

1.dicembre

Dopo venti anni il primo nuovo antibiotico orale per le infezioni del tratto urinario

*La differenza tra un intellettuale e un operaio?
L'operaio si lava le mani prima di pisciare e l'intellettuale dopo.*

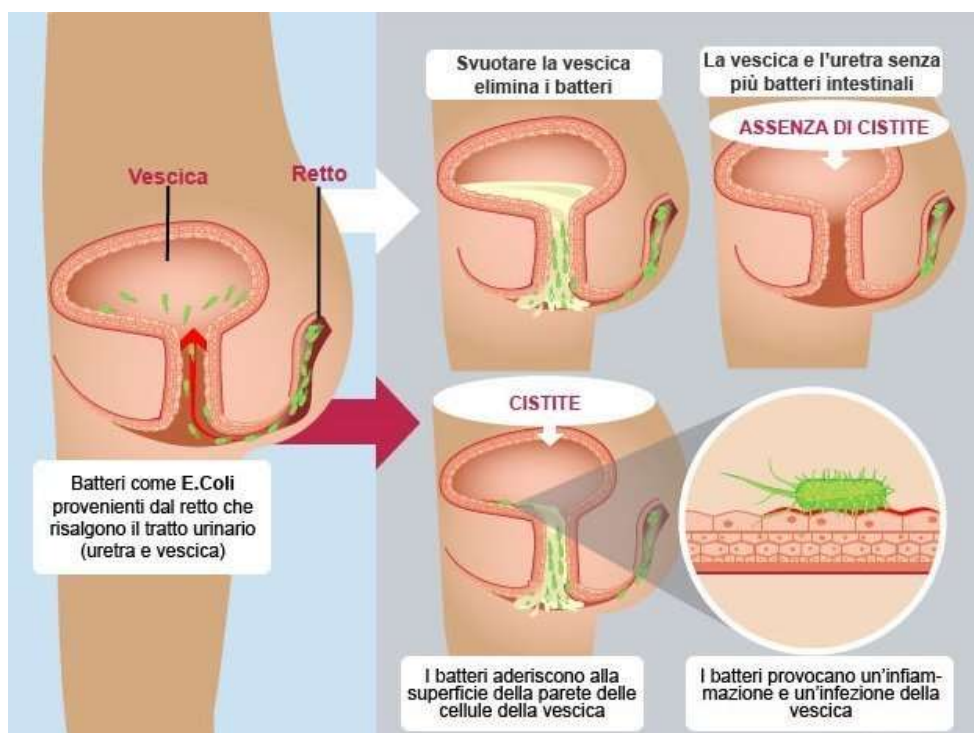
Jacques Prévert

Premessa: Le cause delle infezioni urinarie

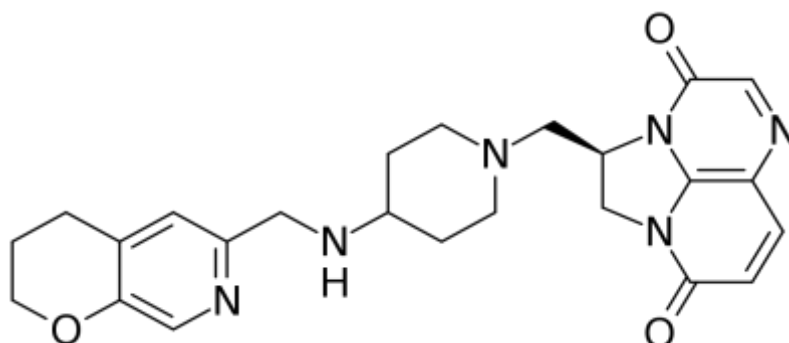
La maggior parte delle infezioni delle vie urinarie sono causate da batteri gram positivi (*Enterococco*, *Stafilococco*), gram negativi (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*), da agenti chimici, fisici e iatrogeni (cateterismo).

Le **cistiti** sono molto più diffuse tra le donne e sono causate, spesso, da batteri intestinali (*Escherichia coli*) in quanto sviluppano un particolare legame con la mucosa vescicale.

Questi batteri si diffondono con le normali pratiche di igiene intima, che migrano dalla zona perianale verso il meato urinario e la vescica.



Un nuovo antibiotico che rappresenta una classe chimica completamente nuova ha superato il primo test clinico. Il farmaco, la **Geopotidacina**, ha curato le infezioni del tratto urinario (UTI) così bene in due ampi studi che i ricercatori le hanno interrotte presto.



