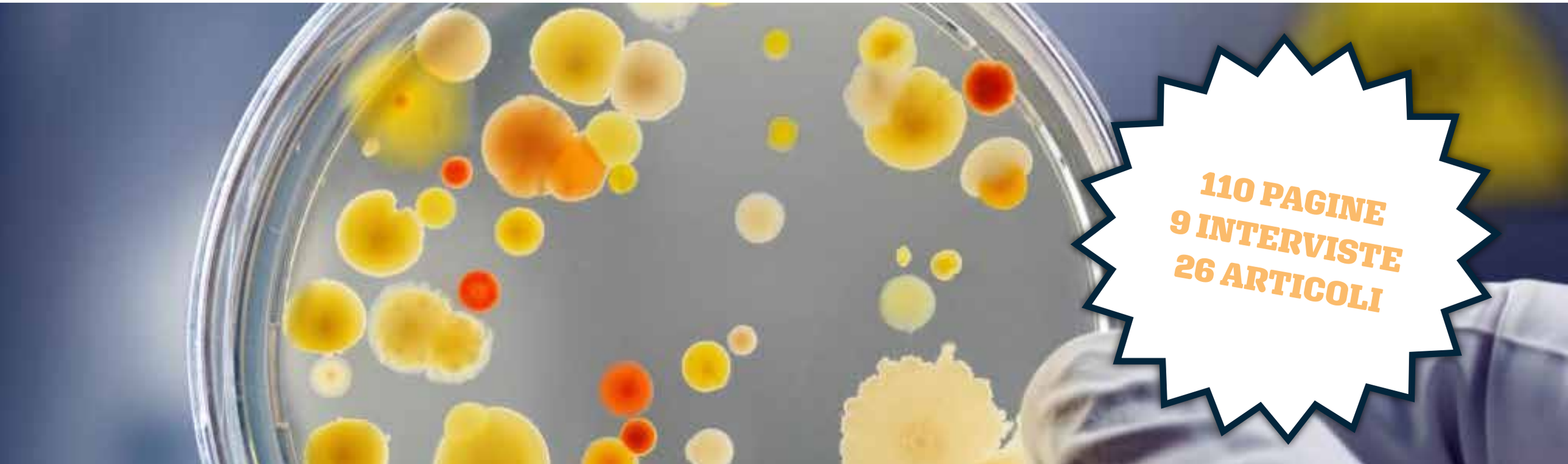
PHARMASTAR
il Giornale online sui Farmaci

MALATTIE INFETTIVE
SIMIT XIX Congresso Nazionale

Congresso virtuale, 13-16 dicembre 2020

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



Introduzione

La rete infettivologica è stata alquanto sotto pressione nell'ultimo anno a causa della pandemia generata dal virus SarsCov2, che ancora miete vittime e contagi in tutto il mondo. Il Covid-19 è stato uno degli argomenti centrali della XIX edizione del congresso SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali) che si è svolto in maniera virtuale dal 13 al 16 dicembre 2020 e che non ha trascurato gli avanzamenti in campo terapeutico dell'HIV ma anche in ambito di lotta ai superbatteri e a varie forme di epatite.

Il congresso, che è stato presieduto dal Prof. **Pierluigi Viale**, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Alma Mater Studiorum Università di Bologna, e dal Dott. **Francesco Cristini**, Unità Operativa Malattie Infettive Ospedale di Rimini e Forlì/Cesena AUSL Romagna, è stato caratterizzato sia da simposi istituzionali SIMIT, sia svolti in collaborazione con altre società scientifiche, sia simposi supportati in modo incondizionato dall'industria farmaceutica.

Le comunicazioni orali non hanno avuto sessioni dedicate, ma sono state parte integrante della maggior parte dei simposi congressuali, scelte e posizionate in relazione alle tematiche trattate ed ovviamente alla loro qualità.

Il congresso è stato molto interattivo con ampio spazio alle domande e alla discussione non solo riguardo alle comunicazioni orali ma anche ai web-poster che hanno dato la possibilità di inviare direttamente all'autore di riferimento i propri commenti attraverso una chat dedicata.

Prof. Pierluigi Viale

Dal Covid alle infezioni da germi multiresistenti, i temi caldi del congresso SIMIT2020

GUARDA IL VIDEO

Covid-19

La giornata iniziale del congresso, domenica 13 dicembre, è stata totalmente dedicata allo stato dell'arte su questa patologia.

Sono state analizzate oltre alla diffusione del virus a livello globale, aspetti relativi alle varie tipologie di trattamento che si stanno utilizzando o sono in via di sperimentazione come l'unico antivirale ad oggi approvato, il remdesivir, da solo e in associazione ad altri farmaci puntualizzando il corretto utilizzo soprattutto dal punto di vista del timing e dello stato clinico del paziente.

Sono stati mostrati anche i dati a favore e contro l'utilizzo del plasma iperimmune e l'importanza di considerare alcune variabili da cui dipende l'efficacia tra cui il quantitativo di anticorpi presenti nel plasma da convalescente somministrato al paziente e la fase di malattia.

È stato anche approfondito l'aspetto prevenzione della malattia, argomento cruciale in questo periodo e quindi le varie tipologie di vaccini che sono da poco arrivati in clinica e di quelli che sono in fase avanzata di sperimentazione clinica.

HIV

Gli aspetti su cui gli esperti hanno focalizzato l'attenzione sono stati le problematiche a cui possono andare incontro le persone che vivono con l'HIV quali aumento di peso ed obesità che dipendono molto dalla tipologia di vita del paziente ma anche dal regime antiretrovirale che utilizza.

Argomento cruciale sono state le problematiche collegate all'aging prematuro e all'invecchiamento, che comportano l'insorgenza di complicanze cardiometaboliche, oltre che diabete, depressione etc.

Altro grande capitolo approfondito è stata la recente strategia di avvio rapido della terapia nei pazienti con HIV che garantisce una maggiore probabilità di soppressione virale a un anno e una più rapida riduzione del rischio di trasmissione, uno strumento importante per il controllo dell'HIV.

Batteri multiresistenti

Il tema in prospettiva più preoccupante, è quello delle infezioni da germi multiresistenti, che in Italia provocano circa 11mila decessi all'anno.

È un aspetto prioritario della sanità pubblica che impone l'esigenza di un rafforzamento dei progetti di infection control e di antimicrobial stewardship, finalizzati a ridurre il numero di infezioni a livello nosocomiale e a migliorare le strategie di utilizzo dell'antibiotico terapia.

I superbatteri continuano a fare paura anche se oggi in clinica sono arrivate nuove opzioni terapeutiche. Queste ultime sono armi importanti anche in caso di pazienti con Covid19 ricoverati in Ospedale che purtroppo possono coinfettarsi o sovrainfettarsi con altri microrganismi, tendenzialmente batteri.

È stato anche ribadito come nelle polmoniti da gram negativi multiresistenti bisogna considerare diverse variabili tra cui una corretta posologia, il sito di localizzazione del patogeno, la funzione renale del paziente etc.

Epatiti virali

Un'altra emergenza è l'Epatite C: l'OMS ha dato l'ambizioso traguardo di eliminazione del virus dal nostro Paese entro il 2030, obiettivo possibile grazie ai nuovi farmaci DAA in grado di eradicare il virus in maniera definitiva, in poche settimane e senza effetti collaterali.

La pandemia ha rallentato screening e trattamenti, che dovranno riprendere nei prossimi mesi, in considerazione anche dell'attuazione del Decreto attuativo che ha previsto un importante finanziamento per individuare quelle circa 300mila persone ignare di essere affette dalla malattia.

Ampio spazio è stato dedicato anche alle epatiti virali, non solo l'HCV in popolazioni e contesti particolari come il mondo carcerario ma anche novità in ambito di epatite B e di marker di controllo della malattia, epatite delta con nuovi farmaci in arrivo ed avanzamenti in ambito di epatite E.

Infine, c'è stato un aggiornamento su uno dei maggiori problemi di sanità pubblica nel mondo, l'infezione da Clostridioides difficile. È stato evidenziato che la sottodiagnosi non va trascurata perché ha un forte impatto nella gestione e può essere anche causa della maggiore diffusione a livello ospedaliero. Le forme ricorrenti hanno un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti, sulla morbosità e mortalità. Non è chiara quale sia la via che porta alla recidiva anche se la disbiosi è l'elemento finale determinante che va maggiormente indagato.

In questo PDF multimediale abbiamo cercato di riassumere attraverso articoli, interviste ed immagini tante di queste novità considerando che il mondo dell'infettivologia è in continuo cambiamento e che ogni giorno i progressi nella ricerca ci portano novità.

Vi auguriamo buona lettura!

Emilia Vaccaro

COVID

Importanza della diagnosi precoce di Covid-19, pubblicato lo studio Resiliency sui sintomi Covid

Covid-19, qual è l'impatto sulle persone con HIV dal punto di vista clinico e assistenziale?

Covid-19, quali pazienti possono beneficiare dell'uso di remdesivir?

Plasmaterapia nel Covid-19, come funziona e cosa sappiamo

Gestione clinica del Covid-19, realtà clinica lombarda

Covid-19, i vaccini in uso e in fase avanzata di sviluppo clinico

Remdesivir nel trattamento del Covid-19, cosa dicono le linee guida?

Covid-19, l'associazione di baricitinib e remdesivir riduce il tempo di recupero in pazienti gravi. Studio sul NEJM

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Importanza della diagnosi precoce di Covid-19, pubblicato lo studio Resiliency sui sintomi Covid

La diagnosi precoce di COVID-19 è una delle sfide più impegnative con le quali si sta confrontando la comunità medico-scientifica. Recentemente, sulla prestigiosa rivista Clinical Infectious Diseases è stata pubblicata una significativa esperienza, il RESILIENCY Study, riguardante le caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti giunti in Pronto Soccorso per febbre e/o insufficienza respiratoria acuta nel sospetto di Covid-19.

Questa ricerca è nata dalla collaborazione della "Sapienza" di Roma con il Policlinico Casilino di Roma ed è stata diretta e coordinata dal Dott. Alessandro Russo, dalla Prof.ssa Gabriella d'Ettorre e dal Prof. Claudio Mastroianni, Vice Presidente SIMIT. "Questo studio ha evidenziato alcuni fattori peculiari associati alla diagnosi di Covid-19: la tosse secca, la febbre da oltre 72 h, la linfocitopenia e la grave insufficienza respiratoria (come dimostrato all'emogasanalisi dal rapporto PaO2/FiO2 <250) – ha spiegato il Prof. **Claudio Mastroianni**, Vice Presidente SIMIT – Questi fattori hanno differenziato in maniera significativa i pazienti con diagnosi confermata di Covid-19 al tampone nasofaringeo da quelli che sono stati ricoverati per altre eziologie.

Tra le cause di eziologia non Covid-19 le più frequenti sono risultate l'embolia polmonare, la polmonite batterica e lo scompenso cardiaco acuto. Questa ricerca rappresenta un importante avanzamento nella conoscenza delle caratteristiche dell'infezione da SARS-CoV-2 nei primi giorni di malattia e al momento del ricovero in Ospedale. Il lavoro appena pubblicato ha riportato i dati della prima fase dello studio, relativa alla "prima" ondata epidemica. Il RESILIENCY study è tuttora in corso e analizzerà anche le caratteristiche dei pazienti con sospetto Covid-19 durante la "seconda" ondata".

Il Covid-19 non sarà un ricordo che passerà rapidamente. Il 2021 richiederà ancora un impegno significativo nella lotta a questa malattia. La campagna vaccinale varata in queste ore dai decisori politici, la più ampia della storia, ridurrà i rischi, ma non porterà rapidamente alla conclusione della pandemia.

"Questi mesi ci hanno fornito un importante insegnamento su come migliorare la Sanità pubblica italiana e sulla nuova era dell'infettivologia che ci troviamo ad affrontare – ha sottolineato il Prof. **Massimo Andreoni**, Direttore Scientifico SIMIT – La globalizzazione infatti ha dimostrato che ogni malattia infettiva può espandersi rapidamente fino a raggiungere ogni angolo del Pianeta: servono dunque azioni più mirate e un piano pandemico che ci permetta un'immediata reattività. Inoltre, è opportuno costruire una nuova progettualità che riguardi soprattutto le vaccinazioni, che sono l'arma principale di prevenzione. Proprio su questo la SIMIT è molto impegnata e guarda oltre il vaccino anticovid: stiamo infatti elaborando un documento sulle vaccinazioni nell'adulto e soprattutto nei soggetti fragili".

Covid-19, qual è l'impatto sulle persone con HIV dal punto di vista clinico e assistenziale?

L'HIV è un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia COVID-19 in forma severa? Qual è l'impatto della pandemia e soprattutto del lock down sulla gestione di questa infezione e cosa ci dicono le raccomandazioni internazionali in questo ambito? A queste domande ha cercato di rispondere il Prof. **Andrea Antinori** dell'Istituto Spallanzani di Roma.

L'HIV è un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia COVID-19 in forma severa?

I risultati degli studi condotti per valutare questo aspetto sono contrastanti.

Come ha spiegato il professore, alcuni studi dimostrano come l'Hiv non sia un fattore di rischio rilevante di aggravamento dei sintomi del COVID-19. Queste ricerche hanno dimostrato che la mortalità per la malattia causata dal nuovo coronavirus rimane sostanzialmente invariata tra i pazienti HIV positivi e quelli negativi.

Lo studio numericamente più importante che ha valutato questo aspetto proviene dagli Stati Uniti ed è stato condotto su una coorte di 7.576 veterani (Veterans Aging Cohort Study, VACS). La ricerca è stata pubblicata da Park su AIDS 2020. Questo studio afferma che le persone con HIV hanno una probabilità maggiore di essere testate per COVID-19, ma non esiste alcuna differenza nel rischio di ospedalizzazione, ingresso in terapia intensiva, intubazione e morte tra i pazienti positivi o negativi all'HIV.

Un altro dato interessante proviene da un ampio database americano che ha incluso più di 50mila pazienti con COVID-19, di cui circa 49mila HIV negativi e 400 HIV positivi. La ricerca è stata pubblicata da Hadi e colleghi su AIDS 2020. In questo database, i pazienti sieropositivi (HIV) erano più frequentemente di etnia afro-americana, obesi, ipertesi, con diabete e insufficienza renale e altre patologie concomitanti. Lo studio ha dimostrato che la gravità del COVID-19 nei pazienti sieropositivi non era dovuta alla presenza dell'HIV, ma alle comorbilità di questi soggetti.

Successivamente a questi tre studi, è stato pubblicato da Boulle e colleghi su Clinacal Infectious Disease, una ricerca condotta in Sud-Africa, che mostrava un rischio di morte per COVID-19 maggiore di circa 2,7 volte nella popolazione HIV positiva, rispetto ai soggetti negativi, dopo aggiustamento per fattori confondenti come età, presenza di altre patologie concomitanti di tipo infettivo e non.

Un altro dato interessante proviene da un database dello stato di New York. Si tratta di uno studio di popolazione importante dal punto di vista numerico, che ha incluso tutte le diagnosi di COVID-19 effettuate tra marzo e giugno 2020. Come il precedente, anche questo studio mostra un rischio aumentato di morte tra i pazienti HIV positivi rispetto ai soggetti negativi.

Uno studio inglese di popolazione, condotto da Geretti e colleghi e pubblicato su Clinical Infectious Disease 2020, riporta risultati quasi sovrapponibili a quelli dello studio sud-africa-

no. In questa ricerca, il rischio di mortalità per COVID-19 era superiore di 2,8 volte nei pazienti HIV positivi rispetto ai soggetti negativi.

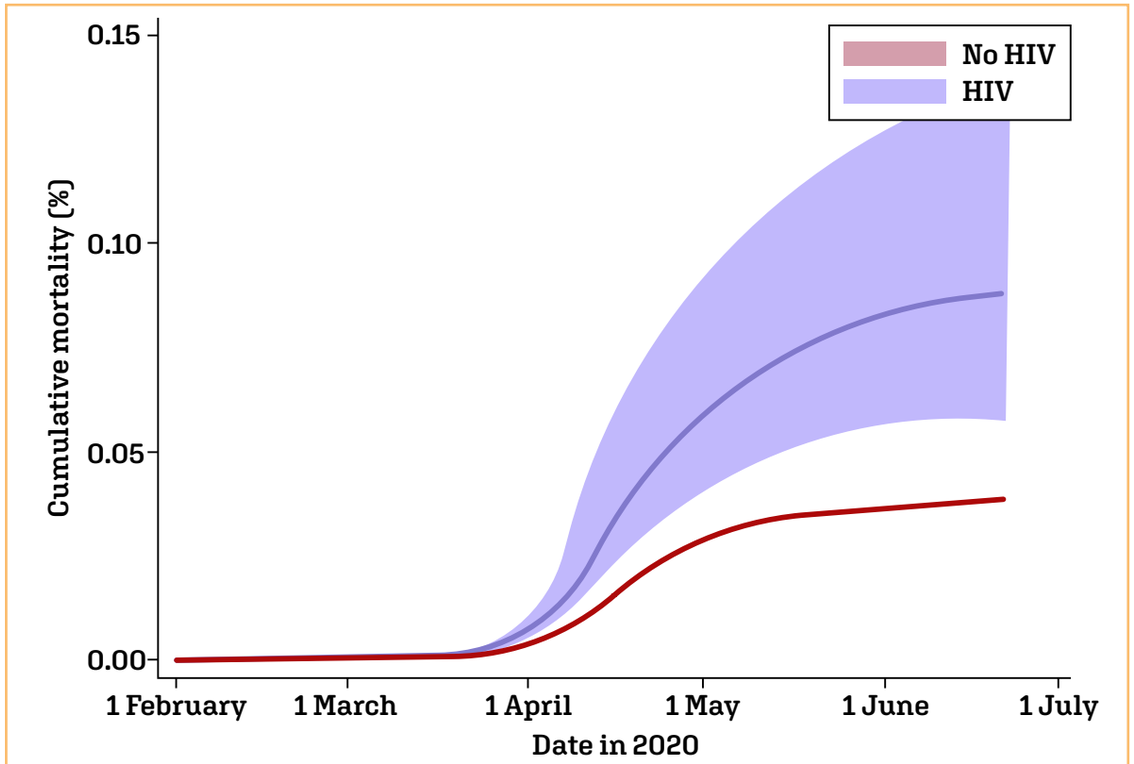
Su Lancet HIV 2020 è stato successivamente pubblicato uno studio di popolazione condotto su dati di mortalità generale utilizzando la piattaforma OpenSAFELY. In questo studio è stato analizzando un campione di 17,3 milioni di soggetti adulti, di cui 27.500 circa con HIV. Sono stati osservati quasi 15mila morti per COVID-19 e le persone con HIV presentavano un rischio aumentato di quasi 3 volte di morte per COVID-19 rispetto ai pazienti HIV negativi, anche dopo aggiustamento per i principali fattori confondenti.

"La questione è ancora aperta, ha spiegato Antinori. Un editoriale firmato da Laura Waters dello studio condotto con la piattaforma openSAFELY, raccomanda prudenza, ma invita a non affrettare troppo le conclusioni su una inversione dei dati precedenti che ci dicevano che l'HIV non era un fattore di rischio di aggravamento del COVID-19. La posizione americana rimane su quest'ultima posizione", ha aggiunto l'esperto.

Qual è stato l'impatto della pandemia sulla gestione dell'HIV?

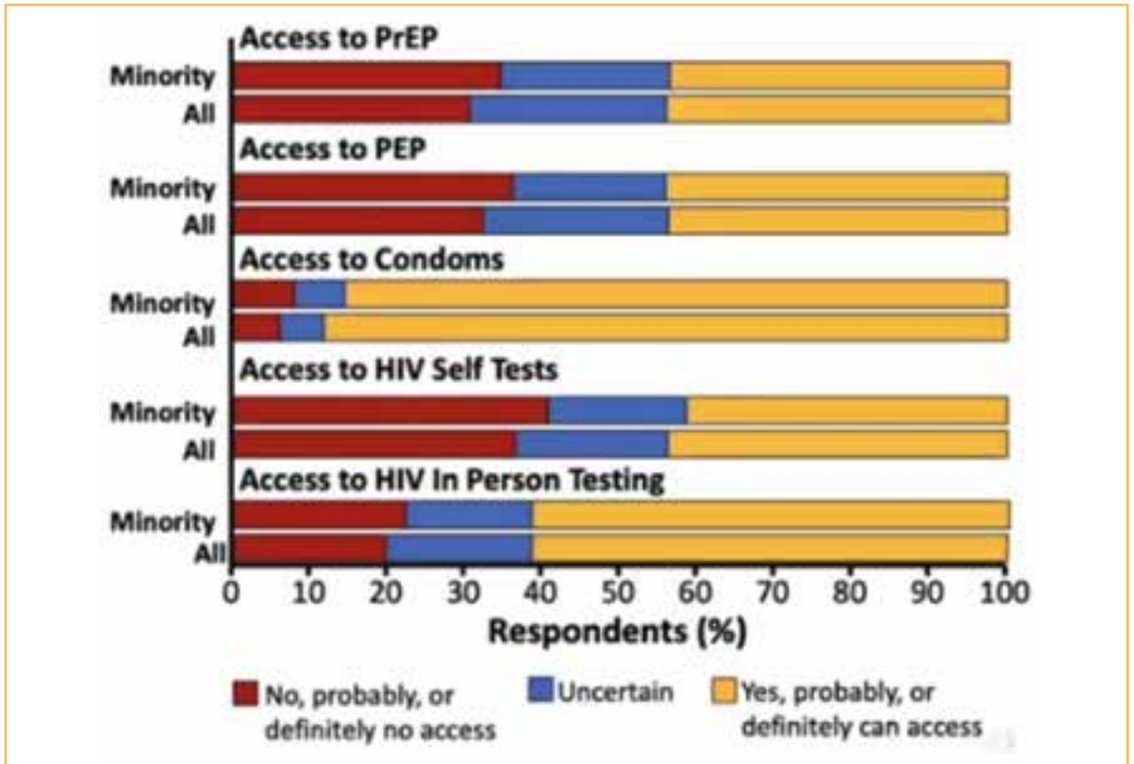
I report dell'organizzazione mondiale della Sanità sulla gestione dell'HIV in oltre 100 Paesi ci dicono che l'85% dei programmi di accesso alle cure rischiano di essere in buona parte compromessi a causa della pandemia COVID-19.

Come ha spiegato Antinori, la produzione di farmaci generici dall'India, Paese che sostiene in larga parte il consumo di antiretrovirali in molte aree del mondo, in questo momento è a rischio a causa di problemi economici.



Bahskaran K, et al. Lancet, 2020

Figura 1. L'infezione da HIV è stata associata a un marcato aumento della mortalità per COVID-19 nel Regno Unito.



Lamontagne. AIDS 2020. Abstr LBPEE53

Figura 2. Accesso ai servizi di prevenzione dell'infezione da HIV.

Il modello predittivo dell'Oms mostra che entro il 2021 potremmo avere più di 500 mila morti in più per complicanze legate all'AIDS a causa dell'influsso negativo della pandemia sui livelli assistenziali di questi pazienti.

Inoltre, l'Organizzazione Mondiale della Sanità afferma che ci potrebbe essere un'inversione di tendenza per il raggiungimento degli obiettivi 90 90 90 a cui oggi siamo vicini e questo a causa delle morti legate a complicanze dell'AIDS causate dall'impatto del COVID sulla gestione di questi pazienti.

Una survay dell'OMS condotta su oltre 20mila persone in 138 Paesi mostra che non solo i servizi di cura, ma anche quelli di prevenzione sono fortemente messi a rischio a causa delle misure restrittive per far fronte alla pandemia.

Secondo uno studio condotto su dati di un database di Boston, l'accesso al test per l'HIV si è ridotto dell'85,1% e il numero di pazienti con una prescrizione attiva di PrEP è diminuito del 18,3% da gennaio ad aprile 2020.

