematico per l'omocisteina ed un eventuale trattamento.

Scopo finale dell'utilizzo della scheda di valutazione è quello di supportare il medico nella decisione di prescrivere mirati esami di laboratorio e quindi una migliore gestione diagnostica e terapeutica del paziente.

L'obiettivo è chiaro ed è necessario perseguirlo: raccogliere e utilizzare questi dati per prevenire o identificare precocemente una patologia in corso al fine di migliorare la qualità della vita del paziente presente e futura e ridurre così interventi sanitari più costosi.

OMOCIS SCORE			
SCHEDA D'INGRESSO PER LA PROFILASSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPEROMOCISTEINEMIA			
COGNOME _____	NOME _____	DATA DI NASCITA ____/____/____	
VALUTAZIONE DEL RISCHIO INDIVIDUALE CORRELATO A IPEROMOCISTEINEMIA			
FATTORI DI RISCHIO			
Iperomocisteinemia basale ($\geq 13 \mu\text{mol/l}$)	3	Fibrillazione atriale cronica e aritmie cardiache stabilizzate sotto terapia	2
Insufficienza renale GFR sotto i 30	3	Celiachia	2
Terapia con metformina ($\geq 500 \text{ mg/die}$)	3	Iper-colesterolemia (LDL $>160 \text{ mg/dl}$ precedente all'utilizzo di statine)	2
Alzheimer, demenze e MCI (MMSE <25)	3	Alzheimer, demenze e MCI (MMSE 25-28)	2
Gravidanza e pre-gravidanza	3	Abuso tabagico (>20 sigarette/die)	1,5
Vasculopatia cerebrale (ictus, TIA, ostruzione carotidea $>70\%$)	2,5	Dieta vegana o vegetariana	1,5
Affezioni cardiovascolari maggiori (tea, angioplastiche, bpac, protesi valvolari ed endovascolari) in prevenzione secondaria	2	Patologie reumatiche e autoimmuni	1,5
Terapia con PPI cronico (durata >3 mesi all'anno)	2	Vestibolopatia, acufeni e sindrome vertiginosa ricorrente	1,5
Parkinson	2	Insufficienza renale GFR tra 60-90 ml/min.	1
Complicanze vascolari da diabete mellito quali disfunzione erettile, piede diabetico, piaghe vascolari, neuropatia diabetica	2	Abuso tabagico (tra 10-20 sigarette/die)	1
Insufficienza renale GFR tra 30-59 ml/min.	2	Ipotiroidismo in trattamento sostitutivo (tiroxina $>50 \mu\text{g/die}$)	1
Morbo di Chron, RCU e sindrome da malassorbimento	2	Emicrania	0,5
SCORE INDIVIDUALE _____			
STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO			
$\leq 1,5$	= BASSO RISCHIO		
2-2,5	= RISCHIO MODERATO		
≥ 3	= ALTO RISCHIO		
TRATTAMENTO ADOTTATO			

DATA 1° CONTROLLO OMOCISTEINEMIA ____/____/____			
• Valore sierico omocisteina: _____			
DATA 2° CONTROLLO OMOCISTEINEMIA ____/____/____			
• Valore sierico omocisteina: _____			
Commento _____			

Bibliografia

- Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 391-394.
- Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V. Drugs affecting homocysteine metabolism. *Drugs* 2002;62:605-616.
- Herrmann M, Widmann T, Herrmann W. Homocysteine—a newly recognised risk factor for osteoporosis. *Clinical Chemical Laboratory Medicine* 2005;43: 1111-1117.
- Investigators HOPE Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;2006:1567-1577.
- Kamath AF, Chauhan AK, Kisucka J, Dole VS, Loscalzo J, Handy DE, Wagner DD. Elevated levels of homocysteine compromise blood-brain barrier integrity in mice. *Blood* 2006;107:591-593.
- Kumar A, Palfrey HA, Pathak R et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab (Lond)* 2017;14:78.
- Mazza A, Cicero AF, Ramazzina E et al. Nutraceutical approaches to homocysteine lowering in hypertensive subjects at low cardiovascular risk: a multicenter, randomized clinical trial. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016;30 (3):921-927.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56:111.

- Meridiano Sanità-Le coordinate della salute. Rapporto 2018.
- Morita H, Kurihara H, Yoshida S et al. Diet-induced hyperhomocysteinemia exacerbates neointima formation in rat carotid arteries after balloon injury. *Circulation* 2001;103:133-139.
- Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 2003;2:425-428.
- Onomhaguan Ebesunun M, Odunayo Obajobi E. Elevated plasma homocysteine in type 2 diabetes mellitus: a risk factor for cardiovascular diseases. *Pan Afr Med J* 2012;12:48.
- Perna AF, Sepe I, Lanza D, Pollastro RM, De Santo NG, Ingresso D. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure: alternative therapeutic strategies. *J Ren Nutr* 2012;22:191-194.
- Rothenbacher D, Fischer H, Hoffmeister A et al. Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase genotype: association with risk of coronary heart disease and relation to inflammatory, hemostatic, and lipid parameters. *Atherosclerosis* 2002;162:193-200.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J. Plasma Homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346: 476-483.
- Stabler SP. Vitamins, homocysteine, and cognition. *Am J Clin Nutr* 2003;78: 359-360.
- Stühlinger MC, Tsao PS, Her J-H, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001;104:2569-2575.