Il suo produttore, **GSK**, prevede di chiedere l'approvazione del farmaco dalla **Food and Drug Administration** degli Stati Uniti all'inizio del prossimo anno; se verrà accettato la **Geopotidacina** sarà il **primo nuovo antibiotico orale** per le infezioni delle vie urinarie comuni in più di 20 anni.

La **Geopotidacina** inibisce la replicazione del DNA batterico bloccando due enzimi essenziali.

La **DNA girasi**

è un enzima che ha un ruolo molto importante nella replicazione del DNA nello specifico è una particolare topoisomerasi che introduce, invece di rimuovere, i super avvolgimenti negativi della molecola di DNA nelle cellule batteriche, ed è quindi responsabile del superavvolgimento negativo.

La **topoisomerasi IV**

fa parte di una categoria di enzimi che determinano un aumento o una diminuzione del grado di superavvolgimento del DNA svolgendo un ruolo fondamentale nell'impacchettamento e nella replicazione del DNA.

La loro azione combinata li rende efficaci contro la maggior parte dei ceppi di **Escherichia coli**, il principale colpevole delle infezioni delle vie urinarie, comprese quelle resistenti ai **fluorochinoloni**, gli attuali antibiotici di prima linea.

I batteri avrebbero probabilmente bisogno di mutazioni in entrambi gli enzimi mirati per schivare il farmaco, aumentando così la speranza che la resistenza non si sviluppi facilmente.

Elizabeth Gibson del **Medicines Discovery Institute** dell'Università di Cardiff



con il suo team ha completato con successo gli studi di fase II dell'utilizzo della **Geopotidacina** per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle/della struttura della pelle e per il trattamento della gonorrea urogenitale non complicata, dimostrando una robusta attività in vitro contro una gamma di batteri wild-type resistenti ai fluorochinoloni.

Ha inoltre caratterizzato il meccanismo d'azione della **Geopotidacina** contro lo **Staphylococcus aureus girasi**. A differenza dei **fluorochinoloni**, che inducono principalmente rotture del DNA a doppio filamento, la geopotidacina ha indotto alti livelli di rotture a singolo filamento mediate dalla girasi. Non sono state osservate rotture a doppio filamento anche ad alte concentrazioni di **Geopotidacina**, lunghi tempi di scissione o in presenza di ATP.

*Infine, è stata determinata la strutture cristalline della geopotidacina con la fusione del nucleo della girasi di S. aureus troncata con DNA intaccato (risoluzione 2,31 Å) o intatto (non tagliato) (risoluzione 2,37 Å). In entrambi i casi, una singola molecola di **Geopotidacina** era legata a metà strada tra i due legami del DNA scissile e in una tasca tra le due subunità GyrA. Un confronto delle*

due strutture dimostra la flessibilità conformazionale all'interno del linker centrale della gepotidacina, che può in questo modo contribuire all'attività del composto.

Gibson EG et al. *Mechanistic and Structural Basis for the Actions of the Antibacterial Gepotidacin against Staphylococcus aureus Gyrase*. ACS Infect Dis. 2019 Apr 12;5(4):570-581.

I laboratori della **GlaxoSmithKline** (Collegeville, Pennsylvania) USA. Riportano due valutazioni farmacocinetiche della **Gepotidacina** orale: uno studio di **biodisponibilità relativa** che ha guidato lo sviluppo della formulazione, seguito da uno studio su **adulti e adolescenti** della formulazione finale.

Nello studio sulla **biodisponibilità relativa**, dopo la somministrazione di gepotidacina a 26 adulti sani sotto forma di compresse a base libera compattate a rullo (RC), compresse a base libera di granulazione bagnata ad alto taglio (HSWG) e capsule di riferimento del sale mesilato, i rapporti di esposizione delle compresse RC e Gli intervalli di confidenza (CI) al 90% erano compresi tra i limiti di confidenza da 0,80 a 1,25; tuttavia, la concentrazione massima osservata della compressa HSWG (C max) era superiore al riferimento (rapporto, 1,15; 90% CI, 1,0113, 1,3047).

Nello studio su adulti sani (n = 16) e adolescenti (n = 17), una compressa di sale di **Gepotidacina** mesilato è stata valutata come dose singola da 1.500 mg o 2 dosi somministrate a distanza di 6 o 12 ore (6.000 mg in totale), oppure il placebo è stato somministrato.