Le misure restrittive hanno avuto un impatto sul controllo della viremia nei pazienti in trattamento per l'HIV?

Uno studio del Ward Hospital di San Francisco, pubblicato su AIDS 2020, ha mostrato un aumento del 32% della probabilità di avere una mancata soppressione virologica in soggetti virologicamente stabili e che questo fenomeno interessi prevalentemente popolazioni socialmente sfavorite come gli homeless e la comunità afroamericana.

"Esiste un altro problema rilevante, spiega Antinori. Ci stiamo chiedendo quanto le persone con COVID-19 possano liberare più facilmente una replicazione virale o replicazioni virali a basse copie. Uno studio pubblicato su Clinical Infectious Disease dimostra che l'RNA virale complessivo delle persone testate durante il COVID-19 fosse più elevato rispetto ai livelli osservati negli stessi soggetti prima della malattia".

"In Italia non abbiamo dati relativi all'impatto del lock down sulle cure per l'HIV, spiega l'esperto. Ma credo che si debba essere ottimisti per la capacità di tenuta del nostro sistema sanitario, che ha garantito nella maggior parte dei centri la continuità dell'assistenza e della terapia, anche utilizzando sapientemente lo strumento della telemedicina".

"Attraverso lo studio della coorte ICONA stiamo cercando di capire cosa effettivamente può essere successo nel nostro Paese, soprattutto nel periodo marzo-aprile. Quello che ci dicono i dati è che non ci sono al momento segnali di un rischio aumentato di rebound virologico nella fase successiva al lock down. Se venisse confermato, questo dato sarebbe la dimostrazione che i livelli assistenziali non sono venuti meno e l'erogazione dei farmaci e i controlli clinici e di laboratorio ci hanno comunque consentito di gestire, pur allungando il follow up e con il distanziamento, questi pazienti", ha aggiunto Antinori.

HIV e COVID-19 nelle linee guida

Le linee guida dell'NIH affermano che i pazienti con HIV e COVID non hanno una prognosi peggiore rispetto ai soggetti HIV negativi, ma sono le comorbilità che fanno la differenza. Alcune raccomandazioni riguardano soprattutto la garanzia della continuità di cura e il fatto di cambiare terapia il meno possibile per evitare rischi e problemi relativamente ai controlli di laboratorio e clinici. Infine, si sottolinea l'importanza di una valutazione molto attenta dei rischi e benefici della visita di persona in questa fase critica.

Le linee guida DHHD ribadiscono l'importanza dell'assicurare la fornitura di farmaci, di non cambiare la terapia antiretrovi-

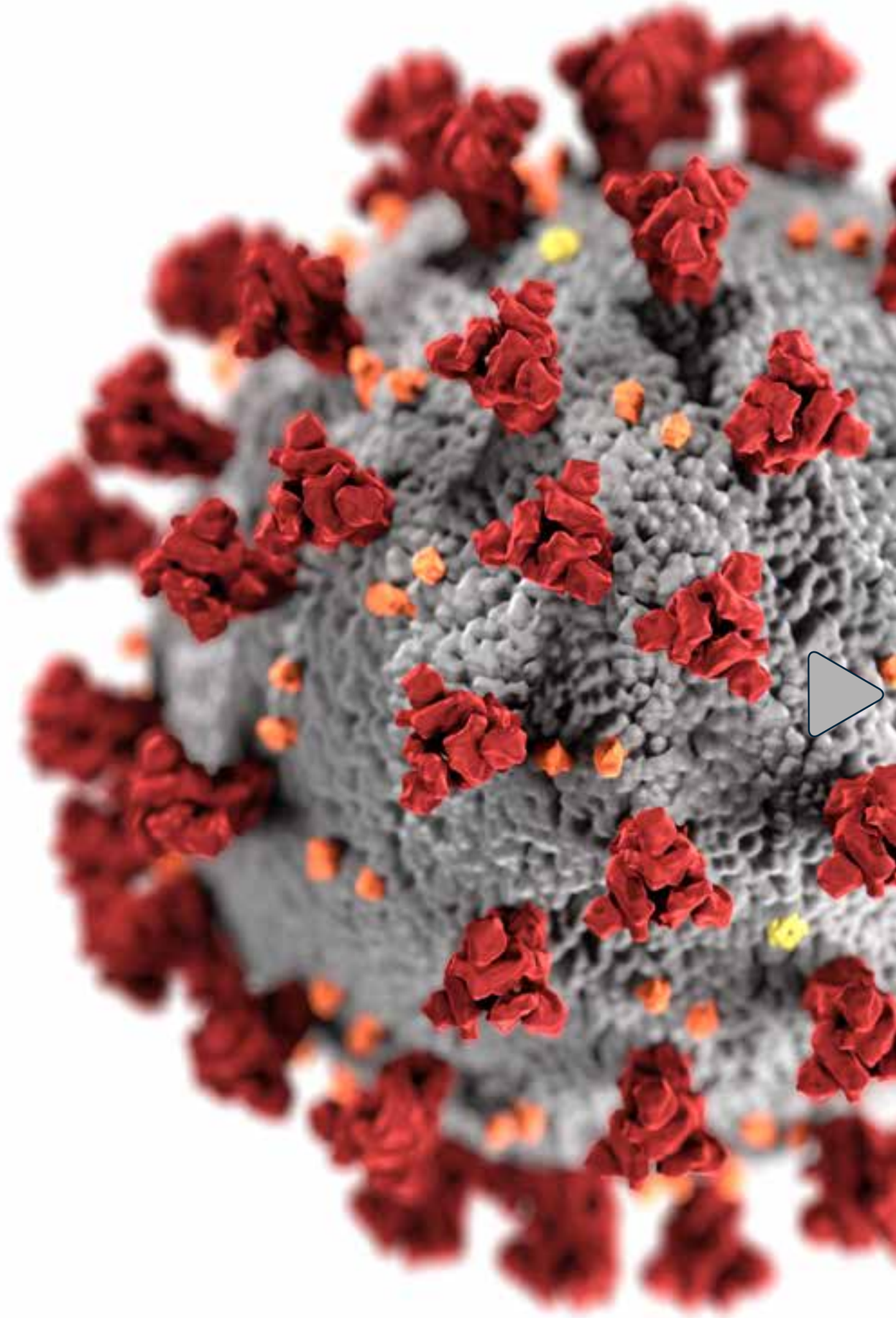
rale per prevenire o trattare il COVID-19, bilanciare bene rischi e benefici della visita in persona, utilizzare il telefono o visite virtuali per i casi non urgenti e posporre quando possibile le visite di laboratorio.

Le linee guida BHIVA (British HIV Association) raccomandano l'utilizzo di regimi ad alta barriera per prevenire l'insorgenza di resistenze, di fare a meno del test di resistenza nel paziente naive per accelerare i tempi del trattamento, di utilizzare regimi ben tollerati con elevata efficacia e basso rischio di tossicità e farmaci con tasso di interazioni farmacologiche ridotto, privilegiando i regimi in singola compressa per evitare le interazioni con il cibo.

Secondo queste raccomandazioni, bictegravir/F/TAF dovrebbe essere utilizzato come unico regime in prima linea, salvo controindicazioni, per le sue caratteristiche che si allineano con le esigenze dovute alla pandemia.

Anche secondo queste linee guida lo switch dovrebbe essere effettuato solo se necessario, i controlli di monitoraggio possono essere allungati per ridurre l'accesso agli ospedali e tutti gli altri tipi di monitoraggio possono essere posticipati.

Per quanto riguarda la vaccinazione contro il COVID-19, l'ultimo position statement della BHIVA e del Terrence Higgings Trust include i pazienti con HIV tra i soggetti ad alta priorità, soprattutto dovrebbero essere vaccinate le persone con CD4 molto ridotti, perché presentano un rischio elevato di comorbidità e sono estremamente vulnerabili.



Covid-19, quali pazienti possono beneficiare dell'uso di remdesivir?

L'antivirale remdesivir è l'unico approvato per il Covid-19. Risulta efficace nell'accelerare la guarigione e ridurre la probabilità di complicanze severe a livello polmonare se somministrato nei pazienti adatti e in specifici stadi della malattia.

«La classificazione degli stadi del Covid-19 ci ha permesso nel tempo di capire che la patologia ha tre stadi, per cui è importante capire in quale stadio è meglio usare i vari farmaci che abbiamo a disposizione. Una prima parte della malattia è guidata dal virus e una seconda parte è guidata dalla tempesta di citochine» ha detto aprendo la sua relazione al congresso il prof **Raffaele Bruno**, Ordinario di Malattie Infettive, Università degli Studi di Pavia introducendo la sua relazione al congresso (**Fig. 1**).

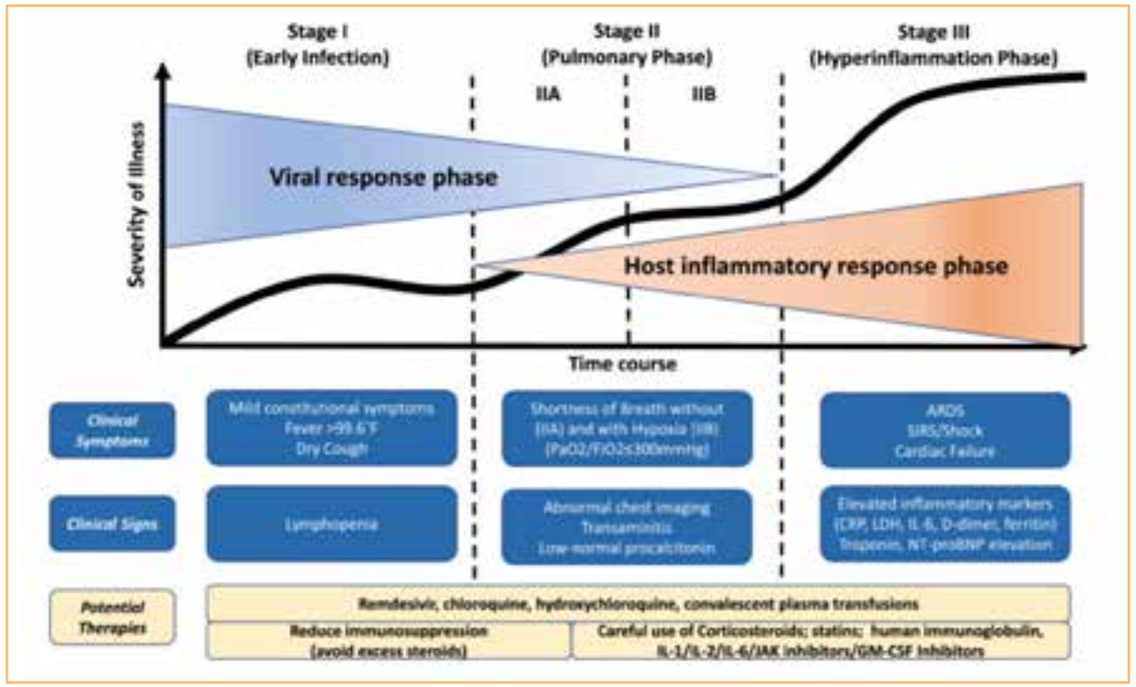


Figura 1. Classificazione degli stadi della malattia da Covid-19 e dei potenziali target terapeutici (Siddiqi 2020).

Remdesivir ha ricevuto l'approvazione negli adulti e negli adolescenti e in coloro che hanno necessità di una supplementazione di ossigeno. Al momento è l'unico antivirale autorizzato per l'uso nel Covid-19. Agisce come terminatore di catena, inibendo la replicazione virale attraverso l'interruzione precoce della trascrizione. Dal punto di vista della farmacocinetica, il farmaco viene rapidamente metabolizzato e dopo 24 ore si rilevano concentrazioni elevate dei suoi metaboliti in diversi tessuti e apparati (fegato, cuore, intestino e testicoli, tutti con espressione dell'enzima Ace2).

Efficacia e tollerabilità di remdesivir

Lo studio di fase III ACTT-1, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico e controllato con placebo su 1163 pazienti aveva come endpoint il tempo di guarigione. Sui dati complessivi remdesivir ha raggiunto la significatività statistica, mentre sulla progressione verso la severità della malattia ha mostrato un trend a suo favore, anche se non significativo.

Nella progressione verso la ventilazione meccanica e il decesso, remdesivir ha mostrato un effetto importante nei pazienti che non hanno supporto di ossigeno (2.6 % vs 6,4% del placebo) ma ha offerto i risultati migliori (8,2% vs 20,2%) in caso di supporto con un basso flusso di ossigeno.

Remdesivir è associato a un tempo più breve di guarigione e la categoria di pazienti più idonea per il suo utilizzo è quella con punteggio pari a 5 sulla scala dell'Oms (**Tab. 1**), nei quali ha comportato un 70% di riduzione della mortalità tra quanti ave-

vano necessità di un basso supporto di ossigeno. Se si considera il pool di tutti i pazienti suddiviso nei vari sottogruppi, si osserva che negli appartenenti al primo quartile, ossia quelli con meno di sei giorni dall'esordio dei sintomi, remdesivir ha una performance ottimale, a conferma di una sua utilità nelle fasi iniziali della malattia.

Patient State	Descriptor	Score
Uninfected	No clinical or virological evidence of infection	0
Ambulatory	No limitation of activities	1
	Limitation of activities	2
Hospitalized Mild disease	Hospitalized, no oxygen therapy	3
	Oxygen by mask or nasal prongs	4
Hospitalized Severe Disease	Non-invasive ventilation or high-flow oxygen	5
	Intubation and mechanical ventilation	6
	Ventilation + additional organ support – pressors, RRT, ECMO	7
Dead	Death	8

Tabella 1. Scala ordinaria dell'Oms relativa al miglioramento clinico.

Lo studio di Goldman su 402 pazienti randomizzati in rapporto 1:1, il cui endpoint primario era lo stato clinico a 14 giorni in base alla scala ordinaria dell'Oms, ha sancito la bontà del trattamento di 5 giorni di durata rispetto a 10 giorni. I risultati mostrano che il miglioramento clinico così come il tempo alla guarigione e il tasso di mortalità è sempre a favore del trattamento di cinque giorni.

In un trial real life randomizzato che ha confrontato la terapia con remdesivir con il trattamento standard, l'antivirale ha mostrato una significatività statistica nel tempo di guarigione e nella mortalità a 14 giorni (p<0,001 per entrambi).

«È quindi importante valutare la giusta finestra di opportunità per usare questo antivirale e, se consideriamo i tre studi nel loro complesso, risulta che il time point fondamentale è tra l'ottavo e il nono giorno dall'inizio dei sintomi» ha sottolineato Bruno (**Fig. 2**).

Riguardo alla tollerabilità, gli eventi avversi sono stati comunque modesti, senza una grande differenza con il placebo.

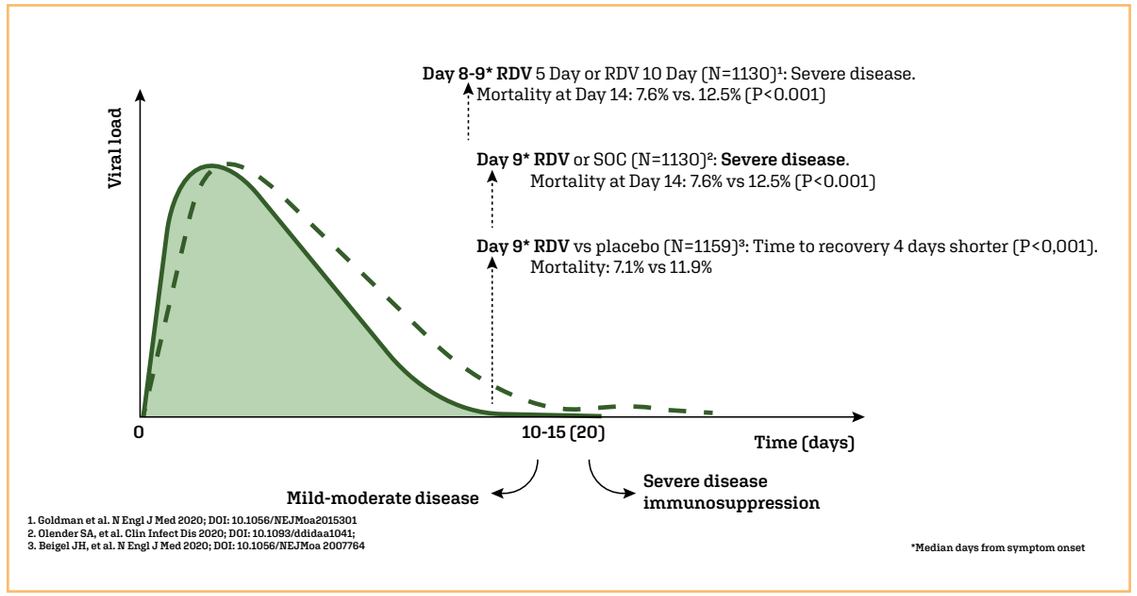


Figura 2. Finestra di opportunità per gli antivirali.

Un'attenzione particolare va posta ai parametri epatici, vista la presenza di alcuni pazienti con transaminasi elevate, ma livelli enzimatici più elevati o ridotti del normale non modificano l'efficacia e la sicurezza del farmaco nei pazienti con malattia grave da Covid.

Alcuni trial a sfavore della sua utilità

Ci sono però anche studi che negano l'efficacia dell'antivirale, il più importante dei quali è stato "Solidarity", un trial in aperto che ha coinvolto 405 centri in 30 paesi. Remdesivir è stato confrontato con lo standard of care e l'endpoint primario era la mortalità intraospedaliera. Lo studio non ha rilevato differenze tra il farmaco e i controlli, ma va sottolineata l'assenza delle tempistiche dall'insorgenza dei sintomi alla randomizzazione, fatto che va a discapito del beneficio degli antivirali (**Tab. 2**).

Un altro studio, pubblicato su JAMA, non ha rilevato differenze a 28 giorni per tutte le cause di mortalità, ma se si osserva la totalità dei pazienti, al giorno 11 quelli che avevano ricevuto remdesivir per 5 giorni avevano un'alta probabilità di migliorare il loro stato clinico rispetto alla standard of care (odds ratio 1,65, p=0,02).

Trial Characteristic	ACTT-1	Solidarity, remdesivir arm
Intervention	**Remdesivir** vs. **Placebo** for up to 10 days	**Remdesivir** vs. **Standard** Care for up to 10 days
Sponsor	NIAID/DMID (USA)	WHO
Sites, Countries	73 sites, 10 countries	405 sites, 30 countries
Randomized	Yes (1:1)	Yes (1:1:n, n=available drugs)
Blinding	Double blind	Open label
Placebo controlled	Yes	No
Stratification	By site, disease severity	No
Primary endpoint	Time to Recovery (based on **WHO** ordinal scale)	In-hospital mortality
Sample size, primary analysis	The study was designed to achieve 85% power for detecting a recovery rate ratio of 1.35 with a two-sided type-I error rate of 5%. Enrollment to ensure at least 400 recoveries and to address subgroup analysis.	Bigger is better, can't estimate a sample size... Pairwise comparisons of intervention and its controls, intent-to-treat analysis of death rate ratios stratified by ventilated vs non ventilated patients x 3 age groups.

Tabella 2. Tabella comparativa tra gli studi ACTT-1 e Solidarity.

«Concludendo possiamo affermare che l'uso ottimale di remdesivir è sicuramente prima che il paziente diventi critico, il farmaco performa meglio in pazienti che sono nella scala ordinaria 5 dell'Oms migliorando l'outcome clinico, aumentando il tempo di guarigione e riducendo la necessità di intubazione» ha concluso Bruno. «Non sembra avere effetti sui pazienti ventilati meccanicamente ma può ridurre la mortalità in quanti vengono trattati in una fase precoce. Se guardiamo tutti gli studi, remdesivir è associato a un 62% di riduzione del rischio di decesso rispetto quando viene comparato allo standard of care senza antivirale».

Bibliografia

R Bruno COVID-19: A new story unfolds. 13-16 dicembre SIMIT2020.

HK Siddiqi, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 May; 39(5): 405–407. Leggi

JH Beigel et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. Leggi

JD Goldman et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1827-1837. Leggi

WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020 Dec 2;NEJMoa2023184. Leggi

CD Spinner et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057. Leggi

Plasmaterapia nel Covid-19, come funziona e cosa sappiamo

Chi ha avuto la sfortuna di ammalarsi di Covid19 e la fortuna di guarire, lo ha fatto sicuramente producendo una rilevante quota di anticorpi neutralizzanti il virus. Su queste basi si fonda la terapia con plasma da convalescente. Quali sono i dati che oggi conosciamo sull'efficacia di questa terapia? Ne ha parlato il prof. Francesco Menichetti, docente di Malattie Infettive all'Università di Pisa-direttore Clinica Malattie Infettive Ospedale Cisanello Pisa, durante il congresso.

Cos'è la plasmaterapia e come funziona contro il Covid-19?

Tra i 30 e i 100 giorni dopo la malattia Covid-19, tramite plasmaferesi, si preleva la parte liquida del sangue del convalescente e si ottiene un plasma che in teoria è ricco di anticorpi neutralizzanti e che può avere anche un effetto immunologico a più ampio spettro.

L'anticorpo monoclonale è in grado di bloccare l'epitopo anticorpale che si trova sul receptor binding domain della proteina spike del Sars Cov2 impedendone il legame con il recettore ACE 2. È un meccanismo che blocca l'entrata del virus nella cellula.

"Da ciò si può intuire che l'efficacia degli anticorpi neutralizzanti è orientata prevalentemente nella fase precoce dell'infezione" evidenzia Menichetti.

Il convalescente da un Covid grave che ha richiesto l'ospedalizzazione è in grado di sviluppare una risposta immunologica significativa e gli anticorpi neutralizzanti, o meglio il plasma convalescente, può anche limitare la diffusione sistemica tissutale del Sars Cov2 e può anche avere un effetto immuno modulante.

"Questa è chiaramente un ipotesi che può includere la neutralizzazione di autoanticorpi come l'anti cardiolipina IgA, l'anti beta 2 glicoproteina e quindi ridurre la probabilità di eventi trombotici essendo il Covid 19 una malattia troncofilica" precisa Menichetti

Tutti i soggetti che si infettano con il SarsCov2 sono in grado di produrre anticorpi, che non vengono prodotti con la classica sequenza temporale di IgM e IgG ma la loro produzione la è sostanzialmente contemporanea.

Uno studio su più di 35mila pazienti di Joyner M. et al mostra una mortalità al 7 giorni dell'8.7% in pazienti trasfusi entro 3 giorni dalla diagnosi di Covid ma dell' 11.9% in pazienti trasfusi 4 o più giorni dopo la diagnosi ($p<0.001$). Risultati analoghi sono stati osservati considerando la mortalità a 30 giorni (21.6% vs 26.7%, $p<0.0001$).

La mortalità a sette giorni per i pazienti che avevano ricevuto alte immunoglobuline plasmatiche con alto titolo anticorpale era dell'8.9%, che sale all'11.6% per plasma con titolo anticorpale medio e al 13.7% con plasma con basso titolo anticorpale ($p=0.048$).

“Tanto più è elevato il titolo anticorpale del plasma trasfuso, tanto migliore è l’outcome dei pazienti” sottolinea Menichetti.

Studi randomizzati e controllati sulla plasmaterapia

Il primo è uno studio cinese del 3 giugno pubblicato su Jama. “È uno studio che viene da Wuhan, settato per 200 pazienti che è stato interrotto purtroppo dopo i primi 100 per mancanza di persone infette da Covid perché la Cina era stata in grado di stroncare l’epidemia. La loro osservazione è che nonostante una negativizzazione virologica a 72 ore ben maggiore nei trasfusi, non c’è alcuna differenza nella mortalità a 28 giorni, 15% e 7% contro 24%; c’è una forbice ma non è statisticamente significativa. Gran parte di questa mancanza di evidenza è riferita alla scarsa dimensione del campione” spiega Menichetti.