Impiego terapeutico della fosfomicina nelle infezioni da batteri multiresistenti

Therapeutic use of fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant bacterial infections

E. Concia

Unità Operativa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Verona, Università degli Studi di Verona

Abstract

This article discusses the role of fosfomicin, an acid antibiotic of natural origin which was isolated in 1969 and is produced by *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces viridochromogenes* and *Streptomyces wedmorensis*. Fosfomicin is active against many Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* MS and MR, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* and *faecium*) and even against vancomycin-resistant bacteria. Moreover, it is active against *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Salmonella typhi*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Helicobacter pylori*. Fosfomicin has shown a significant activity against ESBL-producing enterobacteria strains and the majority of multidrug-resistant strains. It distributes rapidly into tissues and body fluids (in particular into aqueous humor, liquor, pleural fluid, bone tissue, prostate, kidneys and myometrium). Intravenous fosfomicin is indicated for the treatment of complicated urinary tract infections, nosocomial lower respiratory tract infections, bacterial meningitis and bacteraemia in association or possibly associated with any of the above-mentioned infections. Fosfomicin have been shown to have significant clinical and microbiological effectiveness versus its comparators, a good activity against multidrug-resistant bacteria (Gram-negative and Gram-positive) as well as a good tolerability. It is indicated for the treatment of HAP/VAP, sepsis, endocarditis, intra-abdominal infections, central nervous system infections, urinary tract infections and MRSA infections.

Riassunto

In questo articolo viene illustrato il ruolo della fosfomicina, un antibiotico naturale a carattere acido, isolato nel 1969 e prodotto da *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces viridochromogenes* e *Streptomyces wedmorensis*. Attiva su molti microrganismi Gram-positivi (*Staphylococcus aureus* MS e MR, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *faecium*), anche vancomicina-resistenti è attiva su *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Salmonella typhi*, *Neisseria gonorrhoeae* ed *Helicobacter pylori*. Presenta una significativa attività sui ceppi di enterobatteri produttori di ESBL, sulla gran parte dei ceppi multi-resistenti, diffonde rapidamente nei tessuti e nei fluidi corporei (in particolare nell'umor acqueo, nel liquor, nel liquido pleurico, nel tessuto osseo, nella prostata, nei reni e nel miometrio). Per via endovenosa è indicata per infezioni complicate delle vie urinarie, infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori, meningite batterica e batteriemia in associazione o eventualmente associata a una qualsiasi delle infezioni sopracitate. Ha una notevole efficacia sia clinica che microbiologica rispetto ai farmaci di confronto, una buona attività sui germi multi-resistenti (Gram-negativi e Gram-positivi) e una buona tollerabilità. È indicata nel trattamento di HAP/VAP, sepsi, endocarditi, infezioni intraddominali, infezioni del sistema nervoso centrale, infezioni urinarie, infezioni da MRSA.

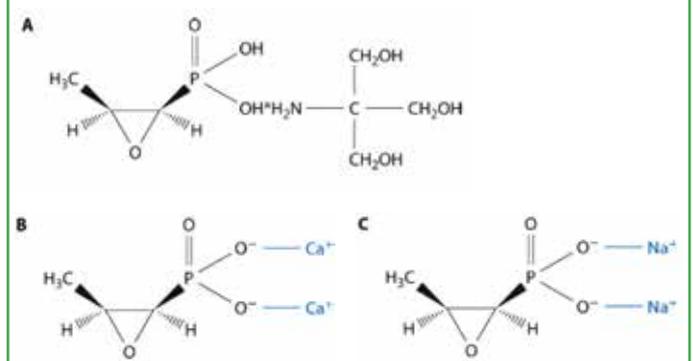
La fosfomicina è un antibiotico naturale a carattere acido, isolato nel 1969 e prodotto da *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces viridochromogenes* e *Streptomyces wedmorensis*.

Il farmaco è caratterizzato da un basso peso molecolare e da una struttura chimica semplice; attualmente è prodotto per sintesi.

In ambito terapeutico sono oggi utilizzati il sale calcico per via orale (fosfomicina trometamolo) e il sale sodico, molto idrosolubile, per via parenterale (e.v.).

Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione della sintesi del peptidoglicano della parete cellulare batterica a uno stadio più precoce di quello a cui agiscono le betalattamine; il farmaco inibisce l'enzima MurA che catalizza la prima tappa della sintesi del peptidoglicano. La fosfomicina presenta una spiccata attività di tipo battericida (Fig. 1).

Figura 1. (A) Struttura molecolare della fosfomicina trometamolo. (B) Struttura molecolare della fosfomicina calcica. (C) Struttura molecolare della fosfomicina disodica.



La fosfomicina ha uno spettro d'azione estremamente ampio. È attiva su molti microrganismi Gram-positivi: *Staphylococcus aureus* MS e MR, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *faecium*, anche vancomicina-resistenti.

Per quanto riguarda i batteri Gram-negativi il farmaco è attivo su *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Salmonella typhi*, nonché su *Neisseria gonorrhoeae* e su *Helicobacter pylori*.

È inattiva su *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Morganella morganii* e *Mycobacterium tuberculosis*.

Per quanto riguarda *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia* molti ceppi sono resistenti ma, se il farmaco viene associato ad altre classi di antibiotici, si può realizzare un effetto sinergico (Tab. I).

Tabella I. Fosfomicina: specie sensibili.

Specie comunemente sensibili	Specie nelle quali la resistenza acquisita può essere un problema
Microrganismi aerobi Gram-positivi	Microrganismi Gram-positivi
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Microrganismi aerobi Gram-negativi	Microrganismi Gram-negativi
<i>Citrobacter</i> spp. <i>Edwardsiella</i> spp. <i>Enterobacter cancerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus penneri</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus inconstans</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>
Microrganismi anaerobi	Specie intrinsecamente resistenti
<i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.	Microrganismi Gram-negativi
	<i>Morganella morganii</i>
	Microrganismi anaerobi
	<i>Bacteroides</i> spp.
	Microrganismi anaerobi non patogeni
	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp.

Una recente rassegna di Falagas, relativa all'attività di fosfomicina sui ceppi multi-resistenti, dimostra che il farmaco presenta una significativa attività sui ceppi di enterobatteri produttori di betalattamasi a spettro esteso (ESBL).

In generale fosfomicina è più attiva sui ceppi di *Escherichia*

coli, con un range di attività variabile dall'82 al 100%, mentre l'attività su *Klebsiella pneumoniae* varia dal 15 al 100%. Su altri enterobatteri il farmaco presenta una buona attività, variabile dal 72 al 97%. Ovviamente l'attività sui ceppi isolati da infezioni di comunità è maggiore rispetto ai ceppi nosocomiali.