La Cmax media a dose singola era di circa il 27% più alta negli adolescenti rispetto agli adulti e i valori dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) erano comparabili in entrambe le popolazioni. Dopo la somministrazione di 2 dosi, la Cmax media i valori erano simili per entrambi i gruppi di età e l'AUC media era di circa il 35% più alta negli adolescenti rispetto agli adulti.

Le concentrazioni sono aumentate proporzionalmente alla dose. I profili di rischio per la sicurezza erano simili per entrambi i gruppi di età. In tutti gli studi, gli eventi avversi più comuni sono stati gastrointestinali.

Nel complesso, la farmacocinetica della compressa finale di **sale mesilato di Gepotidacina** è stata ben caratterizzata, l'arruolamento di adolescenti negli studi cardine è supportato e sono stati determinati intervalli di dosaggio che hanno fornito esposizioni adeguate per l'efficacia microbiologica.

Questo studio: **Barth A et al. *Pharmacokinetics of Oral Formulations of Gepotidacin (GSK2140944), a Triazaacenaphthylene Bacterial Type II Topoisomerase Inhibitor, in Healthy Adult and Adolescent Participants*. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Jan 18;66(1):e0126321.**

È stato registrato su **ClinicalTrials.gov** con gli identificatori [NCT02853435](#) e [NCT04079790](#). Sarà nel Gennaio del 2023 definitivamente valutato e alla luce dei risultati, molto probabilmente, approvato dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti.



Allegato:

Cause e fattori di rischio della cistite



Un anno fa... Baedeker/Replay del 1. Dicembre

Effetto OMICRON: l'egoismo vaccinale, perché dovremmo vergognarci

Verremo ancora alle vostre porte E grideremo ancora più forte Per quanto voi vi crediate assolti Siete per sempre coinvolti Per quanto voi vi crediate assolti Siete per sempre coinvolti Fabrizio De andrè
A proposito dell'iniquità vaccinale da gennaio 2021 ad oggi ho più volte evidenziato di come sia inutile vaccinarsi e sperare di chiudersi in un gregge protetto con una terza, quarta dose, quinta dose...perchè non si sa mai...

Quelli che seguono sono alcuni report che ho selezionato con alcuni stralci dei contenuti che vi invito a leggere in estenso qualora dovessero sembrarvi interessanti **Buona lettura !**

3.02.21: Guadagni pandemici

...Ad oggi Pfizer ha già guadagnato circa 975 milioni di dollari dal vaccino e si prevede che guadagnerà altri 19 miliardi di dollari di entrate dal vaccino nel 2021. Secondo Morgan Stanley, la più importante banca d'affari di New York Il margine di profitto di Pfizer sul vaccino è stimato tra il 60 e l'80 per cento. Si prevede che anche MODERNA guadagnerà più di 10 miliardi di dollari dal suo vaccino il prossimo anno. La stima ipotizzata di 100milioni di dollari di vendite da realizzare con un vaccino anti Covid-19 è stato un incentivo che ha orientato ed orienta le aziende farmaceutiche verso la ricerca sui vaccini penalizzando, inevitabilmente, lo sviluppo di terapie efficaci alternative. Gli Stati Uniti hanno anche acquistato 200 milioni di dosi del vaccino Moderna, tali dosi sono previste entro il secondo trimestre del 2021 e il governo potrebbe acquistare fino a 300 milioni di dosi in più, inoltre hanno stipulato contratti per dosi di vaccino

aggiuntive da Ology, Sanofi, Novavax e Johnson & Johnson, i cui vaccini candidati sono nelle prime fasi di sviluppo. Paradossalmente, i molti dei paesi che hanno fornito i 44.000 eroi volontari (il Sud Africa, il Brasile e la Turchia e altri) dovranno accontentarsi della gratitudine di Pfizer, perché (come la maggior parte del resto del mondo) non riceveranno abbastanza vaccino per vaccinare le loro popolazioni, almeno non presto non avendo la disponibilità economica per partecipare a questo incredibile “shopping Vaccinale” che al momento ha le caratteristiche di un “accaparramento selvaggio” [Continua](#)

20.02.21:Egoismo e miopia pandemica ...