Uno studio indiano di Agarwal A. et al pubblicato sul British Medical Journal, multicentrico, randomizzato con placebo in cui sono stati considerati pazienti ospedalizzati ma con malattia moderata, con un PaO2/FiO2 tra 200 e 300 ha adottato criteri molto simili allo studio Tsunami, con endpoint composito di progressione a una malattia grave (PaO2/FiO2<100) o mortalità per ogni causa 28 giorni.

Anche le dimensioni sono simili allo Tsunami, 464 pazienti arruolati divisi nei due gruppi. Anche questo studio non denota nessuna differenza, 19% contro 18% nell’endpoint composito, nella mortalità. Gli autori concludono che la plasmaterapia da convalescente non è associata a una riduzione di mortalità o a una progressione del Covid.

"Il lavoro del gruppo indiano trasfonde con sacche con un titolo di anticorpi neutralizzanti di 1:40 a pazienti che avevano un titolo di anticorpi di 1:60. Dunque, il plasma non era sufficientemente qualificato; l'unica conclusione possibile dallo studio indiano è che il plasma da convalescente a basso titolo o a titolo uguale a quello del recipiente non apporta miglioramenti" aggiunge Menichetti.

"Il lavoro è anche accompagnato da un editoriale che conclude dicendo che il plasma è di natura esso stesso pro trombotico e quindi proporre l'uso di un emoderivato pro trombotico come il plasma in un setting di un disordine trombofilico pare poco razionale. In realtà che il plasma abbiano effetto pro trombotico è tutto da vedere anzi molti autori speculano che il replacement di antitrombina terza che si ottiene tramite le unità di plasma convalescente possa favorire l'efficacia della terapia eparinica" dichiara Menichetti.

Un altro importante studio sul plasma da convalescente è uno studio argentino fatto all'ospedale italiano di Buenos Aires, pubblicato sul NEJM. Anche qui non sono state evidenziate differenze tra pazienti con Covid trattati con plasma da convalescente rispetto a chi non ha ricevuto il plasma.

È stata osservata una mortalità pari all'11% in entrambi i gruppi.

"Anche questo studio non suggerisce un vantaggio del plasma convalescente, siamo costretti però a far notare che l'attività neutralizzante per il plasma da loro dato è stata titolata con un metodo che sovrastima i titoli di anticorpi neutralizzanti. In tal modo si hanno a disposizione solo il 56% dei titoli di neutralizzante delle 125 dosi di plasma infuso. Io penso che questo sia un difetto importante" precisa Menichetti.

Lo studio TSUNAMI

TSUNAMI nasce a Pisa, ideato da Menichetti, Falcone, Tiseo e Mazzoni. Viene approvato dal CEAVNO il 6 aprile del 2020, rientrano prima alcune regioni del centro Italia e poi per richiesta dell'ISS e di AIFA a metà maggio diventa uno studio nazionale che ha come sponsor AIFA e ISS.

È uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto che compara la plasmaterapia più la terapia standard alla sola terapia standard. Sono stati arruolati pazienti con PaO2/FiO2 tra 350 e 200, con titolo anticorpale pari o superiore a 160. Ai pazienti vengono somministrate due sacche da 200 ml a distanza di 24 ore. Sono stati esclusi pazienti che fanno uso di inibitori dell'IL1, del recettore di IL6, JAK e TNF.

L'endpoint composito è PaO2/FiO2<150 o mortalità a 30 giorni. È stata fatta una stima dell'endpoint composito per il 30% di eventi in chi riceve la sola terapia standard rispetto al 18% in chi è trattato col plasma quindi un delta di 0.12 che vuol dire una riduzione del 40% con un arruolamento di 474 pazienti.

Alla data del 13 dicembre 2020 l'arruolamento comprendeva 50/86 centri con 27 centri con almeno un paziente incluso nel trial e 492 pazienti registrati in piattaforma.

Lo TSUNAMI è una occasione per la ricerca italiana con un network nazionale ampio e multidisciplinare (clinici, trasfusionisti, virologi, donatori) e con una cabina di regia data da AIFA e ISS. TSUNAMI è importante nel quadro complessivo degli studi visto che prevede un alto titolo anticorpale che potrà fare la differenza o comunque dire la parola definitiva.

Uno studio pubblicato su NEJM pochi giorni fa, quindi dopo il congresso SIMIT2020, apre ottime prospettive all'uso del plasma iperimmune evidenziando che tra i pazienti ospedalizzati

con Covid-19 che non ricevevano ventilazione meccanica, la trasfusione di plasma con livelli di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 più elevati era associata a un rischio di morte inferiore rispetto alla trasfusione di plasma con un basso titolo anticorpale.

Si aspettano a breve i risultati dello studio TSUNAMI che ci auguriamo potranno confermare l'efficacia della plasmaterapia con titolo anticorpale elevato.

Bibliografia

JM Joyner et al., Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. medRxiv 2020 Aug 12;2020.08.12.20169359. doi: 10.1101/2020.08.12.20169359. Leggi

A Agarwal et al., Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial) BMJ 2020 Oct 22;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939. Leggi

VA Simonovich et al., A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med. 2020 Nov 24 : NEJMoa2031304. Published online 2020 Nov 24. doi: 10.1056/NEJMoa2031304 Leggi

MJ Joyner et al., Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid Leggi

Gestione clinica del Covid-19, realtà clinica lombarda

I trial clinici più aggiornati hanno confermato l'utilità dell'impiego dell'antivirale remdesivir per la gestione di alcuni pazienti con malattia da Covid-19. Insieme al trattamento precoce, che ha consentito di ridurre gli accessi alla terapia intensiva, anche il corretto impiego di remdesivir ha contribuito al miglioramento della mortalità nella regione Lombardia.

«Per gestire la malattia da Covid la scienza non sempre ci ha aiutato, anzi direi che soprattutto durante la prima fase dell'epidemia la reale utilità dei dati provenienti dalle pubblicazioni si è dimostrata spesso fallace» ha affermato nella sua presentazione il prof **Andrea Gori**, Direttore dell'UOC di Malattie Infettive, AO San Gerardo, Monza; Università degli Studi di Milano-Bicocca.

L'esempio più eclatante riguarda la combinazione lopinavir/ritonavir che, dopo essere stata utilizzata in Spagna nel 74% dei pazienti della prima fase, ha dimostrato un'efficacia nulla a fronte di effetti collaterali importanti, come una forte nausea.

Secondo caso eclatante è quello dell'idrossiclorochina, i cui dati preliminari di uno studio pubblicato su Lancet Infectious Disease sembravano essere decisamente favorevoli, per poi essere ritrattati su Lancet dopo soli 15 giorni, seguito da un alert in cui si raccomandava attenzione per la poca attendibilità dei dati provenienti da quella coorte. «Ma nel frattempo abbiamo trattato in questo modo molti pazienti» ha ammesso Gori.

prof. Andrea Gori

Emergenza Covid, ruolo dell'antivirale remdesivir e cosa ci dicono gli studi clinici

GUARDA IL VIDEO

Remdesivir efficace con bassi flussi di ossigeno

La prima segnalazione seria relativa a remdesivir riguarda l'uso compassionevole su 53 pazienti ospedalizzati con malattia severa, dal quale è emerso un beneficio prevalentemente nelle popolazioni meno compromesse: 56% nei pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica rispetto al 100% in quanti ricevevano ossigeno a basso flusso.

Il lavoro di Goldman ha dimostrato l'efficacia a 5 e a 10 giorni, ma va sottolineato il diverso comportamento del farmaco se somministrato tardivamente ai pazienti sottoposti a ventilazione meccanica rispetto a quelli che ricevevano bassi flussi di ossigeno, la cui quota di pazienti dimessi è decisamente rilevante.

Il report finale su remdesivir (trial HCTT-1) ha analizzato la casistica complessiva e mostrato i benefici rispetto al placebo, chiarendo che l'utilizzo più idoneo riguarda i pazienti che ricevono bassi flussi di ossigeno rispetto a quelli sottoposti a ossigenoterapia ma non ancora in ventilazione meccanica.

Nessuna efficacia nel trial Solidarity

La considerazione di remdesivir come terapia cambia con la pubblicazione dello studio Solidarity, nel quale il farmaco risulta invece non avere nessuna efficacia. I trial ACTT-1 e Solidarity sono molto diversi (doppio cieco/in aperto, controllo con placebo/standard of care) che ottengono risultati altrettanto differenti, anche perché disegnati con endpoint diversi (tempo alla guarigione/mortalità intraospedaliera). ACTT-1 ha una stratificazione dei pazienti in base alla gravità della malattia che manca nel secondo studio.

Analizzando gli studi più a fondo in modo da ricavare informazioni realmente utili sul potenziale impiego di remdesivir, in Solidarity il tempo all'inizio della randomizzazione non è stato incluso, per cui non è noto da quanto tempo i pazienti avessero i sintomi del Covid. Il ritardo tra la comparsa dei sintomi è l'utilizzo dell'antivirale è molto importante e potrebbe vanificare i benefici della terapia.

«Se il paziente si presenta tardi in ospedale per noi è difficile capire quale possa essere il beneficio di un farmaco se viene somministrato in tempi molti diversi» ha fatto presente Gori. «Inoltre la mancanza di stratificazione in Solidarity rende difficile capire se ci sono dei piccoli gruppi distinti per caratteristiche che possono beneficiare più o meno dell'utilizzo di remdesivir. Se in ACTT-1 analizziamo in quale gruppo il farmaco ha dimostrato ampiamente la sua efficacia, si tratta sicuramente dei soggetti trattati entro i primi 6 giorni».

Studi vs realtà clinica – Regione Lombardia

«Ritengo che il tempo dall'inizio dei sintomi della malattia e il poter aver accesso a remdesivir sia la motivazione più forte per spiegare le differenze nei risultati nei due trial. In questo caso abbiamo due studi che di fatto, per come sono stati disegnati, potrebbero nascondere delle differenze che in questo momento possono essere importanti, quindi ho cercato di capire se c'era un riscontro pratico confrontando la nostra realtà clinica con il trattamento di alcuni stadi clinici della malattia».

Facendo riferimento ai dati della regione Lombardia, nella seconda fase il numero dei casi è decisamente maggiore rispetto alla prima fase, con situazioni diverse a seconda della provincia (**Fig. 1**).

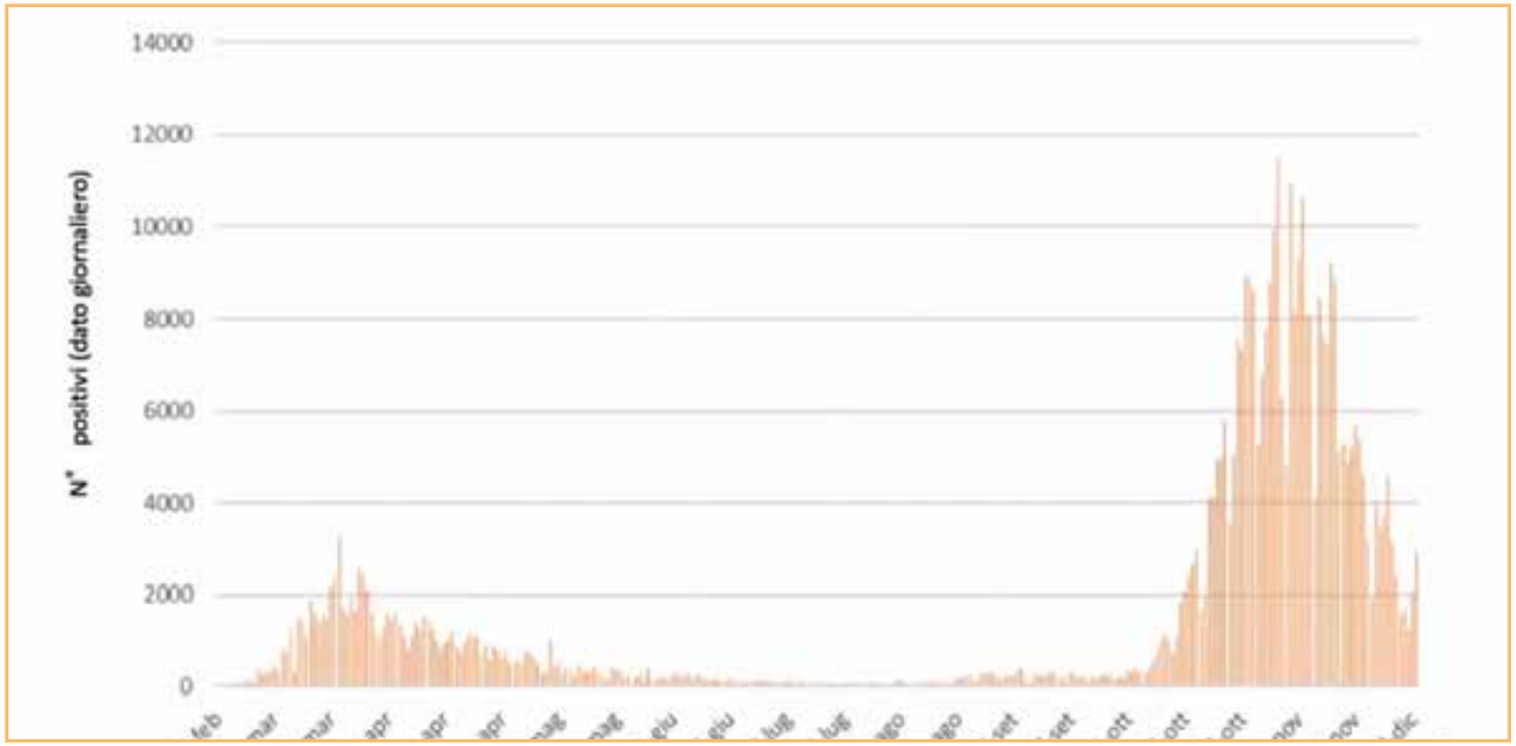


Figura 1. Andamento del numero di casi in regione Lombardia.

A differenza della città di Bergamo, che ha avuto una prima fase molto eclatante sia come incidenza dei contagi che come mortalità, che si sono poi ridotti, Milano è stata poco toccata nella prima ondata per essere poi l'epicentro della seconda ondata avvenuta in Lombardia. In questo caso, rispetto alla mortalità, a fronte di un numero di casi molto più alto nella seconda fase il numero di decessi è molto inferiore. Uno dei motivi che possono giustificare questo trend è legato al modo in cui sono stati curati i malati.

Osservando il numero degli accessi, rispetto alla prima ondata il numero di nuovi casi nella seconda fase sono stati di poco inferiori ma si è molto ridotto il ricorso alle terapia intensiva, quando i ricoveri hanno riguardato prevalentemente una fascia di pazienti che presentavano una sintomatologia moderata/severa. L'avere concentrato e trattato precocemente i pazienti con malattia moderata ha sicuramente comportato un miglioramento della mortalità (**Fig. 2**).

«Dal confronto dei dati delle due ondate, nella seconda si osserva un numero di casi decisamente maggiore a fronte di una mortalità molto inferiore. Se ci concentriamo nel dare maggiore attenzione alla malattia moderata, questa è la situazione in cui oggi abbiamo maggiore probabilità di poter in qualche modo interferire con l'andamento della malattia» ha concluso Gori. «Possiamo dire che questo miglioramento in termini di mortalità in questa fascia sia legato all'uso dello steroide e dell'eparina, ma abbiamo usato anche remdesivir. Credo che avere avuto a disposizione un farmaco chiaramente efficace nelle fasi non più gravi della patologia ha potuto far sì che, almeno in regione Lombardia, ci sia stato un netta una netta riduzione del numero di casi ricoverati in terapia intensiva, con un numero maggiore di ricoveri nei reparti a media intensità ma soprattutto con una mortalità decisamente minore rispetto alla prima fase».

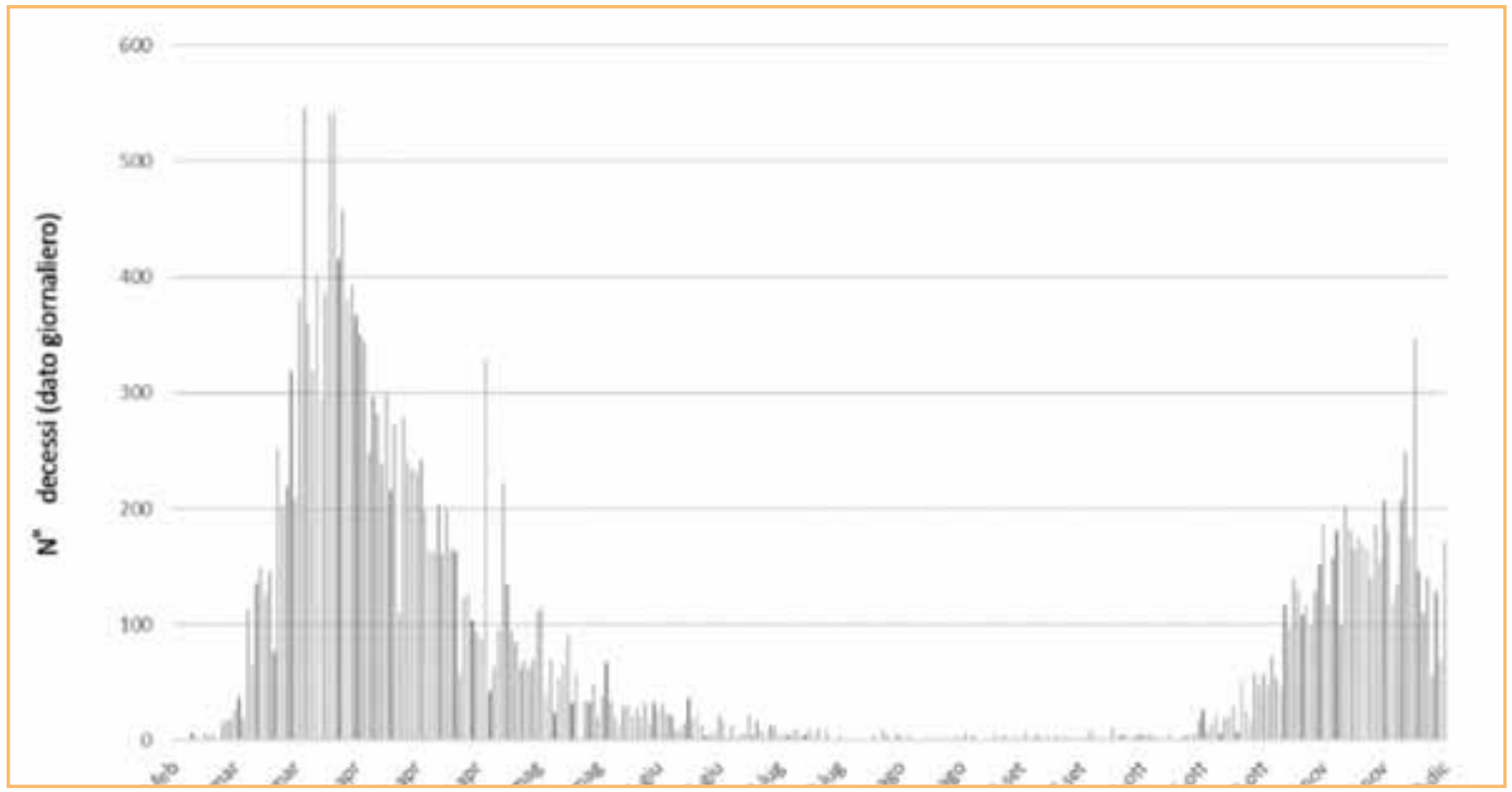


Figura 2. Andamento del numero di decessi in regione Lombardia

Bibliografia

A Gori COVID-19: A new story unfolds. 13-16 dicembre SIMIT2020.

J Grein et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2327-2336. Leggi

JD Goldman et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1827-1837. Leggi

JH Beigel et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. Leggi

WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020 Dec 2;NEJMoa2023184. Leggi

Covid-19, i vaccini in uso e in fase avanzata di sviluppo clinico

Le tipologie di vaccino in sviluppo per il SarsCov2 che genera la malattia Covid-19, sono fondamentalmente cinque: quelli a DNA ed RNA, quelli vivi attenuati, gli inattivati, quelli di subunità e quelli con vettore virale. Attualmente siamo particolarmente attenti ai vaccini a RNA e a quelli con vettore virale che sono quelli più avanti di tutti, alcuni già arrivati in commercio ed altri in fase avanzata di sperimentazione.

Al 20 agosto del 2020 vi erano già in fase preclinica 50 vaccini a base di proteine/peptidi/subunità e di questi molti già in trial clinici.

Oggi abbiamo 58 vaccini in fase clinica e ben 15 vaccini hanno raggiunto la fase terza di sviluppo clinico e almeno 85 sono in studi preclinici.

Gli studi condotti nei primi mesi della diffusione di questo nuovo agente infettivo, hanno evidenziato che la proteina Spike sulla superficie del virus SARS-CoV-2, che causa la Covid-19, svolge un ruolo chiave nel permettere al virus di infettare le cellule umane. Pertanto, la maggior parte dei nuovi vaccini è basata sull'attivazione di una risposta immunitaria diretta verso la proteina Spike.

Il meccanismo attraverso il quale si sviluppano gli anticorpi verso questa proteina e quindi verso il virus è diverso a seconda del vaccino.

I dati aggiornati al 12 dicembre 2020, presentati dal prof. Massimo Galli, past president SIMIT, evidenziano i vaccini di Pfi-

prof. Massimo Galli

Clicca qui per ascoltare l'audiointervista

zer e Moderna, di concezione assolutamente innovativa, in testa nella corsa all'approvazione.

Come sappiamo nel mese di dicembre, quindi dopo questa presentazione risalente al 13 dicembre scorso, sia FDA che EMA hanno approvato il vaccino di Pfizer Biontech mentre per quello di Moderna si attende approvazione EMA.

Altra tipologia di vaccino è quello ad adenovirus di cui ne sono in sviluppo almeno quattro. Tendenzialmente viene usato l'adenovirus non replicante come vettore, in genere animale ma in alcuni casi anche umano.

Le ultime due categorie riguardano vaccini che sono a base di componenti proteiche (due in sviluppo) oppure inattivati (tre in sviluppo).

Il vaccino della Vector Institute è già in utilizzo in Russia pur essendo ancora in fase clinica 1/2.

Vaccini a mRNA

I vaccini di Pfizer e Moderna hanno un'efficacia superiore al 90%, indicativamente del 94-95%.

Il vaccino a RNA contiene una piccola porzione dell'RNA messaggero (mRNA) del virus SARS-CoV-2 che istruisce le cellule del corpo a produrre la caratteristica proteina "spike" del virus.

Quando una persona riceve questo vaccino, il suo corpo produce copie della proteina "spike", che non causano la malattia, ma fanno sì che il sistema immunitario impari a reagire in modo difensivo, producendo una risposta immunitaria contro il SARS-CoV-2.

Sul vaccino Pfizer è stato pubblicato un primo lavoro su Nature sugli effetti collaterali e una seconda sempre su questa prestigiosa rivista che approfondisce la risposta anticorpale che sottolinea un dato che già conoscevamo come effetto dei vaccini ma che comunque è importante: la risposta indotta e fino a 3 volte e mezzo superiore e quella che si vede mediamente nelle persone convalescenti in particolare per questa malattia abbiamo visto che c'è un declino abbastanza rapido per lo meno della presenza di anticorpi neutralizzanti in circolo delle persone che hanno avuto la malattia. Quindi, non è inverosimile che la loro protezione sia una protezione al termine.

Il vaccino Pfizer BioNTech COVID-19 viene somministrato in una serie di due dosi, a tre settimane di distanza l'una dall'altra. I dati di sicurezza ed efficacia a sostegno di tale vaccino derivano da uno studio clinico di fase 3, in corso e che ha arruolato più di 44.000 partecipanti, la stragrande maggioranza dei quali ha ricevuto la seconda dose.