L'attività del farmaco è stata anche valutata sui ceppi produttori di carbapenemasi (CRE). I dati sperimentali dimostrano che sui ceppi di *Klebsiella pneumoniae* produttori di KPC le CMI₅₀ e le CMI₉₀ presentano valori simili o con una diluizione di differenza rispetto ai ceppi produttori di ESBL.

La tabella II seguente evidenzia i valori di breakpoints di EUCAST e CLSI relativi alla fosfomicina.

Tabella II. Concentrazioni minime inibitorie (MIC) disponibili di fosfomicina e breakpoint dei diametri delle zone secondo i più recenti criteri EUCAST e CLSI^a (da: Falagas ME 2016; mod.).

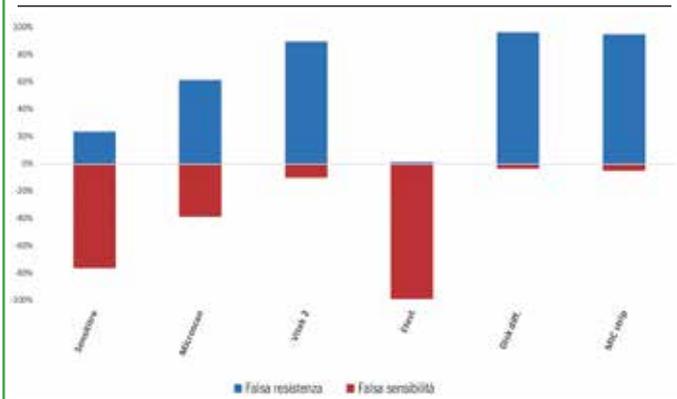
Criteri ^b	Organismo(i) e via di somministrazione	MIC (mg/l)			Diametro della zona (mm)		
		S	I	R	S	I	R
EUCAST	<i>Enterobacteriaceae</i>	≤32		>32	NR		NR
	Endovenosa	≤32		>32	NR		NR
	Orale ^c						
	<i>Pseudomonas</i> spp.						
EUCAST	Endovenosa ^d	NR		NR	NR		NR
	Orale						
	<i>Staphylococcus</i> spp.						
EUCAST	Endovenosa	≤32		>32	- ^e		-
	Orale	NR		NR	NR		NR
CLSI ^f	<i>Escherichia coli</i> ^g	≤64	128	≥256	≥16	13-15	≤12
	<i>Escherichia faecalis</i> ^h	≤64	128	≥256	≥16	13-15	≤12

^aS=sensibile, I=intermedia, R=resistente; NS=non segnalato. ^bI criteri EUCAST sono tratti dalla versione 5.0, 2015 (http://www.eucast.org/filcadministr/mcda/PDFs/EUCAST_filcsi/Breakpoint_tablesiv5.0_Breakpoint_Table_01.pdf); i criteri CLSI sono tratti dalla versione del 2015 (48). ^cPer infezioni non complicate del tratto urinario. ^dCut-off epidemiologico per ceppi wild-type isolati, ≤128 mg/l. ^eLe MIC sono raccomandate. ^f*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *B. cepacia* complex, *S. maltophilia*, *S. saprophyticus* e *S. capitis* si ritiene abbiano una resistenza intrinseca, definita come resistenza antimicrobica inerente o innata (non acquisita), che si riflette nei modelli antimicrobici wild-type di tutti o di quasi tutti i rappresentanti di una specie. La resistenza intrinseca è tanto comune da rendere non necessario il test di sensibilità. ^gTestati e riportati solo per gli isolati urinari di *Escherichia coli*. ^hTestati e riportati solo per gli isolati urinari di *Enterococcus faecalis*.

Fosfomicina, in generale, è quindi attiva sulla gran parte dei ceppi multi-resistenti.

Un problema di rilievo è costituito dalle modalità di valutazione della sensibilità di fosfomicina; la metodica di riferimento, secondo EUCAST, è rappresentata dall'agar diluizione. Al contrario altri metodi di studio (E test ecc.) danno luogo a risultati contrastanti (Fig. 2).

Figura 2. Test della fosfomicina: diluizione in agar di riferimento vs altri metodi N=78 *K. pneumoniae* produttore KPC (45 S, 33 R) (da: Parisio et al. AMCLI 2017; mod.).



La comparsa di resistenza al farmaco, sia *in vitro* che *in vivo*, è relativamente frequente; pertanto l'impiego in associazione è assolutamente consigliabile se si prescinde dall'uso della fosfomicina trometamolo nelle infezioni delle vie urinarie.

Il farmaco presenta spesso sinergismo d'azione con diversi antibiotici quali betalattamine, aminoglicosidi, colimicina, tigeciclina, aztreonam.

Uno studio recente dimostra che, *in vitro*, la sinergia è prevalente, sui Gram-negativi, con i carbapenemi (Tab. III).

Tabella III. Terapia antibiotica di associazione con fosfomicina: Gram-negativi A) Sinergia della fosfomicina con i carbapenemi, la colistina, la netilmicina e la tigeciclina rispetto a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* multiresistenti (da: Samonis G 2012; mod.).

Antibiotico combinato con fosfomicina	<i>K. pneumoniae</i> KPC (N=50)	<i>P. aeruginosa</i> MDR (N=15)	<i>E. coli</i> ESBL (N=20)	<i>K. pneumoniae</i> ESBL (N=14)	<i>K. pneumoniae</i> KPC+MBL+ESBL (N=14)
Isolati che manifestano una sinergia, n%					
IMP	37 (74,0)	7 (46,7)	11 (55,0)	11 (78,6)	4 (75,4)
MPM	35 (70,0)	8 (53,3)	5 (25,0)	6 (42,9)	41 (63,1)
DPM	37 (74,0)	11 (73,3)	6 (30,0)	6 (42,9)	43 (66,2)
Tigeciclina	15 (30,0)	2 (13,3)	5 (25,0)	3 (21,4)	18 (27,7)
Colistina	18 (36,0)	2 (13,3)	3 (15,0)	1 (7,1)	19 (29,2)
AG (netilmicina)	21 (42,0)	2 (13,3)	5 (25,0)	6 (42,9)	27 (41,5)

Per quanto riguarda i Gram-positivi, la sinergia si evidenzia sugli MSSA con cefalosporine (ceftriaxone), linezolid, rifampicina.

