



volume 69 | numero 1

# SIFO bollettino

società  
italiana  
di farmacia  
ospedaliera

e dei servizi farmaceutici  
delle aziende sanitarie

**editoriale** Dispositivi medici e la “tempesta perfetta”

**contributi professionali** Valutazione dell’aderenza terapeutica in era COVID-19 in una coorte di pazienti in trattamento con ticagrelor in associazione con acido acetilsalicilico in prevenzione della sindrome coronarica acuta

Terapia adiuvante per il carcinoma mammario con abemaciclib: analisi pilota

**sifoinforma** Cenobamato: una nuova risorsa terapeutica per il contenimento delle crisi convulsive a insorgenza focale in pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente

**infettivologia: what’s new?** Focus on: tebipenem

**geriatria in pillole** Oppioidi nella terapia del dolore cronico moderato-severo non oncologico: audit clinico in riabilitazione geriatrica e overview su metabolizzazione, interazioni farmacologiche e scelte terapeutiche

**l’angolo radioattivo** Il peccato originale dei radiofarmaci e le ragioni degli usi off-label

**una finestra sulle agenzie regolatorie** “Approfondimenti sulle liste di trasparenza dei medicinali” – excursus legislativo. Capitolo 2

Dispositivi medici: istituita la nuova Rete italiana di Dispositivo-vigilanza

**raccolta normativa** Raccolta Normativa Periodo dal 10-10-2022 fino al 12-02-2023

**pillole di approfondimento** Il Fondo AIFA 5%: speranza e occasione terapeutica per i pazienti - opportunità professionale di integrazione multidisciplinare per il Farmacista Ospedaliero

**esperienze ed opinioni** Recensione. “Farmaci, tra regole e cultura. Dalla nascita dell’AIFA alle nuove sfide della governance farmaceutica” di Nello Martini

bimestrale  
gennaio-febbraio  
2023



Il Pensiero Scientifico Editore

# Infettivologia: what's new?

Ahimsa Carissimi,<sup>1,8</sup> Lorenzo Gambitta,<sup>2,8</sup> Roberta Marra,<sup>3,8</sup> Chiara Parati,<sup>4,8</sup> Vincenzo Picerno,<sup>5,8</sup> Filippo Urso,<sup>6,8</sup> Francesca Vivaldi<sup>7,9</sup>

<sup>1</sup>Azienda USL Toscana Nord Ovest, Lucca

<sup>2</sup>ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

<sup>3</sup>ASL Napoli 1 Centro, PO Ospedale del Mare, Napoli

<sup>4</sup>ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

<sup>5</sup>Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (Bari)

<sup>6</sup>AO Cosenza

<sup>7</sup>Azienda USL Toscana Nord Ovest, Pontedera (Pisa)

<sup>8</sup>Componente ASC Infettivologia

<sup>9</sup>Coordinatore ASC Infettivologia

## Focus on: tebipenem

Tebipenem è un antibiotico  $\beta$ -lattamico, appartenente al sottogruppo dei carbapenemi.

Il tebipenem pivoxil bromidrato (tebipenem-PI-HBr o SPR994) è un profarmaco, disponibile per via orale, del tebipenem, un carbapenemico attivo verso agenti patogeni Gram-negativi multifarmaco resistenti (MDR), compresi enterobatteri resistenti ai chinoloni e produttori di lattamasi a spettro esteso (ESBL).<sup>1</sup>

È un medicinale somministrabile per via orale, ancora oggetto di studio, per il trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario, pielonefrite, polmonite acquisita in comunità, faringolaringiti, sinusiti e bronchiti.<sup>2</sup>

### Nome del farmaco

Tebipenem – PI -HBr (Tebipenem Pivoxil Hydrobromide); SPR994.

### ATC

J01DH06 (J01: antibatterici per uso sistemico; J01DH: carbapenemi).

### Stato autorizzativo nel mondo

Tebipenem è attualmente autorizzato in Giappone per l'uso nei bambini con infezioni dell'orecchio, del naso e della gola e infezioni respiratorie.<sup>3</sup>

Alla fine di giugno 2022, la FDA ha indicato che lo studio clinico di fase 3, condotto da Spero Therapeutics (ADAPT-PO) sull'uso di tebipenem PI HBr per il trattamento di infezione complicata del tratto urinario o pielonefrite acuta, non era sufficiente per supportarne l'approvazione. Spero Therapeutics attualmente sta dialogando con la Food and Drug Administration (FDA) sul percorso normativo, al fine di ampliare le indicazioni terapeutiche autorizzate.