Gli effetti collaterali più comunemente riportati, che in genere duravano diversi giorni, erano dolore nel sito di iniezione, stanchezza, mal di testa, dolori muscolari, brividi, dolori articolari e febbre. Da notare che più persone hanno sperimentato questi effetti collaterali dopo la seconda dose che dopo la prima dose, quindi è importante per i fornitori di vaccinazione e per i riceventi aspettarsi che ci possano essere alcuni effetti collaterali dopo l'una o l'altra dose, ma ancora di più dopo la seconda dose.

Il vaccino è stato efficace al 95% nella prevenzione della malattia COVID-19 tra questi partecipanti alla sperimentazione clinica con otto casi di COVID-19 nel gruppo del vaccino e 162 nel gruppo del placebo.

Di questi 170 casi di COVID-19, uno nel gruppo del vaccino e tre nel gruppo del placebo sono stati classificati come gravi. Al momento non sono disponibili dati che consentano di stabilire per quanto tempo il vaccino fornirà protezione, né vi sono prove che il vaccino impedisca la trasmissione della SARS-CoV-2 da persona a persona.

Per garantire la qualità del prodotto, le aziende hanno sviluppato dei contenitori appositamente progettati per il vaccino, a temperatura controllata, in grado di mantenere le condizioni di spedizione raccomandate (da -90ºC a -60ºC (da -130ºF a -76ºF)) per lunghi periodi di tempo con ghiaccio secco. Il contenitore può mantenere la temperatura per 10 giorni se non viene aperto, il che consente il trasporto verso i mercati a livello globale.

Una volta aperto, il centro di vaccinazione può conservare il vaccino in un congelatore a temperatura ultra-bassa a (-70 °C ±10 °C) per un massimo di sei mesi o utilizzare i contenitori appositamente progettati come soluzione di conservazione temporanea per mantenere le temperature richieste per un massimo di 30 giorni, aggiungendo ghiaccio secco ogni cinque giorni in linea con le istruzioni di conservazione.

Ogni contenitore è dotato di un sensore termico abilitato al GPS per tracciare la posizione e la temperatura di ogni spedizione di vaccino 24 ore al giorno, sette giorni alla settimana. Una volta scongelato, il flaconcino contenente il vaccino può essere conservato in modo sicuro per un massimo di cinque giorni in condizioni refrigerate (2-8 °C).

Sul vaccino di Moderna è stato pubblicato un lavoro lo scorso agosto sul NEJM in cui l'azienda annunciava che il suo endpoint di efficacia era stato raggiunto con una percentuale del 94.5%.

La società ha annunciato già da tempo che il suo vaccino (mRNA-1273) rimane stabile a temperature standard del frigorifero da 2°C a 8°C per 30 giorni.

L'autorizzazione americana per il vaccino di Moderna, che viene somministrato in due dosi a quattro settimane di distanza l'una dall'altra, è per la prevenzione del COVID-19 in individui di 18 anni e più, si attende a giorni quella europea.

Vaccini ad adenovirus

AstraZeneca ma anche J&J, Cansino, il vaccino russo Sputnik 5 usano adenovirus come vettori per permettere l'ingresso dell'RNA messaggero dell'adenovirus, codificante la proteina spike, nelle cellule umane. Ovviamente l'mRNA verrà tradotto in proteina che attiverà il sistema immunitario umano a produrre anticorpi.

L'8 dicembre scorso su Lancet è stato pubblicato un lavoro relativo al vaccino ChAdOx1 (AZD1222) o più semplicemente il vaccino di Oxford o AstraZeneca. Questa analisi riguarda efficacia e sicurezza di quattro studi randomizzati e controllati.

Questo lavoro ha evidenziato il fenomeno di serendipità per cui vaccinando con mezza dose e poi con dose intera si avevano efficacia del 90% invece utilizzando due dosi standard si otteneva un'efficace misurata dai 62.1%.

"Complessivamente questo vaccino aveva dimostrato un'efficacia del 70%; stiamo bene aprire una sperimentazione anche in Italia di questo vaccino" ha commentato Galli.

"È un vaccino estremamente più maneggevole che ci dà delle garanzie dal punto di vista di efficacia tutto sommato buone se poi si chiarirà questa storia delle dosi e ha anche costi anche decisamente inferiori.

Eventi avversi severi ce ne sono stati 175 eventi severi divisi tra 84 nel gruppo vaccinato e 91 nel gruppo di controllo questi eventi giudicati come eventi di una certa entità sono stati esattamente divisi in modo pari tra i due gruppi in realtà così anche per quanto riguarda i cosiddetti eventi possibilmente correlati al vaccino" ha aggiunto Galli.

Lo scorso 30 dicembre, il vaccino COVID-19 di AstraZeneca è stato approvato per la fornitura di emergenza nel Regno Unito e sono state rilasciate le prime dosi.

L'autorizzazione raccomanda l'impiego di due dosi somministrate con un intervallo di tempo compreso tra quattro e 12 settimane.

Un altro vaccino di questo tipo è quello della Johnson&Johnson che attualmente è in sperimentazione nello studio ENSEMBLE che ha arruolato oltre 60.000 persone.

Terzo e quarto vaccino sono basati su un adenovirus 26 e l'altro su un adenovirus 5 sono sviluppati in Russia e in fase due di sperimentazione e i primi dati sono stati pubblicati su Lancet il 4 di settembre online che mostrano buoni risultati relativamente allo sviluppo di anticorpi neutralizzanti.

Ultimo vaccino di questa breve analisi è il vaccino cinese della CanSino Biologicals, sempre vettorato, che sembra avere risposte dal punto di vista della produzione di anticorpi decisamente migliori rispetto al placebo ma inferiori in termini di risposta indotta rispetto a quello di Oxford-Astra Zeneca (59% verso 91% in termini di risposta anticorpale).

"Il problema potrebbe risiedere nel fatto che nel vaccino Cansino il vettore è un adenovirus umano e probabilmente una buona parte dei vaccinati sviluppa anticorpi contro l'adenovirus umano e non invece anticorpi contro il coronavirus" ha spiegato Galli.

"Ricordiamoci che uno sviluppo accelerato con fase 1 e 2 combinata toglie un po' il tempo per avere una visione completa degli effetti collaterali e ci sarà da lavorare parecchio anche in termine di attenzione e convinzione" ha concluso Galli.

Leading vaccines (dal New York Times)

Developer	Type	Phase	Status
Pfizer-BioNTech	mRNA	23	Approved in Canada, other countries. Emergency use in U.S., other countries.
Moderna	mRNA	3	Approved in Canada. Emergency use in U.S.
Gamaleya	Adenovirus	3	Early use in Russia. Emergency use in Belarus, Argentina.
Oxford-AstraZeneca	Adenovirus	23	Emergency use in Britain, India, Argentina.
CanSino	Adenovirus	3	Limited use in China.
Johnson & Johnson	Adenovirus	3	
Vector Institute	Protein	3	Early use in Russia.
Novavax	Protein	3	
Sinopharm	Inactivated	3	Approved in China, U.A.E., Bahrain.. Emergency use in Egypt.
Sinovac	Inactivated	3	Limited use in China.
Sinopharm-Wuhan	Inactivated	3	Limited use in China, U.A.E.
Bharat Biotech	Inactivated	3	Emergency use in India.

Bibliografia

M Galli, Vaccini, tra evidenze e speranze. 13-16 dicembre SIMIT2020.

Leggi

Remdesivir nel trattamento del Covid-19, cosa dicono le linee guida?

L'utilità o meno di remdesivir nel trattamento di alcune categorie di pazienti con Covid-19 ha avuto sostenitori e detrattori, a seguito del rilascio di dati discordanti provenienti da studi clinici con caratteristiche diverse. Al congresso si è cercato di fare il punto sulla situazione e valutare i reali benefici derivanti dal suo utilizzo.

Remdesivr è profarmaco nucleotidico, somministrato per via iniettiva, di un analogo nucleosidico; la forma attiva si lega alla RNA polimerasi RNA dipendente inibendo la replicazione virale attraverso l'interruzione precoce della trascrizione.

Indicazioni e linee guida

L'attuale indicazione dell'Fda nel Covid (22 ottobre) prevede l'impiego negli adulti e nei bambini dai 12 anni in avanti e un peso di almeno 40 kg che necessitano di ospedalizzazione, con uno schema di somministrazione che prevede una dose di carico da 200 mg seguita da una dose di mantenimento giornaliera da 100 mg dal secondo al quinto giorno o fino a 10 giorni in caso di ventilazione meccanica invasiva (IMV, invasive mechanical ventilation) o ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation), una tecnica di circolazione extracorporea utilizzata in ambito di rianima-

zione per trattare pazienti con insufficienza cardiaca e/o respiratoria acuta grave potenzialmente reversibile ma refrattaria al trattamento farmacologico e medico convenzionale.

Dallo scorso 19 novembre ne è stato autorizzato l'uso in combinazione a baricitinib, un inibitore orale delle janus chinasi, con le stesse indicazioni già previste in precedenza.

Le linee guida della Infectious Disease Society of America (IDSA) per il trattamento e la gestione dell'infezione da Covid nella revisione di settembre 2020 non raccomandano l'uso nei pazienti asintomatici o paucisintomatici con polmonite che non presentano desaturazione di ossigeno, mentre è consigliato in tutti coloro che hanno una polmonite grave da Covid in queste indicazioni.

La variazioni dell'indicazione del National Institute oh Health (NIH) datate 3 dicembre 2020 hanno aggiunto:

- l'utilizzo precoce degli anticorpi monoclonali di Lilly e Regeneron nei pazienti a domicilio e una chiara indicazione a non utilizzare desametasone, raccomandazione che non viene rispettata in Italia dove viene invece fatto l'esatto contrario
- l'impiego di remdesivir da solo nei pazienti che hanno bisogno di poco ossigeno o in combinazione con il cortisone nel caso di una richiesta di ossigeno importante
- il non utilizzo di remdesivir nei pazienti ventilati o in ECMO (solo cortisone)

I dati dell'Ema risalgono allo scorso luglio, quando l'approvazione per l'impiego di remdesivir era abbastanza ampia, ma sono in fase di revisione sulla base dei dati di vari trial.

L'indicazione del National Health Service (NHS) britannico per l'utilizzo di remdesivir aggiunge la necessità di almeno il 40% di FiO2 (frazione inspirata di ossigeno, indica la percentuale di ossigeno inspirata da un paziente) per mantenere una saturazione del 94% con la terapia standard a base di ossigeno, misurata in due tempi ad almeno un'ora di distanza.

«Di contro da parte dell'Oms vi è una raccomandazione condizionale sul non utilizzo del farmaco perché non sarebbero emersi sufficienti dati di sopravvivenza nel Solidarity trial, la metanalisi sulla quale si sono basate le valutazioni» ha sottolineato il prof. **Emanuele Nicastri**, direttore della Divisione di Malattie Infettive ad Elevata Intensità di Cura dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Spallanzani di Roma, che ha presentato la relazione al congresso.

Guidelines	Disease severity	Treatment
IDSA	Mechanical ventilation or ECMO	REMD 10 days
	On supplemental oxygen (noninvasive ventilation)	REMD 5 days
	NOT supplemental oxygen	NOT REMD
NIH	Mechanical ventilation or ECMO	NOT REMD
	High-flow device, noninvasive ventillation	REMD 5 days
	On supplemental oxygen	REMD 5 days
	NOT supplemental oxygen	NOT REMD
WHO	Regardless of disease severity	NOT REMD
NHS	High-flow device, noninvasive ventilation, mechanical ventilation or ECMO	REMD 10 days
	On supplemental oxygen >0.4 FiO2	REMD 5 days
	NOT supplemental oxygen	NOT REMD
AIFA	High-flow device, noninvasive ventilation, mechanical ventilation or ECMO	NOT REMD
	On supplemental oxygen	REMD 5 days

Tabella 1. Trattamento del Covid-19 con remdesivir in funzione della gravità della malattia nelle diverse linee guida.

In conclusione

Per riassumere, sicuramente remdesivir è efficace per inibire la replicazione virale, è stato un farmaco attivo contro SARS e MERS e la sua efficacia contro Ebola è ancora da dimostrare.

«La finestra terapeutica per l'uso di remdesivir nella patologia da Covid è sicuramente molto precoce e per questo motivo sarebbe opportuno avere dei marcatori surrogati della progressione dell'infezione in modo da poter individuare il momento in cui il paziente ha una fase viremica immediatamente prima che si instauri il danno polmonare» ha riassunto Nicastri. «I dati del trial ACTT-1 dimostrano un beneficio clinico entro i primi 10 giorni di infezione, in termini di recupero clinico, nei soggetti in terapia supplementare con ossigeno».

Bibliografia

E Nicastri. COVID-19: A new story unfolds. 13-16 dicembre SIMIT2020.

Covid-19, l'associazione di baricitinib e remdesivir riduce il tempo di recupero in pazienti gravi. Studio sul NEJM

Sono stati pubblicati ieri sulla prestigiosa rivista New England Journal of Medicine i risultati di ACTT-2, seconda fase di un ampio studio randomizzato "Adaptive Covid-19 Treatment Trial" che mostrano la superiorità del trattamento a base di baricitinib più remdesivir rispetto al solo remdesivir nel ridurre il tempo di recupero e accelerando il miglioramento dello stato clinico tra i pazienti con Covid-19, in particolare tra coloro che ricevono ossigeno ad alto flusso o ventilazione non invasiva.

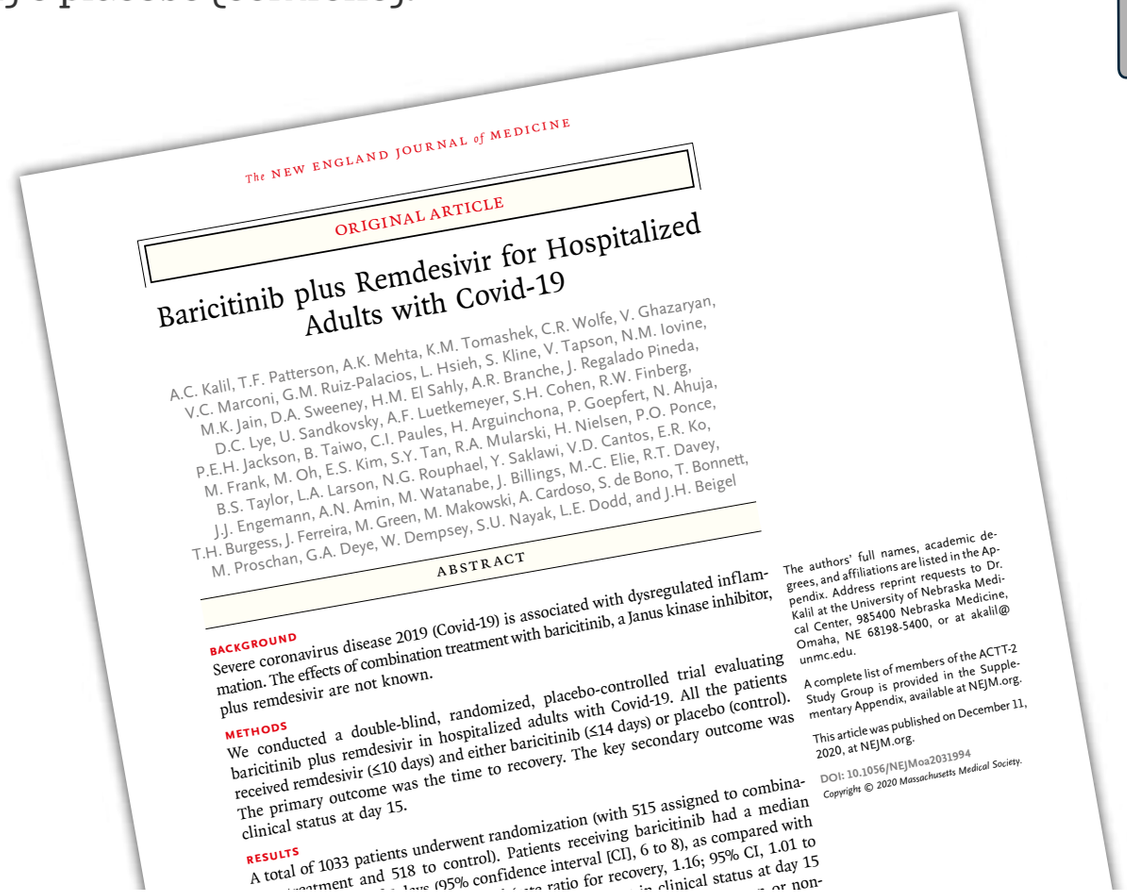
Questi farmaci saranno anche oggetto di discussione del XIX Congresso SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali che si apre domani in modalità virtuale e terminerà il 16 dicembre.

In attesa di avere su vasta scala di un vaccino sicuro ed efficace oggi è necessario utilizzare per i pazienti Covid-19 tutti i farmaci e le opzioni a disposizione. Il baricitinib è stato approvato per uso clinico nel Covid-19 lo scorso novembre dall'Fda grazie ai risultati proprio dello studio ACTT2 e di altri studi internazionali tra cui uno che ha vista coinvolta l'Università di Pisa e altre prestigiose istituzioni internazionali (Imperial Colege Londra, Karolinska Institut Stoccolma e altre) e che ha dimostrato la capacità del baricitinib di inibire l'endocitosi virale e l'ingresso del virus nella cellula. Un effetto quindi che va al di là dell'attività immunomodulante e antinfiammatoria propria di questa molecola e che è stato pubblicato sulla rivista Science Advances.

Oggi iniziamo ad avere dei dati importanti sull'associazione di remdesivir con baricitinib, un inibitore della Janus chinasi.

Lo studio ACCT2

Lo studio ACCT2, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo ha indagato l'associazione di baricitinib più remdesivir negli adulti ospedalizzati con Covid-19. Tutti i pazienti hanno ricevuto remdesivir (≤10 giorni) e baricitinib (≤14 giorni) o placebo (controllo).



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19

A.C. Kalil, T.F. Patterson, A.K. Mehta, K.M. Tomashek, C.R. Wolfe, V. Ghazaryan, V.C. Marconi, G.M. Ruiz-Palacios, L. Hsieh, S. Kline, V. Tapson, N.M. Iovine, M.K. Jain, D.A. Sweeney, H.M. El Sahly, A.R. Branche, J. Regalado Pineda, D.C. Lye, U. Sandkovsky, A.F. Luetkemeyer, S.H. Cohen, R.W. Finberg, P.E.H. Jackson, B. Taiwo, C.I. Paules, H. Arguinchona, P. Goepfert, N. Ahuja, M. Frank, M. Oh, E.S. Kim, S.Y. Tan, R.A. Mularski, H. Nielsen, P.O. Ponce, B.S. Taylor, L.A. Larson, N.G. Rouphael, Y. Saklawi, V.D. Cantos, E.R. Ko, J.J. Engemann, A.N. Amin, M. Watanabe, J. Billings, M.-C. Elie, R.T. Davey, T.H. Burgess, J. Ferreira, M. Green, M. Makowski, A. Cardoso, S. de Bono, T. Bonnett, M. Proschan, G.A. Deye, W. Dempsey, S.U. Nayak, L.E. Dodd, and J.H. Beigel

ABSTRACT

BACKGROUND
Severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) is associated with dysregulated inflammation. The effects of combination treatment with baricitinib, a Janus kinase inhibitor, plus remdesivir are not known.

METHODS
We conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating baricitinib plus remdesivir in hospitalized adults with Covid-19. All the patients received remdesivir (≤10 days) and either baricitinib (≤14 days) or placebo (control). The primary outcome was the time to recovery. The key secondary outcome was clinical status at day 15.

RESULTS
A total of 1033 patients underwent randomization (with 515 assigned to combina- treatment and 518 to control). Patients receiving baricitinib had a median days (95% confidence interval [CI], 6 to 8), as compared with ratio for recovery, 1.16; 95% CI, 1.01 to in clinical status at day 15 or non-

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Kalil at the University of Nebraska Medical Center, 985400 Nebraska Medicine, Omaha, NE 68198-5400, or at akalil@unmc.edu.

A complete list of members of the ACTT-2 Study Group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on December 11, 2020, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2031994
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

L'outcome primario era il tempo di recupero. Il risultato secondario chiave era lo stato clinico al giorno 15.

Un totale di 1033 pazienti è stato randomizzato (di cui 515 assegnati al trattamento combinato e 518 al controllo). I pazienti che ricevevano baricitinib avevano una mediana di tempo al recupero di 7 giorni (intervallo di confidenza [CI] al 95%, da 6 a 8), rispetto a 8 giorni (95% CI, da 7 a 9) del controllo (rapporto tra tassi di recupero, 1,16; 95% CI, da 1,01 a 1,32; p=0,03) e una probabilità di miglioramento dello stato clinico superiore del 30% al giorno 15 (odds ratio, 1,3; IC 95%, da 1,0 a 1,6).

I pazienti che ricevevano ossigeno ad alto flusso o ventilazione non invasiva al momento dell'arruolamento hanno avuto un tempo di recupero di 10 giorni con il trattamento di combinazione e 18 giorni con il controllo (rapporto tra velocità di recupero, 1,51; IC 95%, 1,10 a 2.08).

La mortalità a 28 giorni è stata del 5,1% nel gruppo combinato e del 7,8% nel gruppo di controllo (rapporto di rischio per la morte, 0,65; IC 95%, da 0,39 a 1,09).

Nel trial ACCT2 gli eventi avversi gravi erano meno frequenti nel gruppo di combinazione rispetto al gruppo di controllo (16,0% rispetto al 21,0%; differenza, −5,0 punti percentuali; IC al 95%, da −9,8 a −0,3; p=0,03), e per nuove infezioni (5,9% contro 11,2%; differenza, −5,3 punti percentuali; IC 95%, −8,7% −1,9; p=0,003).

"Il trial randomizzato appena pubblicato su NEJM conferma le recenti evidenze sul ruolo del baricitinib nei pazienti con polmonite grave da SARS-CoV2. I due bracci di trattamento erano remdesivir + placebo contro remdesivir + baricitinib. Vi è stato un maggior tasso di successo clinico (+30%) nel braccio baricitinib e l'effetto di questo farmaco è risultato particolarmente spiccato nei pazienti con le forme di polmonite più grave che necessitavano di ventilazione non invasiva" commenta il prof. **Marco Falcone**, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Pisa.

Gli studi internazionali e l'importante ruolo italiano con l'Università di Pisa

"Ad oggi il baricitinib è l'unico antinfiammatorio approvato per Covid-19 in USA e anche da noi già disponibile, ma il suo impiego in Italia e in Europa è molto limitato e rimane nel contesto dell'utilizzo fuori scheda tecnica del farmaco. Con orgoglio a Pisa siamo stati in assoluto tra i primi al mondo a testare clinicamente baricitinib nel Covid-19, a disegnare un trial randomizzato approvato da AIFA e a identificare con illustri colleghi stranieri il meccanismo antivirale della molecola. Tra l'altro nello studio pisano l'effetto positivo del baricitinib è stato visto proprio nei pazienti più gravi quindi in quelli con P/F inferiore a 300 e molti di questi erano sottoposti a ventilazione non invasiva" spiega Falcone.

"I dati del trial del New England suggeriscono un effetto positivo in termini di risposta clinica dei pazienti che assumono tale associazione di farmaci. È importante sottolineare che l'effetto maggiore con una risoluzione del tempo della sintomatologia fino ad 8-9 giorni nei malati più gravi quindi quelli sottoposti ad ossigeno ad alti flussi o che avevano la necessità di essere sottoposti a ventilazione non invasiva. Probabilmente baricitinib deve essere riposizionato nell'armamentario terapeutico del covid-19 e soprattutto AIFA dovrà rivedere le indicazioni nei malati con polmonite grave" prosegue Falcone, aggiungendo "anche l'uso di remdesivir andrà riconsiderato in pazienti più gravi associato a baricitinib".