Sugli MRSA si dimostra un effetto sinergico con vancomicina, linezolid, minociclina, tigeciclina, daptomicina.

Per quanto attiene alla farmacodinamica non è ancora del tutto chiaro se il farmaco sia concentrazione-dipendente o tempo-dipendente; il farmaco è stato a lungo considerato tempo-dipendente, ma studi recenti indicano che su *Escherichia coli* il rapporto AUC/MIC è predittivo di efficacia. Dati simili si riscontrano su *Proteus* spp. e su *Streptococcus pneumoniae*. Verosimilmente l'attività varia da un microorganismo all'altro. Su *Staphylococcus aureus* l'attività battericida sembra tempo-dipendente (Tab. IV).

Tabella IV. Parametro PK-PD ottimale per le opzioni di trattamento per gli enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) (da: Neuner EA 2017; mod.).

Opzioni di trattamento per CRE	Parametro PK-PD ottimale
Carbapenemi	T>MIC
Polimixine	AUC/MIC
Fosfomicina	AUC/MIC
Tigeciclina	AUC/MIC
Aminoglicosidi	C _{max} : MIC
Ceftazidima-avibactam	T>MIC

Per quanto riguarda la farmacocinetica fosfomicina diffonde rapidamente nei tessuti e nei fluidi corporei, in particolare nell'umor acqueo, nel liquor, nel liquido pleurico, nel tessuto osseo, nella prostata, nei reni e nel miometrio. La tabella seguente evidenzia la cinetica della fosfomicina nel liquor, nel tessuto polmonare e nel tessuto cerebrale (Figg. 3-5).

Figura 3. Profili della concentrazione-tempo della fosfomicina per plasma (cerchi vuoti) e CSF (quadrati pieni) dopo somministrazione di dosi singole e multiple per via endovenosa di 8 g per 30 min. nei pazienti in Terapia Neurointensiva (n=6). Ciascuna freccia indica la somministrazione endovenosa di fosfomicina. Le linee continue orizzontali rappresentano i valori MIC per gli agenti patogeni. I dati sono mostrati come media±DS (da: Plauster B 2004; mod.).

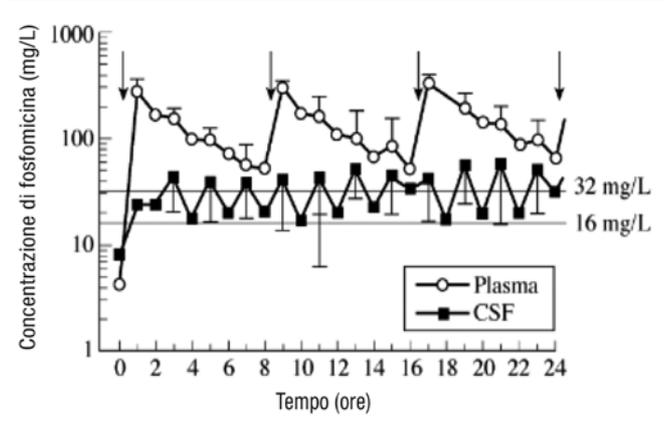


Figura 4. Profili farmacocinetici medi della fosfomicina nel plasma, nel tessuto polmonare infetto e nel tessuto polmonare sano in otto pazienti dopo somministrazione singola per via endovenosa di 4,0 g. I margini di errore rappresentano le deviazioni standard. Le righe orizzontali indicano differenti MIC che variano da 8 a 32 mg/l (da: Matzi V 2010; mod.).

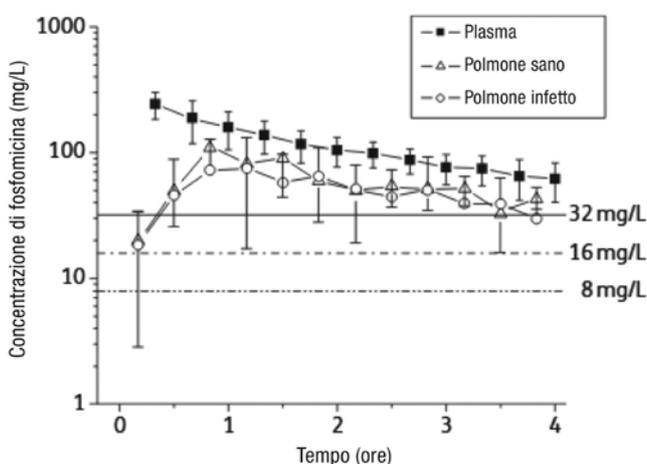
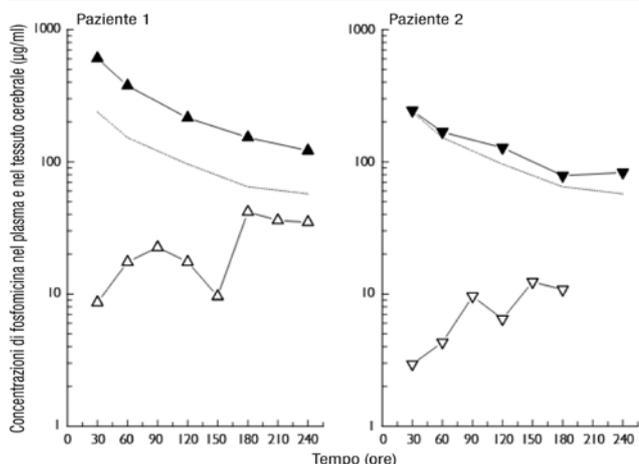


Figura 5. Concentrazione della fosfomicina vs i profili temporali per plasma (▲) e tessuto cerebrale (△) dopo somministrazione endovenosa in bolo di 4 g di fosfomicina in due pazienti neurochirurgici. Per il terzo paziente la fosfomicina non poteva essere quantificata. (La linea punteggiata indica le concentrazioni stimate di fosfomicina in un tessuto periferico sulla base dei dati tratti da Fossard et al. 5). (da: Brunner M 2002; mod.).