### Principio attivo/meccanismo d'azione

Tebipenem pivoxil bromidrato è un profarmaco del tebipenem, somministrabile per via orale, che viene rapidamente convertito nella frazione attiva, tebipenem appunto, dagli enterociti. Simile a tutti i  $\beta$ -lattamici, esercita i suoi effetti battericidi, legandosi alle penicillin-binding proteins (PBP) sulla parete cellulare batterica.<sup>4</sup> Il farmaco inibisce la formazione del peptidoglicano, bloccando a sua volta la sintesi della parete cellulare e portando, così, a lisi. Lo spettro d'azione è garantito dall'affinità di legame con le PBP presenti sulle membrane plasmatiche dei ceppi batterici sensibili.

In particolare il bersaglio primario è PBP2 su *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. La preferenza per PBP2 su *E. coli* è condivisa anche da imipenem, meropenem e biapenem. Tebipenem mostra anche affinità per PBP2 e PBP3 su *Pseudomonas aeruginosa*, rispetto all'affinità preferenziale di meropenem per PBP2, PBP3 e PBP4. Tebipenem ha dimostrato affinità per PBP1B, PBP2, PBP3 e PBP4 su *Haemophilus influenzae*. Per *Streptococcus pneumoniae*, tebipenem ha elevate affinità per PBP1A, PBP2B e PBP3, rispetto all'affinità per PBP1A, PBP2X e PBP3 per meropenem e doripenem.<sup>2</sup>

Tebipenem pivoxil bromidato è attivo contro *Enterobacterales uropatogeni*, tra cui ceppi produttori di  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso e resistenti ai fluorochinoloni.<sup>5</sup>

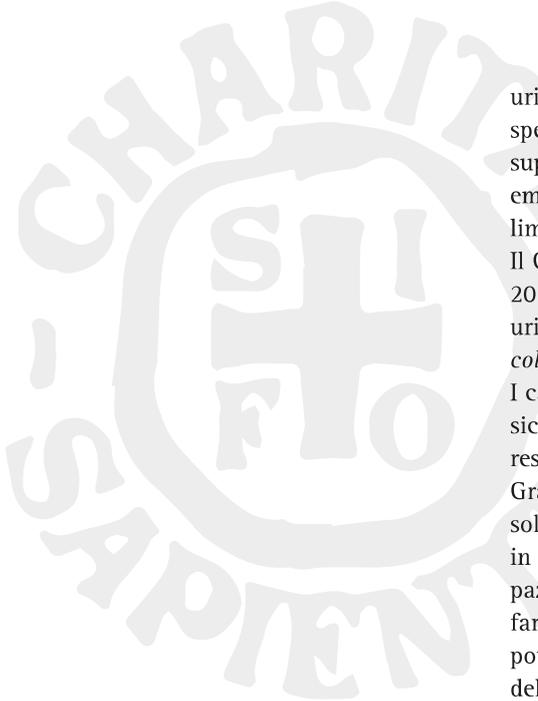
#### Studi clinici

La sicurezza ed efficacia di tebipenem pivoxil bromidato è stata analizzata nello studio internazionale ADAPT-PO. Lo studio prevedeva la valutazione e il confronto, in termini di qualità, efficacia e sicurezza, tra tebipenem, assunto per via orale, e un secondo carbapenemico, ertapenem, somministrato, invece, per via endovenosa. I pazienti erano ospedalizzati, affetti da infezione complicata del tratto urinario o pielonefrite acuta. Si tratta di uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, *double-dummy*, di non inferiorità, condotto in 95 siti nell'Europa centrale e orientale, in Sud Africa e negli Stati Uniti<sup>5</sup>, secondo principi della Dichiarazione di Helsinki.