Nel trial ACCT2, baricitinib più remdesivir è risultato superiore a remdesivir da solo nel ridurre il recupero tempo e accele-

rando il miglioramento dello stato clinico tra i pazienti con Covid-19, in particolare tra coloro che ricevono ossigeno ad alto flusso o ventilazione non invasiva. La combinazione, inoltre, era associata a un minor numero di eventi avversi gravi.

Gli sviluppi futuri

"È notizia di pochi giorni fa inoltre il lancio del trial adattativo ACTT-4" aggiunge Falcone "sempre promosso da US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), finalizzato a confrontare remdesivir + desametasone rispetto a remdesivir + baricitinib. Ciò dimostra l'interesse della ricerca internazionale su questa molecola. Ad oggi il baricitinib è l'unico antinfiammatorio approvato per Covid-19 in USA, ma il suo utilizzo in Italia e in Europa è molto limitato e rimane nel contesto dell'utilizzo fuori scheda tecnica (off label) del farmaco. Bisogna testare sul campo, magari in trial clinici collaborativi, questa nuova opzione terapeutica che potrebbe migliorare la prognosi della polmonite grave da SARS-CoV2 che ancora oggi in Italia è gravata da un'alta mortalità specialmente nei pazienti ospedalizzati. In attesa della soluzione di domani è imperativo per tutti trovare soluzioni oggi e nelle prossime settimane visto che il virus non attenderà la prossima estate e rischiamo di trovarci in una terza ondata durante i prossimi mesi invernali".

"È una stagione di grande complessità. Di Covid-19, dei nuovi vaccini, di politica sanitaria e di riorganizzazione della rete infettivologica. Attualità e futuro dell'infettivologia, virus epatitici, prosecuzione alla lotta contro l'Epatite C, gestione del paziente Hiv, e guerra alle resistenze batteriche in ospedale e sul territorio. questi i grandi temi della specialità e di Salute Globale che vedranno coinvolte centinaia di specialisti infettivologi " sottolinea Marcello Tavio, Presidente SIMIT, nel presentare il XIX Congresso SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. in programma da domenica 13 dicembre, sino a mercoledì 16. L'appuntamento, che si svolgerà in modalità virtuale, è presieduto dal Prof. Pierluigi Viale, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Alma Mater Studiorum Università di Bologna, e dal Dott. Francesco Cristini, Unità Operativa Malattie Infettive Ospedale di Rimini e Forlì/Cesena AUSL Romagna.

"La pandemia da COVID-19 – spiega il presidente del Congresso SIMIT 2020 **Pierluigi Viale** - non poteva non incidere in modo dirompente sul programma di questa edizione del congresso SIMIT, per cui la giornata iniziale, domenica 13 dicembre, sarà totalmente dedicata allo stato dell'arte sulla patologia. Riteniamo che la tumultuosa evoluzione delle conoscenze su questa patologia ed il ritmo frenetico con cui sono state pubblicate migliaia di esperienze scientifiche, spesso conflittuali e non sempre di sufficiente qualità, imponga un momento di riflessione e di scambio di opinioni fra veri esperti".

"Questa epidemia ci ha dato una lezione – evidenzia il Prof. **Massimo Galli**, Past President SIMIT – Ha sottolineato infatti come sia importante una buona rete epidemiologica, anche per fronteggiare alcune emergenze come quelle da COVID19. Negli ultimi anni, però, proprio l'infettivologia ha subìto tagli pesanti, unità complesse che sono passate a semplici, mentre in alcune strutture ospedaliere la figura dello specialista infettivologo è stata considerata addirittura inutile.

E sono decenni che sulla medicina territoriale non si investe, che si rilevano anche differenze sostanziali tra una regione e un'altra. Ritengo opportuno, quindi, che questa epidemia ci insegni ad andare nella direzione esattamente opposta. Oggi la sanità pubblica, purtroppo, vige in stato semicomatoso. Diventa indispensabile, soprattutto per gli anni a venire, la presenza di una funzione specialistica in ogni centro ospedaliero, non soltanto da un punto di vista strettamente clinico, ma anche dal punto di vista epidemiologico, affinché ci possa essere un possibile riscontro precoce di condizioni che diventano poi di interesse della prevenzione territoriale nel senso più vasto.

"Mi auguro francamente che si possa fare tesoro da questa lezione – prosegue Galli – in modo che ci possa trovare più pronti ad affrontare l'altra grande epidemia in arrivo: una pandemia neanche tanto strisciante. Parliamo di quella causata dai germi multiresistenti, che colpisce tanto gli ospedali quanto gli ambienti esterni, una delle principali minacce di questo decennio. E mi auguro, infine, che riusciremo ad essere più forti per fronteggiare malattie "storiche", come quelle da HIV e HCV".

Bibliografia

CA Kalil et al., Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med 2020 Dec 11. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Leggi

J Stebbing et al., JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality Science Advances 13 Nov 2020: eabe4724 DOI: 10.1126/sciadv.abe4724. Leggi

HIV

Quali sono le principali criticità nella cura dell'HIV oggi?

Rapid ART nell'HIV, un nuovo approccio terapeutico per accelerare la soppressione virale

HIV, ridurre il numero di nuove infezioni e trattare al meglio le esistenti

HIV, bictegravir/emtricitabina/TAF efficace e ben tollerato anche in presenza di più comorbidità

HIV, quale trattamento per la rapid initiation della terapia?

HIV, come ottimizzare la terapia nei pazienti con viremia controllata

Farmaci long-acting: una novità dietro l'angolo

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Quali sono le principali criticità nella cura dell'HIV oggi?

Le criticità attuali nella cura dell'infezione da HIV e le principali problematiche dei pazienti dal punto di vista clinico sono stati i temi al centro di una relazione del Prof. **Massimo Andreoni**, Direttore della UOC di Malattie infettive e Day Hospital, Dipartimento di Medicina, Policlinico Tor Vergata di Roma.

Il problema delle comorbidità

Come ha spiegato il professore, vedendo i risultati delle terapie, soprattutto dopo l'introduzione degli inibitori dell'integrasi, si potrebbe pensare che non esistano più criticità nel trattamento dell'HIV.

In realtà non è così, infatti, uno studio pubblicato da Ingle e colleghi su Clinical Infectious Disease 2014 ha analizzato il tasso di mortalità dovuta ad eventi non AIDS in una coorte di più di 65mila pazienti con HIV che avevano iniziato la terapia antiretrovirale (ART) tra il 1996 e il 2009. Lo studio ha mostrato che quasi il 60% dei 3.574 decessi osservati non erano dovuti all'AIDS.

Questo dato si correla con il fatto che i pazienti con AIDS presentano numerose comorbidità. E sono proprio queste condizioni coesistenti il principale problema con cui devono fare i conti oggi le persone con HIV, più del controllo viro-immunologico.

Come ha spigato Andreoni, "I pazienti HIV positivi presentano, un rischio circa due volte maggiore rispetto alla popolazione HIV negativa di presentare eventi cardiovascolari, che in qualche modo segnano profondamente la loro vita e possono essere causa di decesso. Quindi, la mortalità di queste persone non è i più correlata all'AIDS".

Anche i disturbi neurocognitivi e quelli che interessano principalmente la sfera psicologica e psichiatrica, come ansia, depressione, disturbi del sonno e del sistema nervoso centrale possono essere presenti nei soggetti HIV positivi. Così come il rischio di decesso per tumori si avvicina a quello della popolazione generale.

L'aumento di peso e la sindrome metabolica

Uno studio pubblicato da Silverberg su AIDS 2020, ha analizzato l'incremento del peso corporeo nei pazienti con HIV.

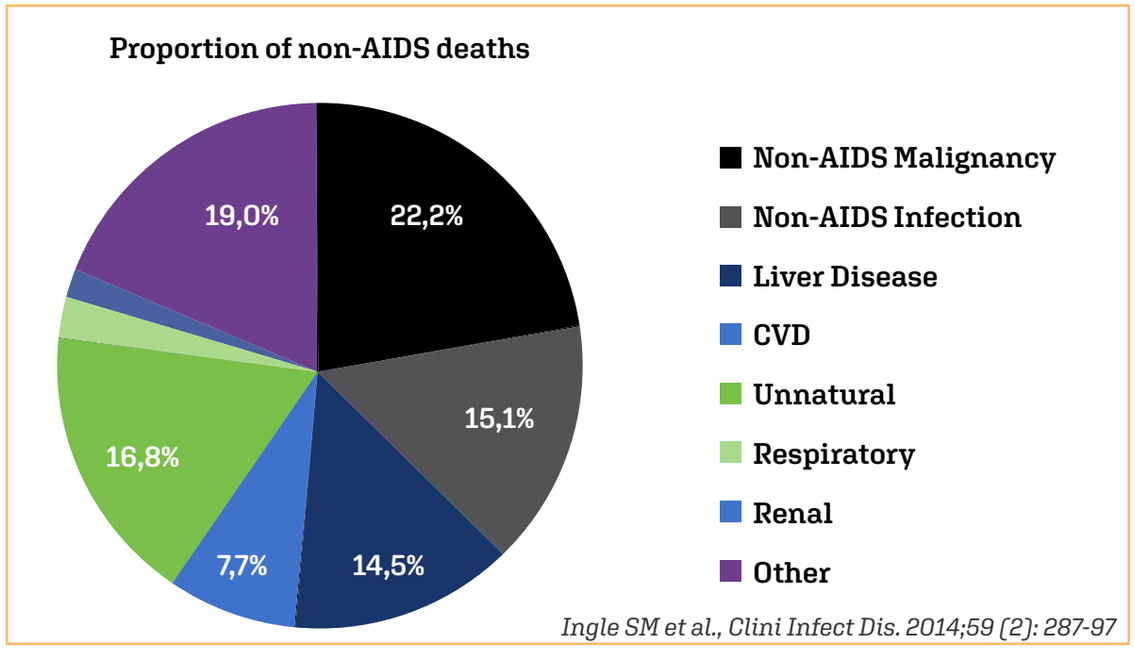


Figura 1. Mortalità per cause non AIDS nell'era della terapia antiretrovirale.

Durante 12 anni di osservazione, è stato visto che i pazienti con HIV in trattamento con la ART, dopo un primo aumento fisiologico del peso corporeo dovuto all'età e osservato anche nei soggetti sieronegativi, presentano un incremento del peso rispetto alla popolazione di confronto di pari età. Questo fenomeno sembra essere associato anche all'utilizzo degli inibitori dell'integrasi.

L'obesità (definita come un valore maggiore di 30kg per m2) riduce l'aspettativa di vita e insieme all'incremento dei trigliceridi, alla riduzione del colesterolo HDL, all'ipertensione e all'aumento della glicemia a digiuno porta alla sindrome metabolica e a uno quadro infiammatorio alterato, che è già presente nel paziente con HIV.

Come ha spiegato Andreoni, è possibile affermare che la sindrome metabolica rappresenti in qualche modo un target del trattamento. A questo proposito, lo studio TANGO ha analizzato i parametri metabolici dopo il passaggio da regimi a base di TAF con 3 o 4 farmaci a regimi a due farmaci con DTG/3TC (dolutegravir/lamivudina).

La ricerca ha dimostrato che lo switch alla duplice terapia non modifica l'incidenza della sindrome metabolica nei pazienti HIV positivi.

"Dobbiamo iniziare a ragionare su quelli che sono i meccanismi di senescenza che portano a queste malattie degenerative croniche come la sindrome metabolica, che in qualche modo espone il nostro paziente a tutta una serie di fattori di rischio", ha spiegato Andreoni.

Sindrome metabolica, infiammazione e HV

Uno studio pubblicato da Ceccherini Silberstein nel 2018 mostra che l'HIV rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della sindrome metabolica tanto quanto il fumo, l'ipertensione, il diabete e l'iperlipidemia.

La ricerca dimostra che la presenza del virus è correlata all'aumento degli indici infiammatori come il rapporto CD4/CD8, l'IL-6 e il fattore solubile CD14.

"Dobbiamo ricordarci che la sindrome metabolica è di per se pro-infiammatoria, così come lo è l'HIV", ha spiegato l'esperto.

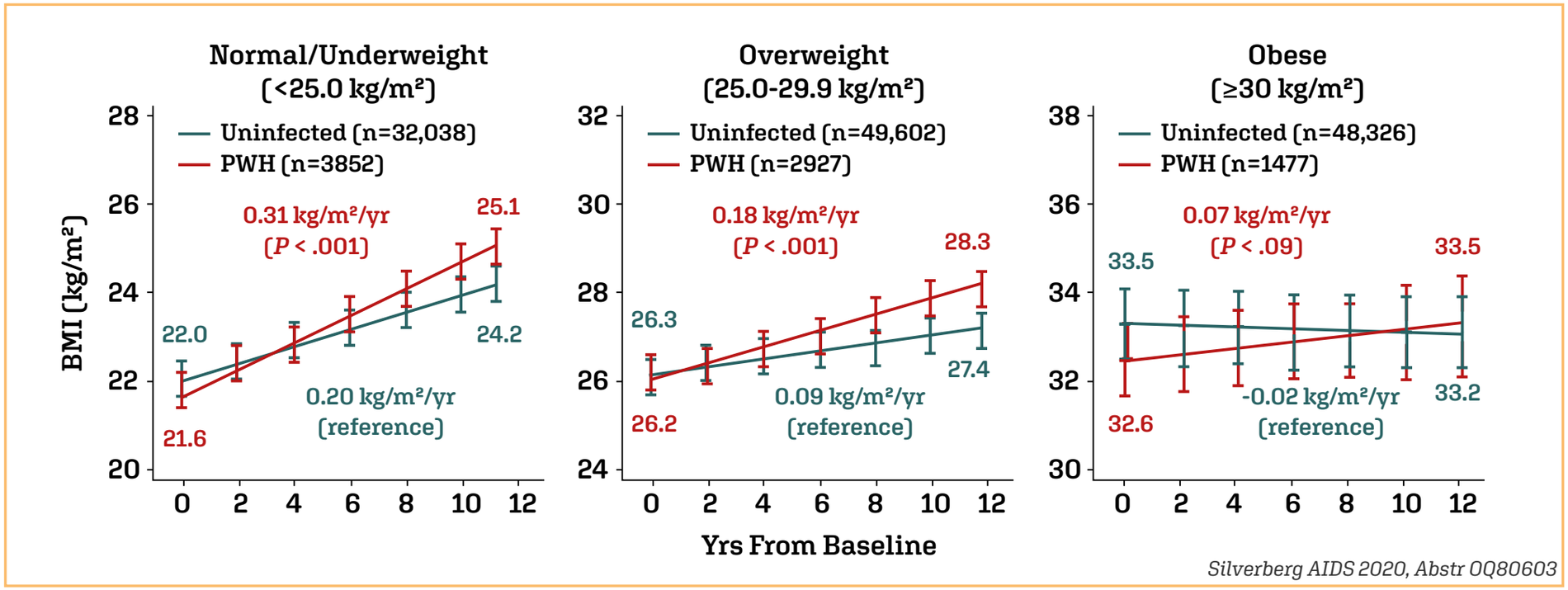


Figura 2. Cambiamenti dell'indice di massa corporea nel tempo in base allo status dell'infezione da HIV e al BMI al basale.

Lo studio START presentato al congresso CROI 2018 aveva sottolineato l'importanza di iniziare il prima possibile la terapia antiretrovirale. Una sotto-analisi di questa ricerca ha dimostrato successivamente che i biomarcatori di infiammazione presenti all'inizio del trattamento erano dei forti predittori di sviluppo di una patologia diversa dall'AIDS che poteva portare il paziente al decesso. Inoltre, anche dopo correzione del singolo fattore infiammatorio per gli altri fattori, il dato rimaneva fortemente evocatore del rischio di mortalità per cause non AIDS correlate.

I reservoir del sistema linfatico

"Non dobbiamo dimenticare che il virus è presente in tutti i comparti del nostro organismo, soprattutto in quello linfatico. Oggi abbiamo la capacità di individuare quali cellule rimangono cronicamente infette in questo sistema. Sappiamo che queste cellule si trovano in posizioni che in qualche modo sono protette dall'immunità", ha spiegato il professore.

Uno studio pubblicato da Fletcher su PNAS 2014 ha analizzato la presenza del virus nel tessuto linfatico di 12 pazienti in trattamento con farmaci diversi. Lo studio dimostra che a distanza di 6 mesi dall'inizio della terapia, in alcuni soggetti non vi è alcuna variazione della quantità di virus in questa sede, in altre la quantità di virus aumenta e in altre ancora diminuisce, anche se a livello plasmatico in tutti i soggetti la quantità di virus diminuiva.

Il gruppo di Fletcher ha così iniziato a porsi la domanda se fosse il caso di valutare l'efficacia dei farmaci sul sistema linfatico, piuttosto che analizzare la quantità di virus nel sangue.

Lo studio italiano GALT ha voluto analizzare questo aspetto, valutando la presenza del virus a livello del GALT, ovvero del sistema linfatico intestinale, in 26 soggetti con HIV, trattati con differenti regimi antiretrovirali

Tutti i pazienti erano perfettamente controllati, presentavano una viremia al di sotto delle 5 copie/ml o valori non osservabili e avevano avuto una buona risposta immunologica a seguito del trattamento.

Gli esperi hanno osservato che l'HIV DNA nel GALT era molto più elevato rispetto ai valori osservati nel sangue periferico.

"Il primo dato che deriva da questo studio è che l'osservazione eseguita esclusivamente sul plasma non ci dice quello che realmente accade in profondità, ovvero a livello del tessuto linfatico che rappresenta il vero reservoir virale. Un ulteriore dato che deriva dallo studio GALT è che sembra che i regimi con inibitori dell'integrasi abbiano un'efficacia maggiore in questo senso. Anche la persistenza al trattamento aumenta l'efficacia a livello del tessuto linfatico. Quindi dobbiamo garantire ai nostri pazienti una terapia altamente potente e tollerabile e assicurare il massimo dell'aderenza se vogliamo avere un'azione assoluta sul reservoir virale".

"È cambiato il paradigma di cura. Una volta l'obiettivo del trattamento era la soppressione dell'HIV. Per raggiungere questo obiettivo dovevamo controllare l'aderenza, la potenza dei far-

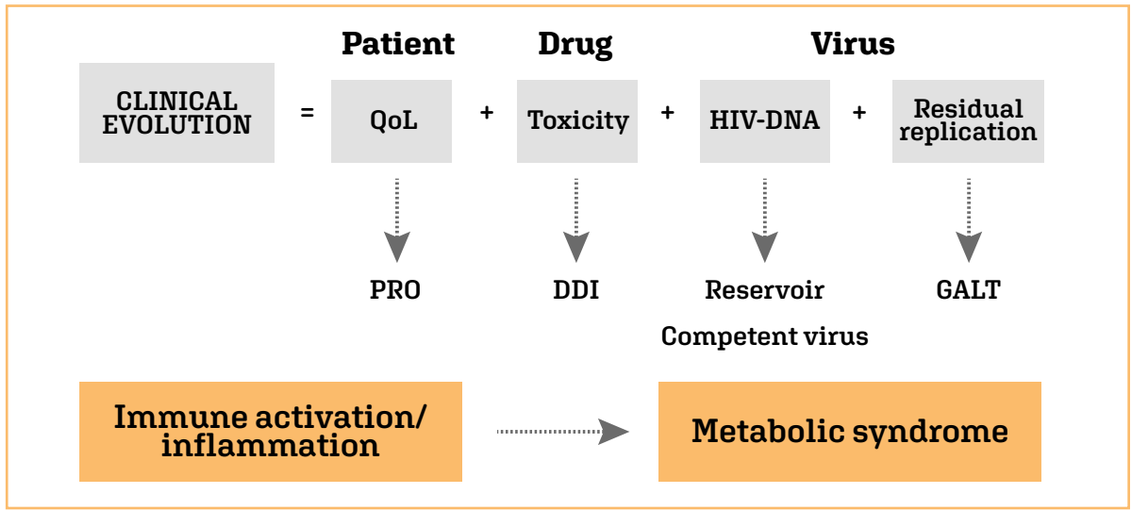


Figura 3. Rappresentazione schematica delle tappe necessarie per raggiungere il controllo clinico dell'infezione da HIV.

maci, la barriera genetica e il genotipo virale. Oggi si inizia a parlare di controllo clinico e di evoluzione clinica del paziente e il controllo virologico è solo un minimo aspetto che dobbiamo controllare. Quello che dobbiamo considerare oggi è la qualità di vita del paziente, la tossicità e potenza dei farmaci e le interazioni farmacologiche e dobbiamo cominciare a considerare la cronicizzazione del virus e la sua capacità di continuare a dare un processo di immuno-attivazione/infiammazione che è alla base della sindrome metabolica", ha concluso Andreoni.

Bibliografia

M Andreoni, La criticità della cronicità. 13-16 dicembre SIMIT2020.

Rapid ART nell'HIV, un nuovo approccio terapeutico per accelerare la soppressione virale

La recente strategia di avvio rapido della terapia nei pazienti con HIV comporta una maggiore probabilità di soppressione virale a un anno e una più rapida riduzione del rischio di trasmissione, uno strumento importante per il controllo dell'epidemia.

Secondo quanto riportato dal rapporto UNAIDS 2020, che fa riferimento ai dati del 2019, si stima che nel mondo siano 38 milioni le persone che vivono con l'HIV, con poco meno di due milioni di nuove diagnosi (un milione e 700 mila) nel 2019.

Inquadrando questa numerosità all'interno dei trend temporali a partire dal 1990 si osservano un aumento della popolazione, una crescita dei casi prevalenti per via dell'aumento della sopravvivenza, un minor numero di decessi e nuove diagnosi. Di conseguenza il serbatoio potenziale delle persone che vivono con HIV aumenta ma diminuiscono sia i decessi, che hanno raggiunto il picco intorno a metà degli anni 2000 per poi scendere progressivamente, che le nuove infezioni, infatti dal 2010 in avanti si osserva una lenta ma progressiva riduzione del numero di nuove diagnosi ogni anno.

Il target 90/90/90 dell'Oms fissato per il 2020, che mirava a ottenere:

- il 90% di tutte le persone che vivono con l'Hiv a conoscenza del proprio stato di infezione
- il 90% di tutte le persone con diagnosi di infezione da Hiv sottoposto a una terapia antiretrovirale sostenuta
- il 90% di tutte le persone in terapia antiretrovirale in soppressione virale,

consente attraverso vari step di raggiungere complessivamente l'obiettivo del 73% di persone virologicamente soppresse rispetto al totale del serbatoio di persone che vivono con l'HIV.

Dal momento che i dati UNAIDS mostrano che attualmente sono virologicamente soppresse il 59% delle persone che vivono con HIV, non sarà facile raggiungere la quota del 73% a livello globale nel prossimo rapporto relativo all'anno 2000, nonostante vi siano diversi paesi on target. Danimarca e UK sono l'esempio più virtuoso in Europa, infatti hanno raggiunto i tre obiettivi 90 e sono abbondantemente al di sopra del 73%. Le differenze più visibili tra i vari paesi europei riguardano l'Europa dell'est, molto lontana dal raggiungimento del target.

«In Italia abbiamo dei dati un po' eterogenei in quanto quelli ufficiali del CDC non ci vedono on target per il 2020, ma attingendo a fonti diverse l'Italia potrebbe essere più avanti di quanto riportato» ha commentato il prof. **Andrea Antinori** dell'Istituto Lazzaro Spallanzani di Roma. «Una stima dello scorso anno presentata al congresso UNLAIDS riportava una percentuale di circa il 71% di soggetti virologicamente soppressi nel 2016, quindi potremmo essere abbastanza vicini all'obiettivo e que-

sto spiegherebbe come mai nell'ultimo rapporto ISS si evidenzi una progressiva riduzione del numero di nuove diagnosi ogni anno, con un'incidenza al di sotto della media europea come numero di casi per 100mila abitanti, forse anche per effetto dell'aumento del tasso di soppressione virale, quindi della minore trasmissibilità da parte delle persone infette».