Il farmaco non subisce significative biotrasformazioni, essendo quasi completamente escreto dai reni per filtrazione glomerulare in forma immodificata.

Fosfomicina ha un prolungato effetto postantibiotico (PAE), *in vitro*, su ceppi di *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* variabile

da 3,4 a 4,7 ore. Nei riguardi di *Staphylococcus aureus* l'effetto post-antibiotico è nettamente più breve (0,5-1,4 ore).

Il farmaco in questione è una molecola altamente idrofila, il legame siero-proteico è dell'ordine del 3%.

Il volume di distribuzione, allo steady-state, varia fra 18 e 27 L. Con un'infusione di 4 g per via venosa si raggiunge una concentrazione massima (C_{max}) variabile da 200 a 250 mcg/ml, mentre con una somministrazione di 8 g il picco varia da 260 a 450 mcg/ml. Circa il 90% e più del farmaco è eliminato, in forma attiva, per via renale per filtrazione glomerulare.

Concentrazioni simili si ottengono nei pazienti critici con gravi infezioni (Tab. V).

Tabella V. Fosfomicina: farmacocinetica e farmacodinamica (da: Roussos N 2009; mod.).

Autore	Dose	T _{1/2}	C _{max}
Berthelot	4 g	NR	120±36
Forestier	4 g	2,98	252±97
Frossard	4 g	NR	202±20
Brunner	4 g	NR	244
Joukhadar	8 g	3,9	357±28
Gattringer	8 g	12,1 (anurici)	442±124
Sauermann	8 g	3,7	446±128

In pazienti con insufficienza renale la dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (Tab. VI).

Tabella VI. Dose della fosfomicina nei pazienti con danno renale.

Clearance della creatinina	Dose giornaliera raccomandata
40 ml/min.	70%*
30 ml/min.	60%*
20 ml/min.	40%*
10 ml/min.	20%*

*Percentuale della dose considerata idonea in paziente con funzione renale normale

L'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH in post-diluzione) consente un'eliminazione efficace della fosfomicina; nei pazienti sottoposti a CVVH non è necessario alcun adattamento posologico. In pazienti sottoposti a dialisi intermittente cronica è raccomandata una dose di 2-4 grammi al termine della seduta dialitica.

La somministrazione di 4 grammi di fosfomicina per via intraperitoneale può essere usata nel trattamento di una peritonite o di un'infezione sistemica; al contrario concentrazioni insufficienti di farmaco si riscontrano nel fluido peritoneale dopo somministrazione di 4 grammi per via venosa in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale.

Non vi sono dati che rendano necessario un adattamento posologico nei pazienti con compromissione epatica. Anche nei pazienti anziani non sono necessarie variazioni posologiche.

La fosfomicina, per via venosa, è stata reintrodotta in commercio nel mese di maggio del 2016 (Infectofos-Nordic Pharma) con le seguenti indicazioni terapeutiche:

- osteomielite;
- infezioni complicate delle vie urinarie;
- infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori;
- meningite batterica;
- batteriemia, che si manifesta in associazione o che si ritiene eventualmente associata a una qualsiasi delle infezioni sopracitate.

Ovviamente la fosfomicina può essere impiegata nella terapia delle infezioni sostenute da enterobatteri produttori di ESBL (Tab. VII).

Tabella VII. Terapia degli Enterobatteri produttori di ESBL.

1. Imipenem 500 mg x 4, 1 g x 3
2. Meropenem 1 g x 3-4, 2 g x 3
3. Ertapenem 1 gr / die
4. Tigeciclina (solo per infezioni cute e tessuti molli complicate e per infezioni intraddominali) 100 mg poi 50 mg x 2, nelle sepsi occorre raddoppiare la dose
5. Ceftolozane/Tazobactam 1,5 g x 3 (3 g x 3 nelle HAP)
6. Ceftazidime/Avibactam 2,5 g x 3
7. Fosfomicina ev (in associazione) 16-24 g/die
8. Fosfomicina os e Nitrofurantoina nelle UTI

Parimenti fosfomicina può essere impiegata nella terapia dei germi produttori di KPC (Tab. VIII).

La dose giornaliera di fosfomicina viene determinata in base alla gravità e alla sede di infezione; in generale le dosi utilizzate variano da un minimo di 12 g sino a 24 g/die; le dosi singole non devono superare gli 8 g.

Falagas, in una ampia rassegna pubblicata nel 2010 su *Lancet Infectious Disease* analizza l'attività del farmaco su 5.057 isolati clinici, in larga misura multi-resistenti, l'efficacia clinica si attestava sull'81,1% (Tab. IX).

Tabella VIII. Terapie delle sepsi da KPC.

<ul style="list-style-type: none"> • Colimicina + meropenem + tigeciclina • Colimicina + meropenem + fosfomicina
<ul style="list-style-type: none"> • Gentamicina + meropenem + tigeciclina • Gentamicina + meropenem + fosfomicina
<ul style="list-style-type: none"> • Colimicina o gentamicina + tigeciclina • Colimicina o gentamicina + fosfomicina
<ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime/avibactam • Ceftazidime/avibactam + gentamicina • Ceftazidime/avibactam + fosfomicina

Tabella IX. Sensibilità alla fosfomicina di Enterobacteriaceae ESBL+isolate in corso di infezioni diverse da UTI e tratto gastro-enetrico (da: Falagas ME 2010; mod.).