Da giugno 2019 a maggio 2020, un totale di 1372 pazienti è stato sottoposto a randomizzazione, ricevendo almeno una dose del farmaco sperimentale. In un rapporto 1:1, i pazienti hanno ricevuto una dose di 600 mg (due compresse da 300 mg) di tebipenem, per via orale ogni 8 ore, insieme a un'infusione fittizia di ertapenem ogni 24 ore. Oppure ertapenem alla dose di 1 g, somministrato per via endovenosa, per un periodo di 30 minuti ogni 24 ore, insieme a due dosi fittizie di tebipenem, somministrate per via orale, ogni 8 ore. Entrambi i gruppi hanno ricevuto un trattamento da 7 a 10 giorni (o fino a 14 giorni nei pazienti con batteriemia). Coerentemente alle linee guida della FDA, l'endpoint primario di efficacia era la risposta complessiva nella popolazione microbiologica *intent-to-treat* alla visita di *test-of-cure* (il giorno 19, entro una finestra di  $\pm 2$  giorni). La cura clinica è stata definita come la risoluzione completa o l'attenuazione clinicamente significativa dei segni e sintomi basali di infezione complicata del tratto urinario o pielonefrite acuta. La risposta microbiologica è stata definita, invece, come una riduzione del livello di uropatogeno dal basale a meno di  $10^3$  CFU/millilitro in un'urinocoltura post-basale e un'emocoltura negativa ripetuta, se una coltura era positiva al basale. I risultati dello studio hanno dimostrato che la somministrazione orale di tebipenem pivoxil bromidato non è stata inferiore a ertapenem, raggiungendo anche uno standard di cura nel 90% o più dei pazienti e una risposta microbiologica favorevole dell'uropatogeno responsabile in almeno il 96% dei pazienti in entrambi i bracci di trattamento. L'incidenza complessiva di eventi avversi è stata di circa il 26% in entrambi i gruppi di pazienti.<sup>5</sup>

#### Contesto eziologico e clinico

Le infezioni complicate del tratto urinario, inclusa la pielonefrite acuta, colpiscono quasi 3 milioni di persone ogni anno negli Stati Uniti e comportano un onere clinico ed economico notevole. Sempre più spesso, i pazienti con infezione complicata del tratto urinario o pielonefrite acuta vengono ricoverati in ospedale e ricevono una terapia endovenosa per uropatogeni resistenti agli antibiotici, per i quali sono disponibili opzioni di trattamento orale limitate o talvolta del tutto assenti.<sup>5</sup> Tra i pazienti ospedalizzati per infezione del tratto



urinario negli Stati Uniti, l'incidenza di enterobatteri produttori di  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e resistenti ai fluorochinoloni (20% e 33%, rispettivamente) supera le soglie oltre le quali le linee guida raccomandano di evitare l'uso empirico di agenti orali esistenti. Le alternative attualmente disponibili sono limitate da avvertenze circa la loro sicurezza o da una biodisponibilità alterata.<sup>5</sup> Il Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP) riferisce che nel 2014 la classe di antibiotici orali piú comunemente usata per le infezioni delle vie urinarie, i fluorochinoloni, stava riscontrando una resistenza fino al 35% in *E. coli*. La resistenza è piú che raddoppiata nell'ultimo decennio.<sup>6</sup> I carbapenemi sono un'importante classe di antibiotici, perché si sono dimostrati sicuri ed efficaci nel trattamento delle infezioni batteriche Gram-negative resistenti ai farmaci, diventando lo standard di cura per molte infezioni batteriche Gram-negative multiresistenti ai farmaci (MDR), ma oggi sono disponibili solo come terapie endovenose per tali indicazioni.<sup>6</sup> Per tale motivo, dunque, in considerazione dell'aumentata aderenza terapeutica e della compliance dei pazienti, che si potrebbero registrare grazie alla somministrazione orale del farmaco, e in assenza di altri agenti orali efficaci, tebipenem pivoxil bromidrato potrebbe costituire un'opzione terapeutica molto interessante per il trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario e della pielonefrite acuta, dovute a uropatogeni resistenti agli antibiotici.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Cotroneo N, Rubio A, Critchley IA, Pillar C, Pucci MJ. In vitro and in vivo characterization of tebipenem, an oral carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e02240-19.
2. Sodhi V, Kronsberg KA, Clark M, Cho JC. Tebipenem pivoxil hydrobromide-No PICC, no problem! *Pharmacotherapy* 2021; 41: 748-61.
3. McEntee L, Johnson A, Farrington N, et al. Pharmacodynamics of tebipenem: new options for oral treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e00603-19.
4. Arends SJR, Rhomberg PR, Cotroneo N, Rubio A, Flamm RK, Mendes RE. Antimicrobial activity evaluation of tebipenem (SPR859), an orally available carbapenem, against a global set of enterobacteriaceae isolates, including a challenge set of organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e02618-18.
5. Eckburg PB, Muir L, Critchley IA, et al. Oral tebipenem pivoxil hydrobromide in complicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2022; 386: 1327-38.
6. Aslam B, Khurshid M, Arshad MI, et al. antibiotic resistance: one health one world outlook. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 771510.