Covid e Hiv

Secondo i modelli Oms la pandemia da Covid-19 si intreccia con l'HIV in modo abbastanza preoccupante, deponendo a favore del fatto che le due epidemie abbiano la tendenza a potenziarsi, soprattutto in alcuni paesi. L'interruzione della fornitura dei servizi sia di prevenzione, che di test, che di accesso alle cure dovuta al Covid potrebbe in qualche misura influenzare o addirittura compromettere più dell'80% dei programmi HIV in oltre 100 paesi a livello globale -riferisce Antinori- e il lockdown potrebbe avere riflessi dal punto di vista economico anche sulla produzione e distribuzione di farmaci generici che sono la principale risorsa della terapia a livello globale. Secondo alcune stime questo potrebbe tradursi in un aumento dei morti per AIDS da 500mila a 1 milione, soprattutto nei paesi dell'Africa sub-sahariana, in particolare in Sudafrica dove l'intreccio tra le due epidemie è più evidente.

Inizio rapido della terapia (rapid initiation, RAPID ART)

La rapid initiation del trattamento appare oggi uno dei principali strumenti non solo per il controllo dell'infezione a livello individuale, ma soprattutto per il controllo della viremia nella popolazione. Il paradigma U=U è rafforzato dall'ipotesi di trattamento rapido nel controllo complessivo della replicazione virale e soprattutto della malattia.

Tra i pro e i contro di un inizio rapido del trattamento, oltre alla maggiore probabilità di soppressione a un anno e ad alcuni be-

nefici clinici immunologici che sono stati dimostrati in alcuni sottogruppi di pazienti, in particolare quelli con malattia molto avanzata e con infezione primaria, si osserva una più rapida riduzione del rischio di trasmissione, che rappresenta uno strumento importante per il controllo dell'epidemia.

I dati statunitensi suggeriscono che questo approccio potrebbe supportare una maggiore equità nella gestione dell'infezione, in quanto favorisce l'accesso alle cure e la retention in care per alcuni sottogruppi più socialmente sfavoriti. Specialmente in presenza di importanti disparità sociali come nella realtà americana, come nel caso della comunità afro americana, degli ispanici e delle persone di origine latina, che negli Usa sono meno propensi a ricevere la terapia antiretrovirale rapidamente dopo la diagnosi e quindi sperimentano più facilmente un ritardo dell'inizio delle cure. In questo senso i programmi di accesso rapido potrebbero contribuire a riequilibrare questa situazione.

Una delle potenziali limitazioni di una ART in regime rapid potrebbe essere un'incompleta ottimizzazione per via dell'indisponibilità di alcuni esami, ad esempio per i test per l'HBV e della funzione renale, ma soprattutto per i test di resistenza genotipica che sono fuori dalla portata di un inizio immediato della terapia e che nel caso di utilizzo di regimi a bassa barriera genetica può comportare un rischio più elevato di resistenza.

L'esperienza più rilevante a livello globale sulla rapid initiation è quella di San Francisco, che ha sposato questa linea a livello di comunità cittadina con una serie di programmi sia sperimentali che di accesso alla sanità pubblica. «Nel San Francisco RAPID Study pubblicato nel 2017 sono evidenziate le tre curve in cui la strategia rapid è più veloce nel raggiungimento della soppressione virale a meno di 200 copie (Figura 2), che sappiamo essere la soglia per la non trasmissione del virus» ha spiegato Antinori.

«Nella popolazione di San Francisco, socialmente abbastanza difficile e dove la quota di persone homeless o comunque con problemi sociali e instabilità abitativa è di circa 1 su 5, è stato raggiunto l'80% di applicazione di questa strategia, nel 92% dei casi in meno di una settimana e con il raggiungimento meno di 200 copie nel 91% dei soggetti» ha continuato.

I risultati presentati al congresso CROI da un team di ricerca di New Orleans mostrano come questa strategia possa funzionare anche in diverse fasce di età, oltre che in diverse etnie, supportando l'equità di intervento.

La strategia rapid è interessante anche in chiave di intreccio con il Covid-19, date le nuove esigenze di semplificazione, razionalizzazione e di diversa organizzazione dei servizi sanitari correlati dedicati all'HIV, in termini di riduzione del numero di test al basale per ridurre gli accessi, di numero di appuntamenti e della necessità di utilizzare regimi a bassa tossicità e ad alta barriera genetica che possono consentire di evitare il test di resistenza.

Uno dei maggiori problemi di questo approccio è la sua complessità: l'inizio del trattamento non è solo una questione medica ma richiede una serie di valutazioni diagnostiche, sociali, comportamentali e relazionali, mirate a preparare il paziente per ottenere un'aderenza alla terapia e una retention in care ottimali. Si tratta infatti di un modello organizzativo completamente diverso che richiede più costi e molta preparazione rispetto al modello standard.

Una strategia adottata dalle linee guida

Le linee guida americane hanno sposato ormai completamente questa strategia mentre quelle europee sono più prudenti, supportando il concetto che la terapia debba essere iniziata rapidamente ma non necessariamente in un regime di rapid initiation, che deve essere preferito o raccomandato soprattutto in situazioni particolari come la malattia avanzata, la gravidanza o l'infezione acuta, quindi nei pazienti più vulnerabili dal punto di vista anche delle ricadute cliniche e nei quali l'avvio precoce del trattamento potrebbe comportare un beneficio clinico più evidente.

Tutte le linee guida concordano che, nel caso in cui sia necessario o si opti per una strategia di avvio immediato del trattamento, vanno a restringersi automaticamente le opzioni per regimi ad alta barriera genetica. In molti centri e organizzazioni sanitarie non sarebbe infatti disponibile un test genotipico, i cui tempi non sono compatibili con un inizio della terapia anche entro i sette giorni dalla diagnosi. Devono inoltre essere regimi con il minore tasso di tossicità, per evitare che la biochimica alterata del paziente possa orientare diversamente il trattamento.

Come infatti emerso nel programma di San Francisco, molto spesso l'inizio della terapia avviene quando gli esami biochimici potrebbero non essere disponibili e non si avrebbero informazioni complete sui profili renale e metabolico. Da qui l'importanza di poter disporre di farmaci come gli inibitori dell'integrasi di seconda generazione nelle combinazioni bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) o dolutegravir (DTG), emtricitabina o lamivudina (3TC) e TAF o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), ormai raccomandate a tutti i livelli. Con questa strategia si riducono infatti le opzioni terapeutiche, dal momento che non è raccomandata la duplice terapia, per via delle limitazioni conseguenti all'impossibilità di effettuare il test di resistenza.

Bibliografia

A Antinori, WHO Goals and rapid start in HIV. 13-16 dicembre SIMIT2020.

CD Pilcher et al. The Effect of Same-Day Observed Initiation of Antiretroviral Therapy on HIV Viral Load and Treatment Outcomes in a US Public Health Setting. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 Jan 1;74(1):44-51.

HIV, ridurre il numero di nuove infezioni e trattare al meglio le esistenti

"Il primo obiettivo dei prossimi anni è quello di ridurre il numero di nuove infezioni da HIV, questo è uno degli aspetti sicuramente più importanti" esordisce così la prof.ssa Antonella Castagna, Professore associato di Malattie Infettive, Università Vita-Salute San Raffaele; Responsabile Unità Funzionale Divisione Malattie Infettive, Istituto Scientifico IRCCS San Raffaele durante una presentazione al congresso. Già il 2019 ha evidenziato una tendenza positiva per il nostro Paese. La strada per il vaccino è ancora lunga ma intanto tra farmaci preventivi e curativi di nuova generazione si spera entro 10 anni di azzerare le nuove infezioni e trattare al meglio le esistenti.

Nel 2019 ci sono state 2.500 nuove diagnosi di HIV in Italia, nel 40% dei casi con CD4 inferiori a 200 e una incidenza più elevata nella popolazione giovane che sono i nuovi "naive" che dovranno essere trattati nei prossimi anni.

Ridurre il numero di infezioni vuol dire, in ultima analisi, arrivare al vaccino che per l'HIV ha una strada ancora lunga e complessa.

"Nei prossimi anni potremo vedere risultati, e speriamo siano positivi, di due grandi trial in parallelo: uno che studia la trasmissione intrarettale e l'altro che studia la trasmissione intravaginale, con un vaccino che utilizza un vettore non replicante come l'adenovirus 26" precisa Castagna.

prof.ssa Antonella Castagna

HIV, novità nella profilassi pre-esposizione e terapia anche in caso di complicanze dovute all'aging

GUARDA IL VIDEO

Farmaci preventivi

Sul campo della prevenzione quest'ultimo è stato un anno importante; i dati degli studi HPTN 083 e HPTN 084 evidenziano che non conta il numero di farmaci utilizzati, ma conta la composizione della molecola e la modalità di somministrazione. Infatti, i long acting stanno contaminando anche il campo della prevenzione, che è ricchissimo.

Ci sono varie modalità di approccio alla prevenzione dell'infezione tra cui i farmaci per via orale long acting e gli impianti; questi ultimi finora sono rimasti un po' confinati nell'ambiente di ricerca ma ora iniziano ad avere delle prospettive per il futuro. (LE Coehlo Lancet HIV 2019).

In particolar modo, l'impianto con islatravir; questo farmaco è nuovo inibitore della traslocazione e della trascrittasi inversa che ha molteplici meccanismi d'azione che contribuiscono a fare in modo che sia un farmaco con alta barriera genetica, attivo contro le varianti resistenti.

"Abbiamo visto i dati positivi sui macachi, stiamo vedendo i dati positivi sui primi gruppi di volontari trattati con questo impianto che è stato posizionato per 12 settimane al dosaggio di 54 e 62 mg e poi rimosso" spiega Castagna.

La strada dell'impianto con islatravir ha un potenziale importante e affascinante; questo dispositivo può dare, in teoria, una protezione per quasi un anno. Le concentrazioni soglia sono per almeno 12 mesi superiori a quelle previste per raggiungere l'obiettivo.

Sul campo della prevenzione, abbiamo sicuramente molto fervore per quanto riguarda tutta l'attività di ricerca.

"Sappiamo che la riduzione del numero di nuove infezioni è legata anche a quanto abbiamo applicato la terapia antiretrovirale precoce, alla strada che è stata fatta.

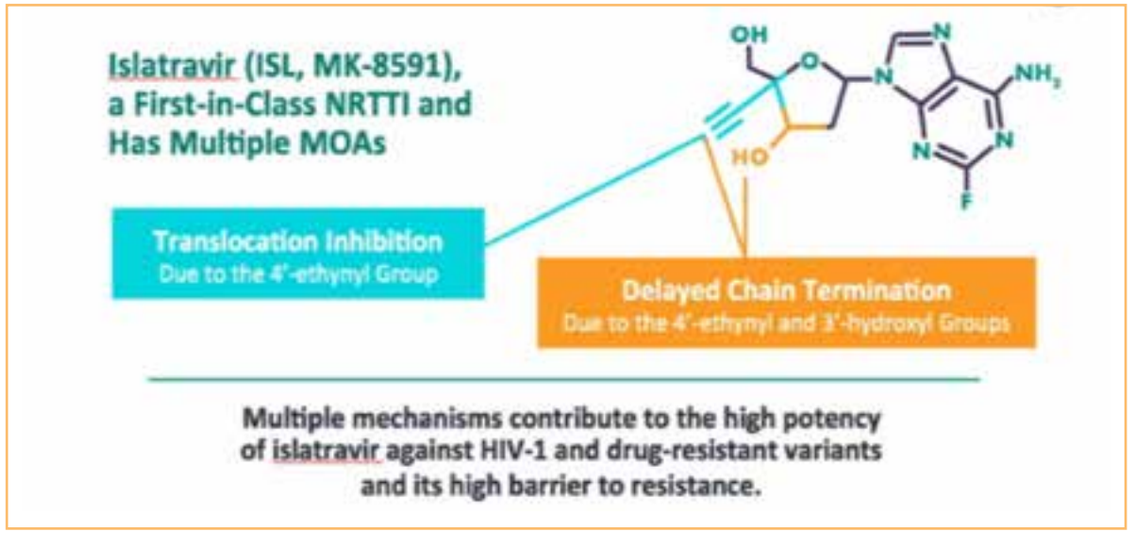


Figura 1. Struttura chimica di Islatravir.

Oggi abbiamo una pillola che permette di offrire al paziente tre farmaci. Il confronto tra bictegravir e dolutegravir a 144 settimane evidenzia risultati molto incoraggianti che possiamo osservare in pratica clinica pur ricordando che la popolazione che entra nei trial è abbastanza lontana come composizione dalla pratica clinica dalla popolazione generale basti guardare la rappresentazione delle donne all'interno degli studi clinici per darci l'idea di quanto poi sia necessaria una verifica in pratica clinica" sottolinea Castagna.

"Il futuro del prossimo anno credo che verrà arricchito dal fatto che abbiamo una classe vivace di NNRTI; abbiamo ormai a disposizione da alcuni mesi doravirina nella pratica clinica che è arrivato quasi trent'anni dopo il primo inibitore non nucleosidico" aggiunge Castagna.

Doravirina

Negli studi condotti su doravirina vi è sicuramente il limite di un mancato confronto con un inibitore delle integrasi, però doravirina è un NNRTI che oggi ha un confronto con l'inibitore delle proteasi, darunavir, rispetto a cui risulta superiore nei dati a 96 settimane.

È stata anche confrontata con efavirenz sempre a 96 settimana evidenziando una non inferiorità.

"Gli studi Gemini hanno consacrato l'approccio di una compressa con tre farmaci ma per i prossimi anni vedremo anche una compressa per offrire due farmaci. I dati di Gemini a 144 settimane sono assolutamente importanti almeno per un particolare tipo di popolazione" evidenzia Castagna.

Gli studi Gemini hanno aperto la strada al fatto che la duplice terapia antiretrovirale potrà dipendere nel futuro molto dalla composizione dei farmaci stessi.

Ad esempio, ci sono diversi studi in corso con islatravir/doravirina che è una duplice terapia molto diversa infatti la barriera genetica è una combinazione tra i due farmaci diversi con profili di tollerabilità che si stanno rivelando molto validi.

I dati a 96 settimane di Molina et al presentati lo scorso anno a Glasgow, evidenziano che la percentuale di discontinuazione è legata agli eventi avversi e tra i pazienti che hanno ricevuto islatravir vi è una percentuale molto bassa di discontinuazione pari al 2.2%; "un dato sicuramente interessante per lo sviluppo del farmaco così come è interessante la percentuale che i pazienti trattati con islatavir hanno una HIV RNA superiore alle 200 copie sono nell'ordine dello zero, anche se saranno gli studi di fase III a dirci la verità" aggiunge Castagna.

Questi studi di fase II hanno aperto la strada agli studi ILLUMINATE, un panorama di studi importante con una duplice terapia basata non più sugli inibitori dell'integrasi ma su trascrittasi inversa e traslocazione e quindi con uno spettro di valutazione di safety completamente diverso.

"Voglio ricordare che ridurre a zero il numero di nuove infezioni significa ridurre a zero il numero di pazienti multiresistenti; questo è un altro obiettivo importante dei prossimi anni che non possiamo prevedere se riusciremo a raggiungere. I dati che arrivano dagli studi di prevalenza di resistenza nei naive in giro per il mondo, creano qualche allarme. Per tale motivo bisogna evitare anche nel nostro paese che il numero di pazienti con multi resistenza aumentino anzi questo numero va ridotto." precisa Castagna.

Anche in questo senso un farmaco come doravirina, che ha un profilo di resistenza peculiare rispetto agli altri non nucleosidici, può aiutarci in questa strada anche sulla base del profilo mutazionale che noi vediamo nei pazienti che falliscono doravirina.

Dei vari studi ILLUMINATE ha grande rilevanza proporre questa combinazione in duplice basandosi sulla inibizione della trascrittasi della traslocazione inversa anche nel setting dei multi falliti.

È prevista una prima parte di valutazione dei singoli componenti: islatravir, doravirina e poi della combinazione a sette giorni per poi vedere quanto questa associazione possa aiutare nel mantenere nel tempo la viremia negativa.

"Il panorama che dovremo affrontare è quello della semplificazione e dell'ottimizzazione terapeutica visto che i pazienti in terapia antiretrovirale sono oltre 100mila perciò grazie all'arrivo anche in Italia dei long acting contaminerà molto positivamente questo setting.

Dobbiamo tener conto di poter offrire uno scenario di opzioni che sono anche ben tollerate, che hanno poche interazioni in questo senso non sono stati segnalati eventi avversi di grande rilievo con doravirina" sottolinea Castagna.

Doravirina è un farmaco poco conosciuto nei confronti degli NNRTI ma può aiutare anche nella gestione del paziente con infezione da HIV con depressione e su interazioni farmacologiche.

Nel confronto con efavirenz a 96 settimane sui problemi neuropsichiatrici nel paziente naive ha dato buoni risultati sia in caso di disturbi del sonno che sulla depressione.

Ha anche un impatto positivo sui lipidi che emerge nel confronto a 96 settimane con darunavir/ritonavir e anche nei confronti di efavirenz, anche qui a 96 settimane (**Fig. 2**).

Doravirina è un farmaco che di cui conosciamo bene il profilo, per lo meno per i dati disponibili ad oggi; il problema impor-

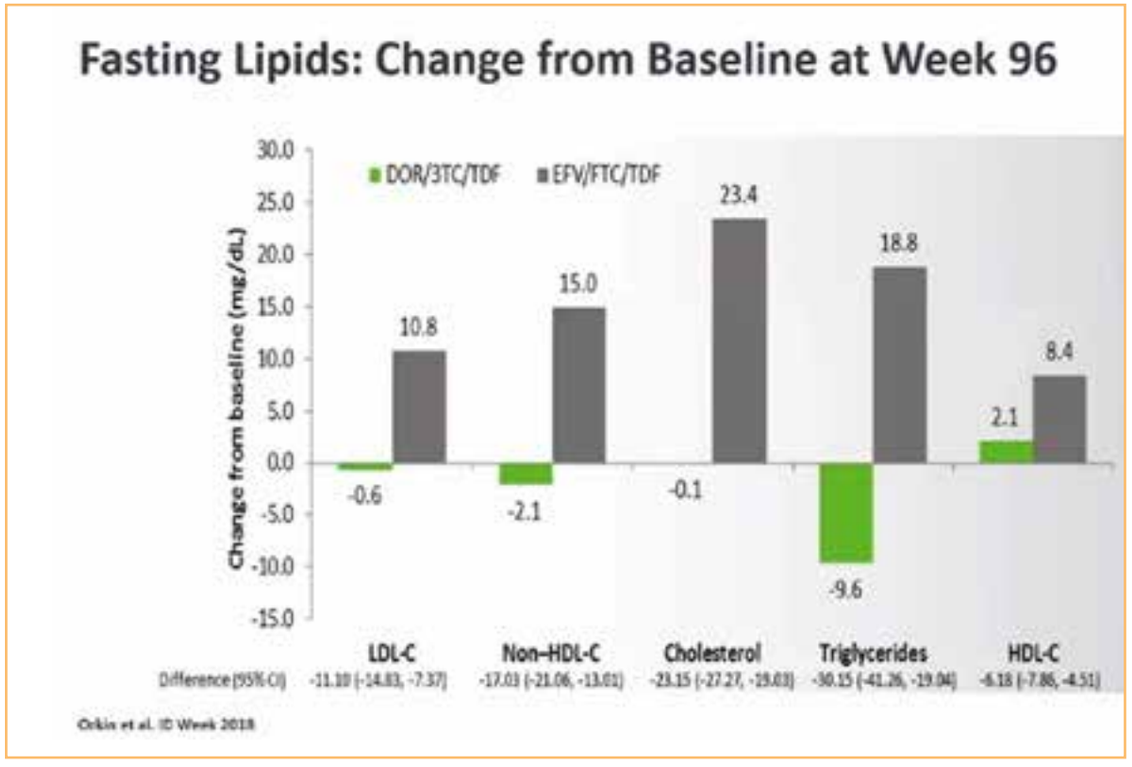


Figura 2. Studio DRIVE-AHEAD, effetto di doravirina ed efavirenza sui lipidi.

tante è di avere un minor numero di infezioni nei naive, un minor numero di pazienti in fallimento virologico e di mantenere i pazienti in buona salute.

Infiammazione sistemica

A tal proposito è noto come il problema dell'infiammazione cronica sistemica fa da driver per tutte le problematiche di comorbilità che presentano i pazienti.

L'ingranaggio è multifattoriale, HIV e terapia antiretrovirale sono solo un elemento di questo ingranaggio che scatena l'infiammazione cronica che è poi responsabile delle patologie che oggi vediamo nei nostri pazienti.

Oggi al problema della lipodistrofia periferica e centrale si sta aggiungendo il problema dell'obesità. È un fenomeno che va studiato con molta attenzione.

È noto che vi sono una serie di fattori legati al weight gain: demografici, genetici, legati alla terapia, stile di vita e all'HIV di per sè perché il danno sembra più importante laddove vi sia un'immunodeficienza e un'elevata replicazione virale.

Nello studio ADVANCE è evidente la differenza tra inibitori dell'integrasi e non nucleosidici (in questo caso dolutegravir ed efavirenz) e va spiegata considerando tutte le sue componenti.

Lo studio evidenzia bene il segnale dell'obesità associato a un aumento laddove noi trattiamo con i nucleosidici. Si vede un aumento dell'obesità viscerale e della fibrosi a livello epatico, la steatosi epatica. Quest'ultimo dato oggi si sta correlando a diversi ulteriori elementi come la sindrome metabolica, il diabete mellito.

In alcuni casi bisogna anche optare per uno switch se i pazienti possono beneficiarne. È un problema sicuramente legato agli stili di vita, vi à anche una base genetica ma in alcuni casi il medico deve anche porsi la domanda se cambiare terapia.

Ad oggi si sa che gli inibitori dell'integrasi sono in qualche modo coinvolti nella problematica obesità, come anche il genere femminile, la razza nera, l'età sopra i 60 anni.

Lo studio DORAL è uno studio di collaborazione italiana, francese e spagnola che valuterà una nuova dual utilizzando doravirina per il suo noto profilo di safety insieme a raltegravir, inibitore dell'integrasi che sembra essere meno afflitto dal problema obesità. I dati si sapranno nel corso del 2021.

In un'analisi post hoc del 2019 i ricercatori hanno confrontato tutti i pazienti che avevano ricevuto doravirina con tutti i pazienti che avevano ricevuto darunavir-ritonavir ed efavirenz.

Dal confronto emerge un buon profilo del farmaco rispetto ai due competitor; la quota di pazienti che supera il 10% del peso corporeo è simile tra i tre bracci ed anche l'aumento del BMI (**Fig. 3**).

Quindi, il weight gain associato a doravirina sembra simile a quello che noi vediamo con efavirenz e che vediamo con darunavir-ritonavir. Doravirina è un farmaco che potrebbe offrire una soluzione se il problema obesità diventa importante anche se ancora oggi non sappiamo qual è l'effetto di uno switch back da inibitore dell'integrasi.

Lo studio DRIVE-SHIFT permette di fare un confronto di lungo termine su doravirina/3TC/tenofovir in persone con un'età media di 43 anni, con buoni CD4, con un peso allo switch abbastanza significativo.

Si riconferma il dato sui lipidi a 144 settimane che è un elemento collegato alla genesi della sindrome metabolica.