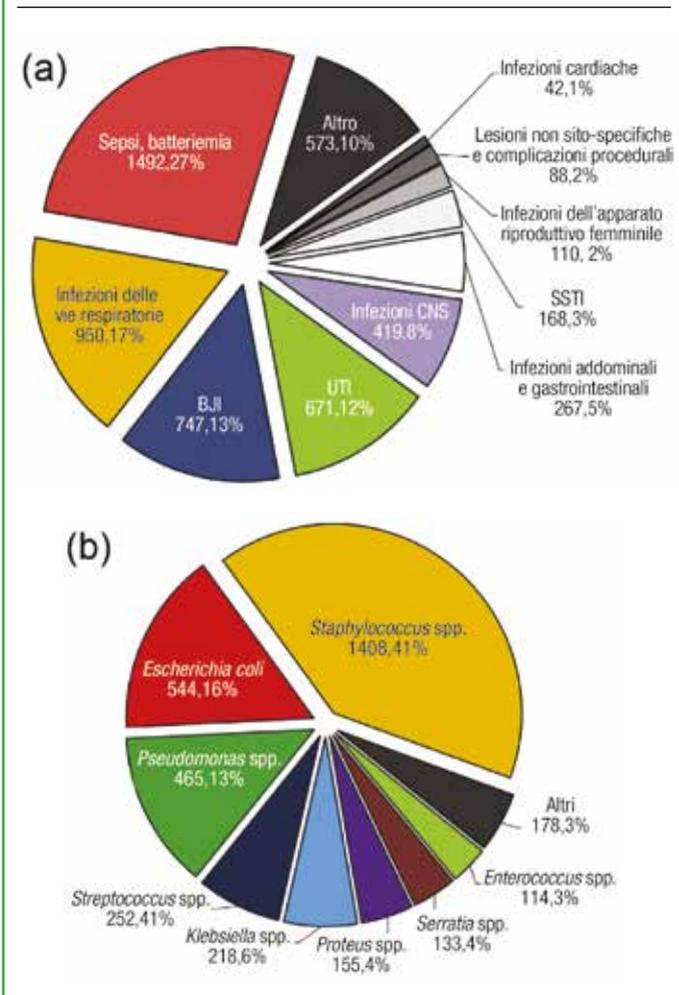
	Studi che mostrano una sensibilità del 90% o maggiore alla fosfomicina rispetto al numero totale degli studi condotti	Sensibilità cumulativa degli isolati secondo i criteri CSI
Tutti gli isolati di Enterobacteriaceae		
Profilo di resistenza a qualsiasi farmaco antimicrobico avanzato	11 di 17 (64,7%)	3891 di 4478 (86,9%)
Produttori ESBL	11 di 17 (64,7%)	3569 di 3911 (91,3%)
Isolati dalle vie urinarie	8 di 10 (80,0%)	2061 di 2227 (92,5%)
Isolati dai siti misti [§]	5 di 8 (62,5%)	1508 di 1684 (89,5%)
Isolati da pazienti ambulatoriali	3 di 3 (100,0%)	292 di 297 (98,3%)
Isolati da pazienti ospedalizzati	4 di 8 (50,0%)	1344 di 1519 (88,5%)
Isolati di Escherichia coli		
Profilo di resistenza a qualsiasi farmaco antimicrobico avanzato	11 di 12 (91,7%)	1672 di 1725 (96,9%)
Produttori ESBL	11 di 12 (91,7%)	1604 di 1657 (96,8%)
Isolati dalle vie urinarie	6 di 7 (85,7%)	704 di 721 (97,6%)
Isolati dai siti misti [§]	5 di 6 (83,3%)	900 di 936 (96,2%)
Isolati da pazienti ambulatoriali	3 di 3 (100,0%)	292 di 297 (98,3%)
Isolati da pazienti ospedalizzati	4 di 5 (80,0%)	864 di 909 (95,0%)
Isolati di Klebsiella pneumoniae		
Profilo di resistenza a qualsiasi farmaco antimicrobico avanzato	3 di 6 (50,0%)	608 di 748 (81,3%)
Produttori ESBL	3 di 6 (50,0%)	608 di 748 (81,3%)
Isolati dai siti misti [§]	2 di 5 (40,0%)	608 di 748 (81,3%)
Isolati da pazienti ospedalizzati	2 di 4 (50,0%)	480 di 610 (78,7%)
<small>ESBL=β-lattamasi a spettro esteso. CLSI=Clinical and Laboratory Standards Institute. *Multiresistenza, resistenza ai carbapenemi o produzione di ESBL, β-lattamasi di tipo AmpC, serina carbapenemasi o metallo-β-lattamasi. [§]I criteri CLSI di sensibilità alla fosfomicina si riferiscono specificamente agli isolati urinari <i>Escherichia coli</i>. [§]Gli isolati del tratto urinario sono potenzialmente inclusi.</small>		

<p>SUCCESSO CLINICO: Pts trattati 1604 - guariti 81,1% - migliorati 2,9%</p> <p>RIDOTTO rischio di selezionare R in corso di trattamento</p>
--

Grabein ha analizzato, in una rassegna sistematica e in una metanalisi, i risultati dei principali studi clinici sulla fosfomicina somministrata per via parenterale.

Sono stati analizzati 128 studi con 5.527 pazienti valutabili. Il farmaco è stato prevalentemente usato nelle sepsi, nelle batteriemie, nelle infezioni delle vie urinarie, nelle infezioni respiratorie, nelle osteomieliti e nelle infezioni del sistema nervoso centrale (Fig. 6, Tab. X).

Figura 6. Descrizione sommaria degli studi qui esaminati. (a) Numero di pazienti trattati con somministrazione di fosfomicina per via endovenosa secondo indicazione di trattamento in accordo a MedDRA versione 19.0. (b) Numero assoluto di isolati microbiologici riportati per patogeno (da: Grabein B 2017; mod.).



Gli Autori concludono che fosfomicina presenta una notevole efficacia, sia clinica che microbiologica, rispetto ai farmaci di

Tabella X. Metanalisi di Grabein sui risultati dei principali studi clinici sulla fosfomicina per via parenterale (da: Grabein M 2017; mod.).