Con la pandemia di Covid-19 quasi tutta la popolazione mondiale deve fare i conti con una emergenza di cui non si vede ancora la fine. Eppure i paesi ricchi continuano a impedire una equa distribuzione dei vaccini contro il virus. E' l'ultimo capitolo di uno scandalo politico e morale cominciato nel 1994 quando gli Stati Uniti, La Germania, Il Giappone, La Svizzera , il Regno Unito e la Francia imposero attraverso l'accordo TRIPS (TRIPs (Trade-Related aspects of Intellectual Property rights) sui diritti di proprietà intellettuale, un'ampia tutela dei brevetti a vantaggio delle loro industrie farmaceutiche la cui morale è nulla più che la regolarizzazione dell'egoismo.(Jeremy Bentham) E' quindi anche colpa dei paesi ricchi se milioni di persone ancora oggi continuano a non avere accesso a farmaci essenziali. Dal 2001 i brevetti si possono sospendere, ma finora i paesi ricchi lo hanno consentito solo per i farmaci contro l'AIDS. L'argomento principale addotto è che la tutela dei brevetti è l'unico modo per garantire profitti a lungo termine alle industrie farmaceutiche che altrimenti non investirebbero nella ricerca. Ma nel caso del COVID-19 questa tesi è ancora più debole perché la maggior parte dei fondi usati per lo sviluppo dei vaccini viene da imponenti sovvenzioni statali. Oggi in un Summit virtuale, Johnson ha promesso di donare ai Paesi emergenti le dosi che non servono al Regno Unito. Gli Usa contribuiranno con 2 miliardi di dollari al Covax, il fondo per l'accesso globale alle inoculazioni: in totale l'impegno finanziario dei Paesi del G7 sarà di 7,5 miliardi di euro. A proposito del COVAX vedi quanto scritto nei giorni precedenti. [Continua](#)

10.05.21: La globalizzazione Pandemica ...Il villaggio globale in cui viviamo oggi è, come la maggior parte dei villaggi, tutt'altro che ideale; ha molti difetti. I suoi abitanti non sono trattati tutti in maniera equa; non hanno tutti le stesse opportunità. Milioni di persone vivono in una miseria tale che non pensano nemmeno di appartenere a un villaggio. Il villaggio globale si sta disintegrando trasformando in tanti villaggi ognuno impegnato a raggiungere la sua immunità di gregge. La globalizzazione ormai è un dato di fatto. Ma penso che abbiamo sottovalutato la sua fragilità che questa pandemia sta drammaticamente evidenziando. I prodotti di scarto della globalizzazione ,i rifugiati, richiedenti asilo, immigrati, vengono lasciati morire per tutelare i budget delle company del farmaco Con la globalizzazione, siamo caduti nella globalizzazione dell'indifferenza, ci siamo abituati alla sofferenza altrui.(Papa Francesco) Il cosiddetto «mercato globale», in senso stretto, non è affatto un mercato, bensì una rete di macchine programmate secondo l'algoritmo universale finalizzato di far soldi allo solo scopo di far soldi, a esclusione di ogni altro possibile valore. La globalizzazione è un paesaggio ipotetico, fondato su un'idea: dare al denaro il terreno di gioco più ampio possibile. A quelli che leggendo queste ultime parole mostrano indifferenza o rassegnazione vorrei dire: La prossima volta che vi viene voglia di lamentarvi per qualcosa, ricordatevi che il vostro bidone dell'immondizia probabilmente è nutrito meglio del trenta per cento della popolazione mondiale La globalizzazione è stata per il capitalismo una tappa decisiva sulla strada della scomparsa di ogni limite. Infatti permette di investire e disinvestire dove si vuole e quando si vuole, in spregio degli uomini, dell'ambiente, e della biosfera innescando il micidiale effetto spillover di cui questa pandemia è solo una anticipazione delle prossime inevitabili se non interverremo immediatamente e drasticamente sulla troposfera . E stato ampiamente ripetuto: “Pensare globalmente, agire localmente “... Bene il disastro avviene quando i governi fanno il contrario come in questi giorni ad Oporto . Questa pandemia ci sta dicendo che se la globalizzazione non vuole avere effetti inumani, si richiede anche una indispensabile globalizzazione dell'etica, associata ad una smisurata disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci per una protezione immunitaria globale accompagnata e da una equanime distribuzione dei vaccini unica soluzione nell'immediato per provare a fermare questa pandemia. [Continua](#)