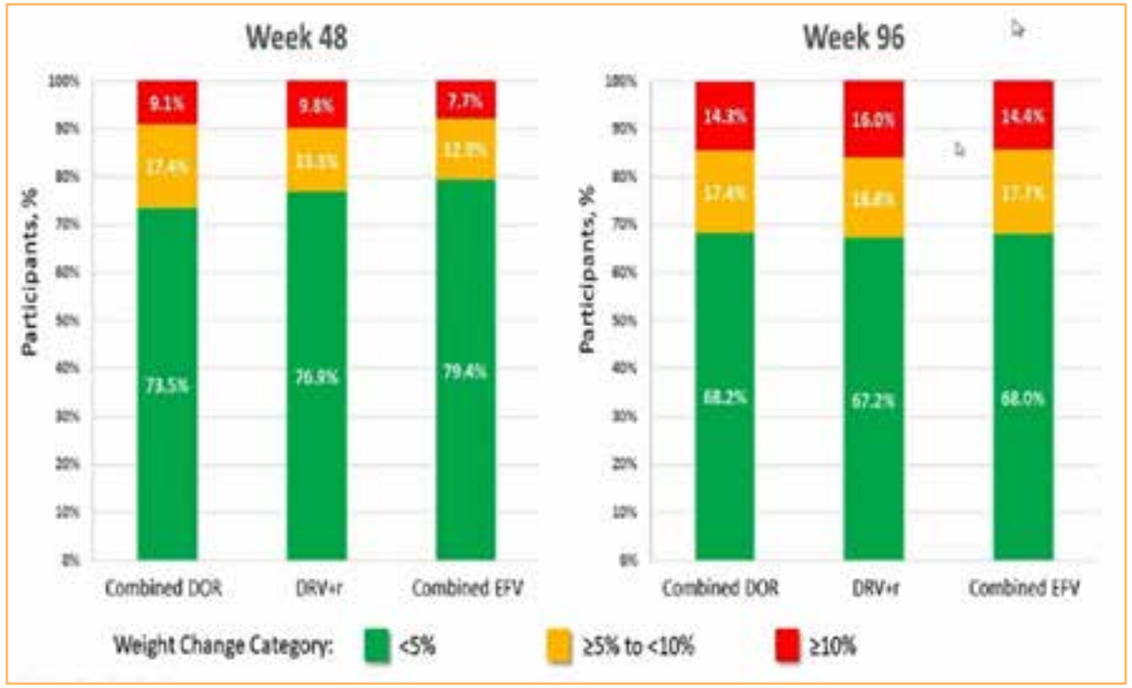


Figura 3. Variazioni di peso dopo trattamento con doravirina, o darunavir-ritonavir o efavirenz.

prof. Giovanni Di Perri

HIV, come agire per limitare aumento di peso ed obesità

GUARDA IL VIDEO

Le altre conclusioni relativamente all'aumento di peso sono legate al fatto che utilizzando doravirina/3TC/TDF l'aumento di peso sembra modesto a 144 settimane e non sembrano apprezzarsi significative differenze rispetto a sesso, razza ed etnicità.

In conclusione, come sottolinea Castagna: "Penso che il problema dell'aumento ponderale sarà un problema che dovremo gestire in una quota probabilmente piccola di pazienti alle nostre latitudini, più importante in altre zone. Avere a disposizione una serie di opzioni multiple potrà permetterci di intervenire più efficacemente.

La Vision dell'NHI per la prossima decade è quella di un mondo dove le nuove infezioni da HIV sono rare e dove tutte le persone possano avere, senza alcun tipo di discriminazione, accesso a cure di alta qualità, senza stigma e discriminazione".

		DRIVE FORWARD P018-NCT02275780	DRIVE-AHEAD P021-NCT02403674	DRIVE-SHIFT P024-NCT02397096
Trial design	**Phase**	Phase III	Phase III	Phase III
	Design	Randomized, double-blind, non-inferiority	Randomized, double-blind, non-inferiority	Randomized, non-inferiority, double-blind, switch study
	Partecipants	766 treatments-naive adults with no documented RAMs	734 treatments-naive adults with no documented RAMs	673 adults with viral suppression > 6 month with no documented RAMs
	Duration	96 weeks	96 weeks double-blind period + 96 weeks open label period	48 weeks
Arms	**DOR arm**	DOR (100 mg) + TDF/FTC ora ABC/3TC with matching placebo (n=383)	Single tablet regimens DOR/3TC/TDF (100/300/300 mg) with matching placebo (n=364)	Single tablet regimens DOR/3TC/TDF (100/300/300 mg) immediate switch (n=450), or 24 week delay switch (n=223)
	Comparator	DRV + RTV (800/100 mg) + TDF/FTC or ABC/3TC with matching placebo (n=383)	Single tablets regimens EFV/TDF/FTC (600/200/300 mg) with matching placebo (n=364)	b/DRV, b/ATV, b/LPV, b/EVG, EFV, NVP or RPV + 2NRTis
Results: partecipants (%) with viral suppression	**Week 48**	84 *versus* 80% (MD: 2.1%, 95% CI: -2.725 to 6.924)	84 *versus* 80.8% (MD=3.5%, 95%, CI: -2.0 to 9.0)	90.8 *versus* 94.6% (MD:-3.8, 95% CI: -7.9 to 0.3)
	Week 96	72 *versus* 66% (MD: 7.1%, 95% CI: 0.5 to 13.7)	78 *versus* 74% (MD: 3.9%, 95% CI: -2.4 to 10)	N/A
Results: Mean CD4+ cell count from baseline (cell/µl)	**Week 48**	+193 *versus* +186 (MD 7.1, 95% CI: 20.8 to 35.0)	+198 cells *versus* +188 cells (MD 101, 95% CI: -16.1 to 36.3)	+14 in early switch group
Results: conclusion		Superiority	Non-inferiority	Non-inferiority

Tabella 1. Overview degli studi clinici di fase 3 condotti per valutare efficacia e sicurezza di doravirina.

Bibliografia

A Castagna. Caring for PLWH: Preparing for next decade. SIMIT 2020 13-16 dicembre.

LE Coelho et al., Pre-exposure prophylaxis 2.0: new drugs and technologies in the pipeline. Lancet HIV 2019 Nov;6(11):e788-e799. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30238-3. Epub 2019 Sep 23. Leggi

C Orkin et al., Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. Clin Infect Dis 2020 Dec 18;ciaa822. doi: 10.1093/cid/ciaa822. Online ahead of print. Leggi

M OJohnson et al., Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2019 Aug 1;81(4):463-472. doi: 10.1097/QAI.0000000000002056. Leggi

Passaggio a una combinazione con doravirina: sicuro, efficace e senza impatto sul peso corporeo. Lo studio DRIVE-SHIFT

DRIVE-SHIFT è uno studio di non inferiorità in aperto, con controllo attivo, su pazienti adulti con HIV-1 soppressi virologicamente da almeno 6 mesi con 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa più un inibitore della proteasi potenziato, elvitegravir o un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa. I pazienti sono stati randomizzati (2:1) per passare al trattamento con doravirina 100 mg una volta al giorno insieme a lamivudina 300 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (DOR/3TC/TDF) o per continuare la loro terapia corrente (regime basale) per 24 settimane.

L'endpoint primario era la percentuale di partecipanti con HIV-1 RNA sotto 50 copie/mL (definito dall'approccio FDA Snapshot).

Il confronto primario era tra DOR/3TC/TDF alla settimana 48 rispetto al regime basale alla settimana 24 e il confronto secondario tra i gruppi alla settimana 24 (margine di non inferiorità, 28%).

I risultati hanno incluso 670 partecipanti (447 DOR/3TC/TDF, 223 con regime basale).

Alla settimana 24, il 93,7% dei trattati con DOR/3TC/TDF vs 94,6% di quelli trattati con il regime basale aveva HIV-1 RNA inferiore alle 50 copie/mL [differenza 20,9 (da 24,7 a 3,0)].

Alla settimana 48, il 90,8% di DOR/3TC/TDF aveva HIV-1 RNA sotto le 50 copie/mL, a dimostrazione della non inferiorità rispetto al regime basale alla settimana 24 [differenza 23,8 (da 27,9 a 0,3)].

Nei partecipanti che all'ingresso nello studio erano in terapia con inibitore della proteasi potenziato con ritonavir, le riduzioni medie di colesterolo LDL a digiuno e non di HDL alla settimana 24 erano significativamente maggiori per DOR/3TC/TDF rispetto al regime basale ($p<0,0001$).

Eventi avversi si sono verificati nel 68,9% dei partecipanti con DOR/3TC/TDF e nel 52,5% con il regime basale entro la settimana 24, e quelli che hanno portato all'interruzione del trattamento hanno avuto una frequenza del 2,5% e dello 0,4%, rispettivamente.

Gli autori dello studio concludono che il passaggio alla terapia con DOR/3TC/TDF una volta al giorno è un'opzione generalmente ben tollerata per mantenere la soppressione virale in pazienti che hanno bisogno di un cambio di terapia.

Inoltre, punto molto importante dello studio, dopo lo switch ad una terapia di combinazione costituita da doravirina/lamivudina/tenofovir diproxil fumarato in pazienti virologicamente stabili, l'aumento di peso è stato modesto valutato anche oltre le 144 settimane.

Il cambiamento medio del peso è stato inferiore ad un kg a 6 mesi e 12 mesi dallo switch e da 1,2 kg a 1,4 kg dopo più di 2 anni di trattamento con DOR/3TC/TDF. Nella maggior parte dei casi (oltre il 70% dei pazienti) l'aumento del peso è stato inferiore al 5%.

HIV, bictegravir/emtricitabina/TAF efficace e ben tollerato anche in presenza di più comorbidità

Nei pazienti affetti da HIV, sia naïve al trattamento che con precedente esposizione agli antiretrovirali, la combinazione bictegravir/emtricitabina/TAF (B/F/TAF) si è dimostrata efficace e ben tollerata, anche nei soggetti che presentavano comorbidità. Sono i risultati a 12 mesi dello studio osservazionale real-world BICSTaR presentati al congresso sotto forma di poster.

«Per riassumere, nella pratica clinica bictegravir è risultato efficace e ben tollerato sia nei pazienti naïve che con precedente esposizione a terapie antiretrovirali, anche in quelli con più comorbidità all'inizio del trattamento» ha dichiarato la prof.ssa **Antonella D'Arminio Monforte**, Professore Ordinario di Malattie Infettive, Direttore Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Milano; Direttore Struttura Complessa di Malattie Infettive, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano. «Entrambi i gruppi di pazienti hanno riportato un mantenimento della loro qualità di vita, che nei naïve è ulteriormente migliorata nei parametri psicologici».

Negli Usa la combinazione B/F/TAF (Biktarvy) è indicata come regime completo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti che non hanno una storia di trattamento antiretrovirale o per sostituire l'attuale terapia nei soggetti virologicamente soppressi con un regime antiretrovirale stabile per almeno tre mesi, senza storia di fallimento del trattamento e senza mutazioni note associate a resistenza ai singoli componenti del farmaco.

Il trial BICSTaR

Lo studio osservazionale di coorte BICSTaR (BICtegravir Single Tablet Regimen) tuttora in corso ha arruolato pazienti da trattare con la combinazione antiretrovirale bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) sia naïve che con precedente esperienza, allo scopo di valutare nella pratica clinica l'efficacia e la tollerabilità di bictegravir.

Attualmente i dati si riferiscono a 12 mesi di follow-up (marzo 2000), con l'obiettivo di raggiungere un totale di almeno 1400 pazienti trattati da seguire per 2 anni. Al dodicesimo mese sono stati verificati la rilevabilità o meno della carica virale, l'aderenza al trattamento, gli eventi avversi, peso e indice di massa corporea (BMI) e la qualità di vita attraverso un questionario.

I 429 pazienti experienced nel 71% dei casi provenivano da un altro inibitore delle integrasi (INSTI), prevalentemente dolutegravir ed elvitegravir, e per il 58% da regimi comprendenti TAF. Al basale il 75% degli experienced e il 51% dei naïve aveva almeno una comorbidità, soprattutto problemi neuropsichiatrici, iperlipidemia, ipertensione e malattie cardiovascolari. Oltre un terzo dei partecipanti aveva più di tre comorbidità al basale.

Gli outcome dello studio includevano:

- HIV-1 RNA <50 copie/ml

- Persistenza del trattamento
- Aderenza al trattamento (tramite scala analogico-visiva)
- Eventi avversi correlati al farmaco
- Variazioni del peso e dell'indice di massa corporea (BMI)
- Qualità della vita (QoL) tramite il questionario SF-36

B/F/TAF efficace e ben tollerato

Al dodicesimo mese la terapia si è dimostrata efficace (HIV RNA < 50 copie/ml) nel 100% dei naïve e nel 96% dei soggetti experienced. Dopo stratificazione in base alle diverse categorie di pazienti non sono emerse differenze tra maschi e femmine e tra più o meno di 50 anni di età nei naïve, mentre è stata rilevata una differenza non particolarmente significativa nei soggetti treatment experienced sopra i 50 anni, nei quali il trattamento è risultato efficace nel 93% dei casi rispetto al 96-97% delle altre popolazioni (**Fig. 1**).

Pochi gli effetti collaterali che hanno portato all'interruzione del trattamento: 6,8% negli experienced e 3,6% nei naive, principalmente di tipo neuropsicologico e in pochi casi nausea, diarrea e incremento ponderale. Un aumento del peso di circa 2 kg dopo 12 mesi si è verificato soprattutto nella popolazione naïve, fatto spiegabile con la stratificazione sulla base del peso iniziale: il maggior incremento di peso si osserva nei soggetti con un peso iniziale minore, ovvero quelli più provati dall'infezione da HIV e che erano in stato di dimagramento.

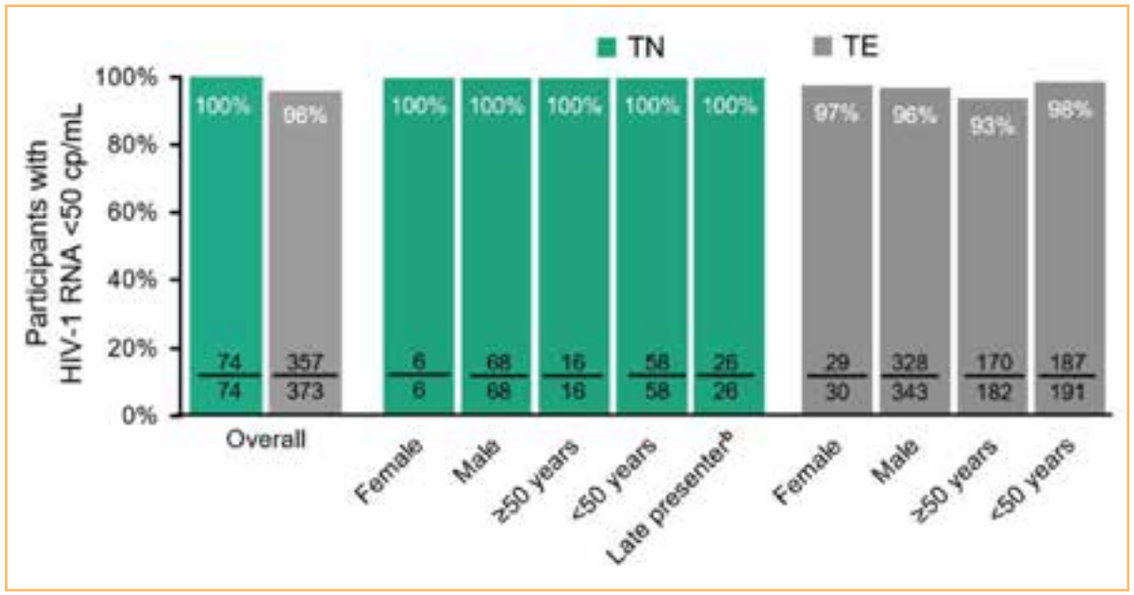


Figura 1. Efficacia di B/F/TAF dopo 12 mesi (TN=tratment naive, TE=treatment experienced).

I patient-reported outcome (PRO) sono stati valutati tramite una scala di qualità di vita fisica e psichica: nei naïve è stato rilevato un aumento della percentuale di soggetti che hanno migliorato i punteggi, soprattutto della sfera psichica, mentre negli experienced non c'è stata una variazione rilevante.

La combinazione B/F/TAF è risultata efficace e ben tollerata nella pratica clinica di routine. Questi dati supportano l'efficacia nel mondo reale, la sicurezza e la persistenza della terapia nei soggetti naïve al trattamento e con precedente esperienza, caratterizzati da un'elevata prevalenza di comorbidità al basale» hanno concluso gli autori. «Le analisi PRO supportano il profilo favorevole di B/F/TAF in un contesto reale».

Bibliografia

A d'Arminio Monforte et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in routine clinical practice for people living with HIV (PLWH): a 12-month analysis of safety and effectiveness from the BICSTAR study. 13-16 dicembre SIMIT2020.

HIV, quale trattamento per la rapid initiation della terapia?

L'introduzione della strategia di avvio rapido della terapia nei pazienti con HIV per migliorare il controllo dell'infezione a livello individuale e soprattutto per il controllo della viremia nella popolazione, comporta determinate scelte terapeutiche, soprattutto nei riguardi delle terapie e due o tre farmaci.

«Nell'ambito di una strategia tra una terapia a due o tre farmaci in un paziente naïve dobbiamo prendere in considerazione dei concetti fondamentali e tra questi sicuramente quello della RAPID ART, e un inizio della terapia tra 7 e 14 giorni dalla diagnosi può considerarsi tale» ha spiegato il prof **Sergio Lo Caputo**, AOU Malattie infettive del Policlinico Riuniti di Foggia, Università di Foggia. «Questa soluzione presenta una serie di limitazioni, come un minore impiego della duplice terapia, che in questo caso è una seconda scelta rispetto alle combinazioni con gli inibitori dell'integrasi più due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa virale (NRTI)».

Un fatto che trova conferme nei risultati del trial STAT presentati al congresso di Glasgow 2020, dai quali emerge che iniziando la terapia con DTG/3TC entro 14 giorni dalla diagnosi si raggiunge un successo virologico dell'87% dopo 24 settimane. Da tenere presente che una certa percentuale di pazienti ha richiesto il cambio della terapia a seguito dell'esito di alcuni test che sono stati messi a disposizione del clinico solo successivamente, tra cui i marcatori dell'epatite B e l'eventuale presenza di resistenze agli NRTI.

prof. Sergio Lo Caputo

Rapid ART, benefici dall' "avvio rapido" della terapia antiretrovirale nelle persone con HIV

GUARDA IL VIDEO

Come gestire pazienti e condizioni diversi

Pazienti in stadio avanzato - Questa popolazione, che rappresenta una fetta considerevole, richiede una particolare attenzione e può beneficiare di una terapia più rapida. Se si considera che il 24% delle nuove diagnosi presenta AIDS in atto, la strategia terapeutica è sicuramente più orientata verso l'impiego del terzo farmaco.

Resistenze - Purtroppo poco valutate in molti centri italiani, negli studi in vitro che hanno simulato la forgiveness (la capacità di un regime terapeutico di raggiungere e sostenere la soppressione virale, nonostante l'aderenza non ottimale), è emerso come con la combinazione a tre farmaci bictegravir,

emtricitabina e tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) lo sviluppo di resistenze sia meno comune rispetto alla duplice terapia dolutegravir e lamivudina (DTG/3TC).

Mutazioni - Allo stesso modo, anche in presenza di mutazioni come la 184, una triplice terapia con inibitori dell'integrasi ha una possibilità nettamente maggiore di continuare ad avere un successo virologico nel tempo.

«Vi sono anche altri aspetti da considerare, come la durability, la riduzione del DNA virale e l'immunoattivazione, quindi una serie di problematiche ancora non completamente chiare ma fondamentali per il decorso della malattia, che mostrano come con 144 settimane in regime a tre farmaci si ottenga un'ottima risposta dal punto di vista virologico» ha spiegato Lo Caputo. «Anche con due farmaci si raggiungono risultati simili dal punto di vista dell'efficacia, ma stratificando i risultati dei trial GEMINI, gli studi di riferimento per i pazienti naïve in regime a due farmaci, si osserva come con questa soluzione l'efficacia sia comunque inferiore».

Effetti collaterali - Nei pazienti naïve l'impiego di terapie a due o tre farmaci non comporta grosse differenze dal punto di vista della tollerabilità e degli effetti collaterali, come anche per il weight gain.

Infezione acuta - In questi soggetti la presenza di infezione acuta richiede che la terapia antiretrovirale sia estremamente efficace e sia in grado di ridurre il più possibile il fenomeno dell'immunoattivazione e il rapporto CD4/CD8, che ha il ruolo di marker prognostico per la mortalità.

HIV-1 DNA reservoir - I dati a lungo termine sono disponibili per la triplice terapia e per gli aspetti immunologici e virologici come il DNA virale bisogna far riferimento a follow-up lunghi, mentre per la duplice terapia per ora sono disponibili solo dati iniziali.

Switch da triplice a duplice terapia - Rispetto alla triplice terapia, il trattamento con la combinazione a due farmaci è associato a una probabilità 2-3 volte maggiore di provocare un aumento dei marker di coagulazione e infiammazione durante il follow-up, come i D-dimeri (predittore di progressione della malattia da virus Hiv-1) e la proteina C-reattiva.

Epatite B - Anche la presenza di epatite B fa sì che alcuni classi di pazienti devono per forza essere orientate verso una terapia a tre farmaci con TDF o TAF.

Pazienti anziani - I soggetti sopra i 65 anni di età sono poco rappresentati negli studi registrativi e per essi disponiamo principalmente di dati con terapie a tre farmaci.

Qualità di vita - Anche riguardo allo stato di benessere del paziente, legato al verificarsi di disturbi dell'apparato gastrointestinale, del sonno e della sfera psicologica, sono disponibili dati molto positivi con la combinazione BIC/FTC/TAF e meno con quella a base di dolutegravir.

Nuove opzioni terapeutiche - Le strategie a due farmaci che non comprendono gli NRTI aprono uno scenario ancora poco conosciuto ma estremamente interessante. Sono le terapie long acting con cabotegravir e rilpivirina e altre nuove combinazioni di futura introduzione con islatravir più doravirina, classi completamente diverse ma molto interessanti per via dell'elevata potenza e della bassa tossicità.

Covid-19 - Come indicato nelle linee guida, in epoca Covid è fondamentale iniziare con regimi ad alta barriera genetica, poca tossicità ed elevata efficacia.

Quando effettuare lo switch da triplice a duplice terapia?

Secondo i dati della coorte ICONA, in Italia molti dei pazienti stabilmente soppressi sono sottoposti a un regime con emtricitabina/TAF/rilpivirina (FTC/TAF/RPV), considerato a bassa barriera genetica. Questi soggetti stanno bene e non hanno fenomeni tossicità, per cui dal punto di vista della strategia terapeutica diventa difficile capire se è necessario modificare il trattamento.

«Nello switch tra regimi a tre e a due farmaci i dati sono comunque molto soddisfacenti. Diversi studi riportano piccole differenze tra i due approcci, soprattutto dal punto di vista della discontinuation, mentre in termini di efficacia virologica, anche a lungo termine, i risultati sono positivi» ha aggiunto. «In ICONA lo switch al regime DTG/3TC è stato prescritto al 20% circa dei pazienti con precedenti fallimenti, che al dato finale sono stati molto pochi. Poter disporre dei dati del genotipo storico dei veri fallimenti virologici è molto importante nel momento in cui dobbiamo decidere se effettuare uno switch a due farmaci.

Anche la frequenza di effetti collaterali, anche lievi, è rilevante in un soggetto sottoposto a switch. Cambiare il regime terapeutico deve rappresentare un vantaggio per il paziente e i dati non depongono a favore dell'uso di dolutegravir, soprattutto per i problemi legati al sonno, rispetto ad altri terzi farmaci.