Autore(i) e anno	Fosfomicina		Farmaco comparatore		OR (95% CI)	OR (95% CI)
	Efficacia	Totale	Efficacia	Totale		
Monoterapia						
Zhang 2003	49	59	45	59	1.52 [0.62, 3.78]	
Sano 1979	33	57	27	50	1.17 [0.54, 2.52]	
Ode 1988	7	16	6	22	2.07 [0.53, 8.10]	
Albano 1978	38	38	26	26		Non stimabile
Modello RE per sottogruppo						1.41 [0.83, 2.39]
Terapia combinata						
Sirijatuphat 2014	30	47	27	47	1.31 [0.57, 3.00]	
Shimokata 1988	33	41	27	32	0.76 [0.22, 2.61]	
Nissen 1986	16	17	12	15	4.00 [0.37, 43.38]	
Matsumoto 1993	5	5	4	7	8.56 [0.34, 212.94]	
Kobashi 2002	17	18	15	17	2.27 [0.19, 27.58]	
Baron 1987	16	17	14	18	4.57 [0.46, 45.86]	
Modello RE per sottogruppo						1.48 [0.81, 2.71]
Modello RE per tutti gli studi						1.44 [0.96, 2.15]

0.01 1.00 100.00
 A favore del comparatore A favore della fosfomicina

Eterogeneità: Tau² = 0; 0 (df = 9) = 4.62; I² = 0%; p = 0.87
 Test di valutazione dell'effetto complessivo Z = 1.78; p = 0.07
 RE: modello a effetti casuali

confronto; da rilevare anche la buona attività sui germi multi-resistenti, sia sui Gram-negativi che sui Gram-positivi anche la buona tollerabilità del farmaco.

Falagas nel 2016, in una rassegna sul farmaco, evidenzia come l'attività in corso di HAP/VAP, sepsi, endocarditi, infezioni intraddominali, infezioni del sistema nervoso centrale, infezioni urinarie, varia dal 59,2% all'87%.

Da rilevare che fosfomicina penetra nei biofilm; numerosi studi sperimentali *in vitro* e su modelli di infezione con biofilm hanno dimostrato che il farmaco, in monoterapia o in associazione con altri antibiotici, è in grado di eradicare le infezioni, modificando la struttura del biofilm. Fosfomicina, in associazione con vancomicina, ha ridotto in modo significativo il biofilm da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

Mihailescu ha dimostrato, in un modello sperimentale, che l'associazione fosfomicina-rifampicina ha un'attività dell'83% sui ceppi di MRSA indovati nel biofilm, attività paragonabile a quella di rifampicina + alte dosi di daptomicina.

In sintesi fosfomicina deve essere considerata come terapia anche delle infezioni da Gram-positivi, e in particolare nelle infezioni da MRSA.

Shaw dimostrò che nelle batteriemie da MRSA l'associazione fosfomicina + daptomicina dava luogo a guarigioni cliniche maggiori rispetto a quelle trattate con daptomicina in ionoterapia.

L'introduzione in commercio del ceftazidime/avibactam, farmaco attivo sulle KPC e sulle OXA pone tale antibiotico come prima scelta nella terapia delle infezioni sostenute da batteri produttori di KPC.

Il farmaco potrebbe essere usato in monoterapia ma, per prevenire l'insorgenza di resistenze, sarebbe, a mio avviso auspicabile l'uso in associazione con aminoglicoside o con fosfomicina. Nelle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* il farmaco d'elezione è rappresentato da ceftolozane/tazobactam in ionoterapia o in associazione ad amikacina o colimicina.

Un'alternativa è l'associazione fra colimicina e rifampicina o colimicina e fosfomicina (Tabb. XI, XII).

Per quanto riguarda gli effetti indesiderati, le reazioni avverse più comunemente segnalate sono i disturbi gastrointestinali e le reazioni in sede di iniezione (Tab. XIII).

Uno dei problemi relativi all'uso della fosfomicina per via endovenosa è rappresentato dall'apporto di sodio; ogni grammo di farmaco contiene 14,35 mEq di sodio.

Tabella XI. Terapia delle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* MDR.

1. Ceftolozane/Tazobactam 1,5 g x 3/die (3 g x 3 nelle HAP)
2. Colimicina (9 milioni dose da carico poi 4,5 milioni x 2/die) + Rifampicina 600-900 mg/die (l'uso prescinde dalla sensibilità <i>in vitro</i>)
2. Colimicina (dose come sopra) + Fosfomicina (4 g x 4-6/die) (solo se è dimostrata una sensibilità <i>in vitro</i>)

Tabella XIII. Eventi avversi associati con la somministrazione parenterale di fosfomicina in 15 trial non-comparativi (18-32) (da: Larikov D 2015; mod.).

Evento avverso	Fosfomicina N = 578 n (%)
Ipocalemia	28 (5%)
Aumento delle transaminasi	10 (2%)
Disturbi GI	12 (2%)
Rash	11% (2%)
Flebite periferica	7 (1%)
Morti	5 (1%)
Ipernatremia e insufficienza cardiaca	5 (1%)
Neutropenia (non definita)	5 (1%)
Dolore nella sede di iniezione)	4 (1%)
Trombocitopenia	4 (1%)
Tossicità renale	3 (<1%)
Insufficienza cardiaca	2 (<1%)
Iperensione	2 (<1%)

Tabella XIV. Vantaggi e limiti della fosfomicina.

Vantaggi	Limiti
Ampio spettro	Ampio spettro
Attività su ceppi MDR/XDR	Dosaggio ottimale non stabilito
Cross resistenza limitata	Necessità di infusioni multiple
Attività intracellulare	Necessità di associazione
Penetrazione nel biofilm	Esperienza clinica limitata
Buona penetrazione tissutale	

Tabella XII. La massima %PTA per la fosfomicina (FOF) raggiunge, più del 70% delle volte, un valore superiore alla MIC₉₀ e per i carbapenemi (doripenem (DOM), imipenem (IPM), meropenem (MEM) raggiunge, il 40% delle volte, un valore superiore alla MIC₉₀ dei non MDR-PA quando in combinazione (da: Asuphon O et al. Int J Inf Dis 2016; mod.).