27.08.21: La terza dose: ha senso distribuire giubbotti di salvataggio a persone che già li indossano?
...Alcuni paesi europei hanno annunciato piani simili, in Italia i media la strombazzano come decisione,

molto probabile. Comincio a pensare che la “terza dose” diventerà una necessità autunnale, mentre molte persone nel mondo non hanno ricevuto nemmeno una prima dose. Il capo dell' Organizzazione mondiale della sanità ripete ormai come un disco rotto che l'80% dei quattro miliardi di dosi somministrate finora è stato acquistato dai paesi più ricchi, dove vive meno della metà della popolazione mondiale. I funzionari statunitensi, tuttavia, continuano a snocciolare dati allarmanti che suggeriscono come le infezioni nelle persone vaccinate che portano a forme gravi stanno iniziando ad aumentare. L'OMS ha chiesto una moratoria sulla “terza dose” mentre cerca di intervenire per colmare l'immane divario nei tassi di vaccinazione tra i paesi ricchi e quelli a basso reddito. Ma i funzionari del Governo sostengono che somministrare la terza dose non sminuirebbe gli sforzi per inviare i vaccini all'estero. Alla conferenza stampa di mercoledì, Jeff Zients, un alto funzionario della Casa Bianca responsabile della risposta al COVID-19, ha citato le statistiche che dimostrano come gli Stati Uniti donino il doppio delle dosi che usano. A giugno e luglio, il paese ha somministrato 50 milioni di dosi, ma contemporaneamente ha donato 115 milioni di dosi. E questo autunno, quando l'amministrazione prevede che verranno somministrati 100 milioni di dosi di richiamo, il Paese donerà altri 200 milioni all'estero.... [Continua](#)

09.09.21: Gli effetti della pandemia sulla vulnerabilità economica

...Covax, l'iniziativa globale per integrare i programmi vaccinali nazionali nei paesi in via di sviluppo, quest'anno ha cercato di raggiungere solo un tasso di vaccinazione del 27% nei paesi a basso e medio reddito. Questo è molto lontano dal tasso di immunizzazione globale del 70% che gli esperti considerano necessario per fornire un'immunità sufficiente per sconfiggere il virus. A metà luglio, solo il 37% della popolazione in Sud America, il 26% in Asia e il 3% in Africa aveva ricevuto almeno una dose di vaccino. Di conseguenza, l'insicurezza umana è in aumento mentre la povertà, la fame e le malattie devastano le vite di milioni di persone in tutto il mondo. La domanda non è se il mondo in via di sviluppo rimarrà più indietro rispetto alle economie più avanzate, ma fino a che punto e se sarà in grado di riprendersi. Prima della crisi, il FMI prevedeva che 110 economie emergenti e in via di sviluppo convergessero con le economie avanzate tra il 2020 e il 2022; ora, si stima che 58 di questi paesi perderanno terreno. I cittadini dei paesi ricchi non dovrebbero lavorare nell'illusione che questa sia semplicemente una triste storia che accade a persone in paesi lontani. La grande divergenza rappresenta un rischio enorme per ogni nazione. Le persone in tutto il mondo stanno diventando non solo più povere, ma anche meno sicure. Una statistica è particolarmente straziante: si prevede che dal 2020 più di 500 milioni di persone in più siano scese al di sotto della soglia di povertà ampliata, il che significa che vivono con meno di 5,50 dollari al giorno. In molte parti del mondo, queste persone rappresentano il lavoro salariato nella forza lavoro, che funge da fondamento della piramide economica a cui molti al di sotto aspirano a unirsi e da cui molti al di sopra dipendono per il lavoro e la spesa dei consumatori. Con così tanti che scendono al di sotto di tale soglia, la comunità del lavoro salariato non è più in grado di fungere da motore di una crescita inclusiva. Senza significativi interventi di sviluppo, l'aumento della povertà e della sofferenza sarà un problema lungo decenni. A causa della riduzione dell'accesso all'assistenza sanitaria, le persone corrono un rischio maggiore di ammalarsi gravemente di COVID-19 o di un'altra malattia. Il virus ha anche trasformato l'economia globale, lasciando dietro di sé coloro il cui lavoro non poteva essere svolto da remoto o che non avevano l'elettricità o la connettività Internet necessarie per andare online. Non sorprende che il mercato del lavoro non si riprenderà rapidamente nei paesi in via di sviluppo: l'Organizzazione internazionale del lavoro ha previsto che la pandemia manterrà 200 milioni di persone, in modo sproporzionato donne, disoccupate il prossimo anno. Questo livello di insicurezza umana finirà per aumentare l'instabilità globale. Quando i governi lottano per soddisfare i bisogni dei loro cittadini, è probabile che più persone esprimano malcontento a casa o emigrino negli stati vicini. E la storia include molti esempi di stati in difficoltà che combattono guerre per catturare risorse limitate, per fermare gli effetti di ricaduta da altri stati o semplicemente per distrarre dai problemi interni. Possiamo provare compassione solo fino a quando [Continua](#)

28.09.21: Come la geopolitica ha influenzato lo sviluppo della pandemia

...Il COVID-19 è un avvertimento. La prossima pandemia potrebbe essere più letale e meno suscettibile ai vaccini. Non possiamo aspettare che il mondo metta da parte il nazionalismo e le rivalità geopolitiche. Per quanto possiamo tentare di riparare l'ordine mondiale, dobbiamo prepararci ad affrontare le pandemie in

uno che rimane infranto. La politica non è l'arte del possibile. Consiste nello scegliere tra il disastroso e lo sgradevole. (John Kenneth Galbraith) [Continua](#)

11.Ottobre Lo sapevo...solo il 25 % dei vaccini promessi e stanziati verrà donato ai paesi poveri

Il COVID-19 Vaccines Global Access Facility (COVAX), il principale fornitore di vaccini COVID-19 ai paesi a basso reddito, la scorsa settimana ha ridimensionato le sue previsioni sulle dosi disponibili per quest'anno di circa il 25%, da 1,8 miliardi a 1,4 miliardi di dosi. Le cause: una serie complessa di fattori, tra cui ritardi normativi, problemi di produzione e il rifiuto dell'India, il più grande fornitore mondiale di vaccini, di consentire le esportazioni, ha rallentato l'aumento promesso delle forniture di vaccini. COVAX, istituita dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) e dai suoi partner per fornire "accesso equo" alle vaccinazioni ai 92 paesi del mondo a reddito medio e basso, aveva spedito solo 255 milioni di dosi di vaccino al 13 settembre. Aveva contato su altri 230 milioni provenienti quest'anno dal Serum Institute of India, che è incaricato di fornire il vaccino sviluppato dalla collaborazione tra AstraZeneca e l'Università di Oxford e quello prodotto da Novavax. Ma a causa dell'aumento dei casi nel paese questa primavera (vedi BAEDEKER), il governo indiano ha costretto l'azienda a interrompere l'esportazione del prodotto; ad oggi non è chiaro quando saranno revocate le restrizioni all'esportazione. I ritardi gettano ulteriori dubbi sugli obiettivi di vaccinazione dell'OMS. Ha esortato tutti i paesi a vaccinare completamente il 10% della loro popolazione entro la fine di settembre e il 40% entro la fine dell'anno. Sebbene il 90% dei paesi ad alto reddito abbia raggiunto il primo obiettivo e il 70% abbia raggiunto il secondo, solo l'1,9% delle persone nei paesi a basso reddito ha ricevuto una singola dose. Il direttore generale dell'OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus ha esortato i produttori e i paesi ricchi ad aiutare almeno ogni paese a immunizzare i suoi gruppi più vulnerabili e gli operatori sanitari. "Non rimarrò in silenzio quando le aziende e i paesi che controllano la fornitura globale di vaccini pensano che i poveri del mondo dovrebbero accontentarsi degli avanzati", ha detto in una conferenza stampa l'8 settembre in cui ha chiesto una "moratoria globale" sulla terza dose. Soltanto oggi su The Lancet on line leggo che un mix internazionale di scienziati dell'OMS, della FDA e di diverse università, sostengono che gli studi osservazionali utilizzati per supportare la "terza dose" sono difficili da interpretare" e probabilmente "importantemente sbagliati" su alcuni dettagli. Notano inoltre che l'aumento senza dati solidi a supporto potrebbe ridurre la fiducia nei vaccini COVID-19. Inoltre è possibile che anche le persone vaccinate che in seguito si sono infettate naturalmente potrebbero non beneficiare di un richiamo. L'atmosfera è quella solita del "tutti contro tutti" che genera nazioni di "avari vaccinali": smodatamente desiderosi di conservare ciò che altre brave persone vorrebbero tanto ottenere.

30.10.21: Come vaccinare l'Africa

E' un articolo scritto a 4 mani da SHISH JHA Preside della Brown University School of Public Health. ANDREW ILIFF Dean's Senior Writer presso la Brown University School of Public Health.che dà tutte le indicazioni da intraprendere per poter cominciare a risolvere l'immenso problema Africa.