%PTA delle combinazioni	IPM 1 g q 8 h	IPM 1 g in 3 h q 8 h	DOM 1 g q 8 h	DOM 1 g in 4 h q 8 h	MEM 1 g q 8 h	MEM 1 g in 3 h q 8 h	MEM 2 g q 8 h	MEM 2 g in 3 h q 8 h
FOF 4 g q 12 h	0	0	0	0	0	0	0	0
FOF 8 g q 12 h	0	0	0	0	0	0	0	0
FOF 4 g q 8 h	1	2	2	3	3	3	3	3
FOF 4 g q 6 h	11	23	23	24	24	24	24	24
FOF 8 g q 8 h	30	30	49	49	49	49	50	50
FOF 16 g infusione continua	32	33	77	80	80	80	80	80
FOF 8 g in 6 h q 8 h	34	35	93	95	95	96	96v	96

*La fosfomicina combinata con i carbapenemi aveva una MIC₉₀ pari a 12 µg/ml per l'imipenem combinato con la fosfomicina, 3 µg/ml per il meropenem combinato con la fosfomicina e 2 µg/ml per il doripenem combinato con la fosfomicina e 128 µg/ml per la fosfomicina combinata con i carbapenemi. Una PTA ≥90% è stata ritenuta ottimale verso una popolazione batterica, mentre una PTA tra 80% e 90% è stata associata a moderate probabilità di successo.

In sintesi fosfomicina per via parenterale è un farmaco che trova una collocazione terapeutica in diverse patologie, anche gravi, sostenute da germi Gram-negativi e Gram-positivi.

La fosfomicina, oggi, trova indicazioni elettive nella terapia di infezioni sostenute da microrganismi multi-resistenti (MRSA,

ESBL, KPC, XDR e PDR). Il farmaco può essere associato con diverse classi di antibiotici: carbapenemi, colimicina, vancomicina, daptomicina.

Nella tabella XIV sono sintetizzati i vantaggi e i limiti del farmaco.

Bibliografia

- Asuphon O, Montakantikul P, Houngsitong J, Kiratisin P, Sonthisombat P. Optimizing intravenous fosfomicin dosing in combinations with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Int J Inf Dis* 2016;23-29.
- Brunner M et al. Penetration of fosfomicin into the parenchyma of human brain: a case study in three patients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 548-550.
- Concia E, Azzini AM, Conti M, Mazzaferri F. Terapia empirica delle infezioni batteriche. Profilassi antibiotica in medicina e chirurgia. Ed. Cortina Verona 2018.
- E.M. Parisio AMCLI XLVI Congr. Nazionale 2017.
- Falagas ME, Roussos N, Gkegkes JD, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Invest Drugs* 2009;921-944.
- Falagas M, Voulloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microb Rev* 2016;29:321-345.
- Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Inf Dis* 2010;43-50.
- Gattringer R, Meyer B, Heinz G et al. Single-dose pharmacokinetics of fosfomicin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2006;367-371.
- Grabein M, Graninger W, Rodriguez Bano J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomicin – back to future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microb Inf* 2017;363-372.
- Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S; Adverse events associated with fosfomicin use: review of the literature and analyses of the FDA adverse event reporting system database. *Inf Dis Ther* 2015;433-458.
- Joukhadar C, Klein N, Dittrich P et al. Target site penetration of fosfomicin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(5):1247-1252.
- Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C et al. Extracellular concentrations of fosfomicin in lung tissue of septic patients. *J Antimicrob Chemother* 2010;995-998.
- Neuner EA, Gallagher JC. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in the treatment of critically ill patients infected with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence* 2017;440-452.
- Pfausler B, Spiss H, Dittrich P et al. Concentrations of fosfomicin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 2004;848-852.
- Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas MG. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomicin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;506-515.
- Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Voulloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomicin with carbapenems, colistin, netilmicin and tigecycline against multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas Aeruginosa* clinical isolates. *Eur J Clin Microb Inf Dis* 2012 695-701.
- Schmidt JJ, Bode-Boger SM, Wilhelmi M, Omar M et al. Pharmacokinetics and total removal of fosfomicin in two patients undergoing intermittent haemodialysis and extended dialysis: prescription needs to avoid under-dosing. *J Antimicrob Chemother* 2016;1-2.
- Tobudic S, Matzneller P, Stoiser B et al. Pharmacokinetics of intraperitoneal and intravenous fosfomicin in automated peritoneal dialysis without peritonitis. *Ant Agents Chemother* 2012 3992-3995.

NORME PER GLI AUTORI

I lavori vanno inviati alla redazione via posta elettronica, completi delle eventuali figure e tabelle, come documenti word. Ogni articolo deve essere corredato di un riassunto e di un summary che non superi, in lunghezza, i 1.100 caratteri (spazi inclusi); per figure e tabelle è necessario sempre specificare il riferimento bibliografico. Le voci che costituiscono la bibliografia devono essere numerate secondo l'ordine numerico in cui compaiono nel testo; nel caso di una bibliografia generale, per cui non siano previste citazioni nel testo, le voci vanno elencate in ordine alfabetico senza numeri: in entrambi i casi seguendo le norme della letteratura internazionale come mostrato di seguito.

- Articoli da riviste: cognome e iniziale del nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome della rivista, anno, volume,

pagine (es: Pern F, Miller F. Treatment of bronchitis. *N Engl J Med* 1990;8:14-19).

- Capitoli di libri: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome Autori del libro, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, Anno, pagine.
- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe.

Ogni lavoro viene sottoposto alla valutazione della direzione medica. Una volta approvati, gli articoli vengono revisionati, impaginati e corretti dalla redazione, che provvede ad inviarli all'Autore per l'autorizzazione alla stampa.

NORME AMMINISTRATIVE

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali sulla stampa.

È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "Farmaci" e ne è vietata la riproduzione anche parziale (Figure etc.) anche citando la fonte. La proprietà è riservata anche per i Supplementi e per gli Estratti curati dalla rivista.

Medizioni S.r.l. non garantisce sull'efficacia e la qualità dei prodotti descritti nelle pagine commerciali.

Direzione della rivista:

Medizioni S.r.l. - Via Monte delle Gioie,13 - 00199 Roma

Condizioni di abbonamento:

Anno 2019 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email: amministrazione@medizioni.it