«Per riassumere, una gestione ottimale del paziente Hiv e soprattutto della sua terapia deve considerare la potenza, la tollerabilità anche relativa ai disturbi lievi, la maggior garanzia di un'ottima aderenza e le problematiche di forgiveness, considerando che il trattamento deve essere assunto per tutta la vita» ha concluso il prof. «Con l'obiettivo organizzativo e sanitario di raggiungere i target 90 90 90, si affaccia la possibilità di considerare anche un quarto 90 che prevede, in un'ottica di strategia a lungo termine, di tenere presente il benessere del paziente nel suo complesso».

Safety a lungo termine (profilo renale osseo lipidico) e weight change

Una volta raggiunto l'endpoint primario dell'efficacia, il principale obiettivo nel trattare i pazienti con HIV è quello della sicurezza. Piccole variazioni in alcuni parametri fisiologici non possono essere percepite dal paziente nell'immediato, ma possono influire sulla sua qualità della vita dopo anni di trattamento. È quindi compito del medico valutare in termini predittivi quale potrà essere il futuro di chi è sottoposto a una determinata terapia.

«I nuovi farmaci hanno cambiato molto la strategia, aumentando l'aspettativa di vita ma non il tempo libero dalla malattia, quindi il gap iniziale si è solo spostato in avanti ma di fatto è rimasto lo stesso. Bisogna quindi migliorare l'effetto protettivo delle terapie» ha fatto presente il dr. **Marco Borderi**, UO Malattie infettive Ospedale Sant'Orsola Malpighi di Bologna.

Rene

«Spesso si tende a non dare peso alla diminuzione di un solo millilitro di filtrazione glomerulare, ma anche questo piccolo cambiamento è rilevante. Dato che si tratta di 1 ml al minuto, è facile capire che nell'arco di 24 ore questo si traduca in circa un litro e mezzo di minor filtrato, che in un trattamento a lungo termine assume sicuramente un peso importante» ha spiegato. «L'impatto sul futuro non viene percepito dal paziente nell'immediato, spesso purtroppo anche dal medico. La riduzione del filtrato comporta un aumento degli eventi cardiovascolari, perché quel solo millilitro è espressione di una endotelite del glomerulo, a sua volta espressione di una endotelite sistemica».

A livello dei tubuli renali TDF ha mostrato tossicità mitocondriale con riduzione del riassorbimento di fosforo che può favorire l'osteomalacia. I nuovi farmaci hanno insegnato che si verifica un falso deficit tubulare, dovuto al fatto che le sostanze vengono secrete e riassorbite in misura diversa. Non potendo fare l'esame delle urine delle 24 ore non si ha questa percezione e, dato che ci si basa sulla clearance della creatinina misurata in base alla concentrazione plasmatica, in pratica viene rilevato un fenomeno che non ha valenza di un danno tubulare, che di fatto non si sta verificando.

Negli adulti anziani (>65 anni) è importante tenere presente il calo fisiologico della filtrazione con l'aumento dell'età, che quindi non va confrontata con i valori basali a inizio studio ma con una potenziale filtrazione "immaginaria" che tenga conto del passare del tempo durante la sperimentazione, specialmente se a lungo termine. Il delta di fatto risulta essere minore di quello che viene rappresentato nei dati finali dei trial, per effetto del passare del tempo.

Ossa

La salute del rene impatta su quella delle ossa, in parte per la regolazione dei livelli di vitamina D e in parte per il riassorbimento di calcio e fosforo, quindi un miglioramento delle condizioni renali dovrebbe tradursi in un miglioramento a livello osseo, verosimilmente con una riduzione del rischio di fratture.

«Per un soggetto di 60 anni possibilità di arrivare a 85 anni è di circa l'80%, ma nell'eventualità di una frattura femorale si riduce fino a meno del 20% e al di sotto del 40% in caso di frattura vertebrale» ha detto Borderi. «Riguardo al rimodellamento osseo, tenofovir e inibitori delle proteasi stimolano negli osteoblasti la produzione del recettore RANKL, che favorisce il legame con gli osteoclasti e la loro successiva maturazione, con un effetto distruttivo finale sull'osso. Un processo che sembra fortunatamente reversibile interrompendo il trattamento, a livello sia dell'osso trabecolare che corticale».

Lipidi

Sul rischio cardiovascolare impatta il profilo lipidico del paziente. Nei dati a lungo termine sembra paradossalmente esserci un minore nocumento sui lipidi, come conseguenza dell'effetto statina-like del TDF, ampiamente utilizzato negli anni scorsi. Eliminando il TDF dalla terapia e inserendo il TAF è vero che si perde questo effetto di riduzione sui lipidi, ma le conseguenze sui livelli trigliceridi non preoccupano perché maggiormente correggibili e con un modesto impatto sul rischio cardiovascolare, mentre si ha solo un lieve aumento del rapporto HDL/LDL che rimane stabile nel tempo.

«In sostanza, dovendo scegliere tra un danno potenziale a livello lipidico od osseo, sarebbe preferibile accettare il primo, per la cui gestione vi sono maggiori margini di intervento rispetto all'osso, sul quale vi sono minori opzioni terapeutiche (vitamina D, calcio, alendronati)» ha aggiunto.

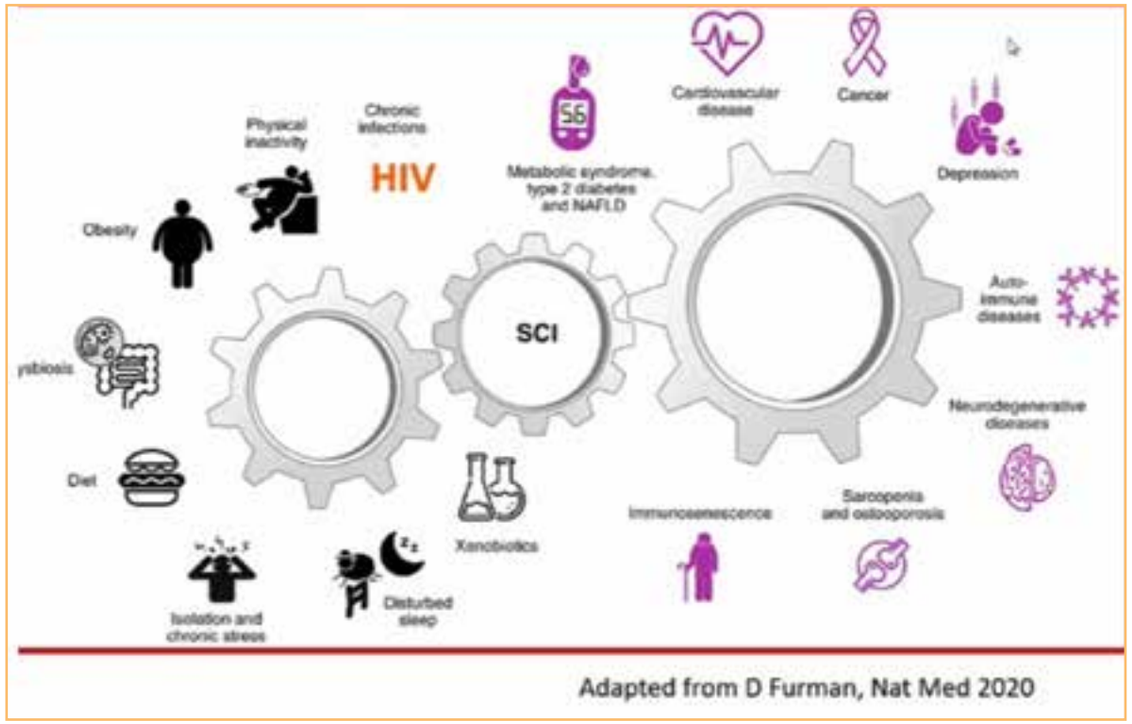


Figura 4. Hiv, come mantenersi in salute.

Weight gain

A oggi i dati disponibili si riferiscono al breve termine, tra le 48 e le 96 settimane, e nei pazienti naïve contemplano variazioni di peso comunque modeste, pari a incrementi mediamente di 1-2 kg, che nei soggetti invece sottoposti a switch arrivano anche a 3 kg. Vero che un aumento di peso impatta sull'indice di massa corporea, ma se a questo incremento si associ un evento cardiovascolare è argomento ancora controverso.

Bibliografia

S Lo Caputo, Current treatment strategies: 3-drug combinations and 2-drug combinations. 13-16 dicembre SIMIT2020.

M Borderi, Long-term safety in HIV: renal/bone/lipids/weight change. 13-16 dicembre SIMIT2020.

C Rolle et al. Feasibility, efficacy, and safety of using dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC) as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV (PLWH): the STAT study. Presented at HIV Glasgow 2020.

HIV, come ottimizzare la terapia nei pazienti con viremia controllata

Ottimizzare la terapia antiretrovirale significa soprattutto avere una convenienza del trattamento attraverso lo switch verso il regime a singola compressa, ma anche migliorare la tollerabilità e trattare o ridurre il rischio di effetti collaterali nel lungo termine. Così ha aperto la sua relazione al congresso SIMIT 2020 il prof. **Carlo Torti**, Professore Associato in Malattie Infettive presso l'Università Magna Graecia di Catanzaro.

Oltre a questo è importante porre particolare attenzione al profilo clinico del paziente, soprattutto in relazione a comorbidità che impongono delle scelte terapeutiche appropriate, al problema della polipharmacy, particolarmente importante nei pazienti con comorbidità, per lo più gli anziani, e alla gravidanza.

Scelte strategicamente inappropriate sono l'inseguire continuamente l'impiego dei regimi più nuovi, poco caratterizzati dal punto di vista delle tossicità nel lungo termine, e la troppa attenzione ai costi perché anche se qualche ottimizzazione della terapia passa attraverso una spesa maggiore, è accettabile dal punto di vista deontologico ed etico, ha commentato Torti.

Uno degli obiettivi fondamentali rimane assicurare la soppressione virologica, anche perché, per quanto le opzioni terapeutiche siano oggi più numerose, bisogna evitare di perdere delle classi di farmaci nel caso in cui vi sia un virological escape con un'emergenza di mutazioni di resistenza.

Le terapie oggi disponibili

Le armi a disposizione del clinico (**Fig. 1**) sono i regimi single tablet (STR), a tre farmaci e a due farmaci, che stanno acquisendo sempre più importanza nell'armamentario terapeutico.

Di recente hanno preso piede gli inibitori dell'integrasi e, dato che lo switch a questi regimi è stato ben tollerato dai pazienti, sono stati via via più usati nella pratica clinica. I primi approcci hanno coinvolto lo switch a raltegravir, strategia che negli

Key Studies	Switch From	Switch to
380-1878 380-1844	Boosted PI + 2 NRTIs DTG/ABC/3TC	BIC/FTC/TAF
SWORD 1 & 2	Third agent + 2 NRTIs	DTG/RPV
STRIIVING	Third agent + 2 NRTIs	DTG/ABC/3TC
EMERALD	Boosted PI + FTC/TDF	DRV/COBI/FTC/TAF
GS-109	TDF-based regimen	EVG/COBI/FTC/TAF
GS-1216 GS-1160	RPV/FTC/TDF EFV/FTC/TDF	RPV/FTC/TAF
DRIVE SHIFT	Boosted PI, ELV/c, or NNRTI + 2 NRTI	DOR/3TC/TDF
ASPIRE LAMIDOL	Third agent + 2 NRTIs	DTG/3TC

Figura 1. Switch dalla ART soppressiva a un regime STR. Efficacia non inferiore for tutti gli switch verso altri regimi rispetto al regime al basale.

studi SWITCHMRK 1 e 2 ha fallito nei pazienti pretrattati che avevano resistenze.

Nel trial DAWNING, effettuato in pazienti con livelli di cd4 anche abbastanza bassi, dolutegravir ha offerto dei vantaggi in termini di soppressione virologica rispetto al braccio di controllo lopinavir/ritonavir (LPV/RPV) ma con tassi comunque inferiori al 90%. Dal fallimento della terapia emergono mutazioni di resistenza che rischiano di precludere l'impiego di farmaci della stessa classe o di classi diverse, mentre il fallimento di LPV/RPV è risultato più protettivo su questo aspetto.

Aumento del peso e impatto sul profilo lipidico

Un altro problema legato a queste strategie di semplificazione è rappresentato dall'aumento del peso corporeo, che deve essere ancora meglio studiato e che può determinare un maggior rischio cardiovascolare (in particolare nei diabetici), ma non sempre e non in tutti i pazienti.

L'aumento ponderale è stato considerato dallo studio NEAT 022 in cui i pazienti naïve al trattamento e con una viremia controllata tramite inibitori della proteasi boosterati, qualora avessero un'età superiore ai 50 anni e/o un Framingham risk score di oltre il 10% in 10 anni e purché non avessero mutazioni di resistenza né precedenti fallimenti terapeutici, sono stati switchati a dolutegravir più due analoghi nucleosidici. Il risultato è stato un aumento statisticamente significativo del peso corporeo correlato con un aumento altrettanto significativo dell'indice di massa corporea (BMI).

Un'altra strategia di switch prevede il passaggio ad analoghi non nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NNRTI) come efavirenz, etravirina, rilpivirina che sembrano avere effetti neuropsicologici e neuropsichiatrici e doravirina, che si pensa avere un'elevata barriera genetica (ancora da confermare). Anche questa classe di farmaci non è esente dal rischio di iperlipidemia, in particolare efavirenz, e anche se in misura minore rispetto agli inibitori della proteasi boosterati contempla il rischio di gravi interazioni farmacologiche, che appare minore nel caso della doravirina.

Lo studio DRIVE-SHIFT ha valutato doravirina in associazione a tenofovir DF e lamivudina (DOR/3TC/TDF) in pazienti selezionati per avere una buona risposta virologica senza il rischio di mutazioni di resistenza ai farmaci in uso. La terapia ha consentito un alto tasso di soppressione virologica nel braccio dei pazienti switchati alla tripla combinazione, con un buon profilo di recupero dei lipidi a valori il più possibile bassi o normali e un calo del colesterolo LDL e dei trigliceridi.

Switch all'interno della classe degli NRTI

Sono stati valutati gli switch a tenofovir DF, tenofovir AF e aba-

cavir. Lo studio OPERA ha analizzato la variazione del peso corporeo nello switch da TDF a TAF sia mantenendo che modificando i farmaci associati, con un aumento del peso dal momento dello switch con molti dei farmaci associati, in particolare gli inibitori dell'integrasi e gli analoghi non nucleosidici.

I dati non sono rassicuranti riguardo al rischio di malattia aterosclerotica (ASCVD) perché con lo switch a TAF si perde in parte il controllo metabolico e può rendersi necessario il ricorso alle statine.

Switch all'interno della classe degli inibitori dell'integrasi
Uno studio di non-inferiorità ha preso in esame lo switch da dolutegravir alla combinazione TAF/emtricitabina/bictegravir (TAF/FTC/BIC) e mostrato tassi di soppressione virologica non statisticamente differenti tra i due bracci. Anche se in alcuni sottogruppi di pazienti sembra esserci un segnale di una maggiore soppressione virologica in percentuale più elevata di pazienti con bictegravir rispetto a dolutegravir.

Terapia a due farmaci
La novità più importante riguarda la dual therapy, ridurre il numero di farmaci e utilizzare quelli più adeguati per assicurare sia la soppressione virologica che una buona tollerabilità del regime. La combinazione prevede dolutegravir insieme a un analogo non nucleosidico (rilpivirina) o nucleosidico (lamivudina, 3TC) inibitore della trascrittasi inversa oppure cabotegravir più rilpivirina.

Lo studio TANGO, che ha arruolato pazienti con criteri di inclusione molto stretti e ha escluso quelli con un infezione cronica da virus dell'epatite B o C e con precedenti fallimenti virologici o documentate mutazioni di resistenza, ha valutato lo switch alla dual therapy DTG/3TC o a regimi includenti TAF (successivamente passati a DTG/3TC). I tassi di soppressione virologica sono stati positivi ma, trasferendo i risultati nella pratica clinica, nei pazienti che non rispondevano esattamente ai criteri dello studio lo switch ha comportato un fallimento virologico più elevato.

Dal punto di vista della tossicità e della tollerabilità sembra vi sia un segnale di una peggiore tollerabilità in regime dual therapy, dato il 3,5% di eventi avversi che hanno portato alla sospensione della terapia contro uno 0,5% nel braccio di controllo. Sono invece positivi i risultati di riduzione del colesterolo totale, LDL e dei trigliceridi nel braccio dual rispetto a quello di controllo (TAF).

I dati della coorte MASTER, a parte il beneficio sulla clearance della creatinina dello switch a un regime senza TDF al prezzo di un aumento dei lipidi, è stato osservato un incremento significativo nella conta cd4 e nel rapporto cd4/cd8 correlato alla sospensione di TDF, un dato in contrasto con il trend di riduzione che in studi diversi nella stessa corte è stato associato con un possibile beneficio in termini di effetti clinici non AIDS correlati.

Interazioni, politerapia e gravidanza

Riguardo al problema delle interazioni farmacologiche e dalla polipharmacy soprattutto nei pazienti più anziani, uno studio britannico ha evidenziato come il 10-20% dei pazienti mostrava un rischio di interazioni farmacologiche in senso anticolinergico, che possono portare gli anziani a cadere e fratturarsi.

Per quanto riguarda la gravidanza, l'assunzione di dolutegravir al concepimento è associata a un rischio di difetti del tubo neurale del neonato superiore rispetto ad altri gruppi. «Questo sarà un aspetto da considerare nella revisione delle linee guida italiane, sottolineando un alert alle donne che fanno uso di dolutegravir in gravidanza e che intendano concepire» ha concluso Torti.

Farmaci long-acting: una novità dietro l'angolo

Stiamo vivendo un momento storico particolare dell'infezione da HIV. Mai come in questo momento abbiamo avuto a disposizione tanti farmaci efficaci nuovi e ben tollerati, quasi dieci possibili associazioni con oltre 90% di efficacia nella pratica clinica. Al congresso della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) 2020 si è discusso delle ulteriori opportunità offerte dall'avvento dei nuovi farmaci long-acting.

Il 55% delle persone sieropositive nel Nord America ha un'aderenza subottimale e il 70% delle popolazioni in Africa assume la terapia in modo non corretto, per ragioni soprattutto legate alle caratteristiche del regime terapeutico e agli effetti collaterali, ma anche agli aspetti psicosociali.

Molecola/Regime	Approvazione (*)	Via di sommin.	2DR	LA
DTG/RPV	2019	orale	SI	NO
DTG/3TC	2020	orale	SI	NO
CAB+RPV	2021	orale	SI	SI
Islatravir/doravirina	2023	orale	SI	NO
GS6207 (CI) + tbd	2024	sc	TBD	SI
GSK254 (MI)+ DTG	2025	orale	SI	NO
CAB + N6LS	2027	im - sc	SI	SI
10E8+VR07-523LS	2027-30	ev - sc	SI	SI
Elsulfavirina	2027-30	Im - sc	TBD	SI
Islatravir + tbd	2027-30	orale	SI	SI
Combinectina+tbd	2027-30	sc	SI	SI
GSK937 (MI)+CAB	2027-30	im	SI	SI
GS-9722+PGT-121	2027-30	ev - sc	SI	SI

Tabella 1. Regimi a due farmaci long-acting in sviluppo per la terapia dell'HIV.

«Per migliorare ulteriormente occorre ridurre l'esposizione alla terapia antiretrovirale, disporre di nuovi farmacie e di imparare a gestire le nuove formulazioni a lungo rilascio» ha spiegato nella sua relazione al congresso il prof **Andrea Gori**, Direttore dell'UOC di Malattie Infettive, AO San Gerardo, Monza; Università degli Studi di Milano-Bicocca. «Prossimamente saranno disponibili diverse tecnologie, come impianti gastrici, farmaci iniettabili, terapie monoclonali o piccole impianti sottocute o ancora anelli vaginali.

Oltre alle terapie che già conosciamo, vi sono regimi a due farmaci in sviluppo per la terapia dell'HIV (**Tab. 1**) e molecole che invece che saranno commercializzate nei prossimi dieci anni (**Tab. 2**).

Le caratteristiche principali sono la possibilità di essere efficaci per 1-2 mesi, non richiedono degli aggiustamenti di dosaggio, non hanno interazioni col cibo, non interagiscono con il

Molecole	Meccanismo d'azione	Fase di sviluppo
Elsufavirina	NNRTI + *TBD*	I
GS-6207 (lenacapavir)	CI + *TBD*	I
Albuvirtide+3BNC117	IF+bNAb	II
3BNC117+10-1074	bNAb + bNAb	I
CAB+VRC07-523LS	INSTI+bNAb	II
CAB+N6 LS	INSTI+bNAb	I
CAB+GSK937	INSTI+MI	FTIH
CAB-LA+RPV-LA	INSTI+NNRTI	FDA/EMA submitted

Tabella 2. Molecole e regimi in sviluppo come long-acting che saranno commercializzate nei prossimi dieci anni.

citocromo e quindi con altri farmaci, cosa che ancora avviene in modo cospicuo con le terapie attuali.

A breve la prima terapia long-acting: CAB/RPV LA

Tra non molto sarà disponibile la prima combinazione a due farmaci cabotegravir/rilpivirina long acting (CAB/RPV LA) a somministrazione intramuscolare, preferibilmente nel gluteo. Forma un deposito all'interno del muscolo che viene assorbita lentamente e passa nel circolo sanguigno.

Il successo virologico verso le terapie di confronto negli studi di fase III FLAIR, ATLAS e ATLAS-2M ha portato all'approvazione del farmaco da parte di Fda ed Ema e la disponibilità avverrà intorno al mese di luglio 2021. Nei tre studi anche l'andamento dei blip viremici (episodi isolati di viremia superiore alle 50 copie/ml dopo la soppressione virologica) è risultato sovrapponibile a quello del braccio di controllo, così come l'entità della popolazione sotto le 50 copie.

«Oggi si utilizza la terapia long acting dopo una fase di lead-in, cioè si somministra per un periodo la stessa formulazione per via orale e, se ben tollerata, si passa alla fase iniettiva» ha continuato Gori. «Il confronto tra la somministrazione tramite lead-in o direttamente iniettiva dà esiti sovrapponibili in termini virologici e di farmacocinetica, evidenziando come il lead-in di fatto non sia necessario e che questi farmaci possono quindi essere somministrati sin dall'inizio per via iniettiva».

Dal punto di vista della safety la somministrazione intramuscolare non comporta particolari effetti collaterali, a eccezione di un 25% di reazione al sito di inoculo del farmaco, nel 99% dei casi di grado 1-2. Solo l'1% dei partecipanti ha interrotto la terapia e il 55% ha riportato in un anno almeno tre eventi avversi nel sito di iniezione.

Da sottolineare anche il dato relativo all'accettazione del trattamento. Questa modalità di somministrazione va a vantaggio della qualità della vita del paziente, in termini di soddisfazione del miglioramento dell'aderenza alla terapia. Il 98% dei pazienti ha dichiarato una maggiore soddisfazione rispetto alla terapia dalla quale venivano.

Un problema importante in termini di aderenza sono le infezioni acquisite per via perinatale: in una casistica su giovani tra 13 e 24 anni, l'88% ha dischiarato di apprezzare e di preferire la terapia iniettiva in quanto in grado di mantenere un'aderenza migliore.

«Credo che questo comporterà un cambiamento importante, perché il trattamento LA migliorerà sicuramente molte delle problematiche legate all'assunzione della terapia. Migliorerà lo stigma, l'aspetto psico-sociale e l'ansia legata all'aderenza» ha commentato il prof. «Cambieranno anche le abitudini: passando dalle compresse ai farmaci LA il paziente ne trarrà un grande giovamento, a cui dovrà corrispondere anche un cambiamento del management all'interno delle nostre strutture. Medico e paziente dovranno organizzarsi in maniera diversa, perché la gestione della terapia iniettiva non è infatti così semplice. Richiede un passo in avanti nell'organizzazione degli ambulatori perché un paziente in terapia iniettiva necessita di un tempo più lungo per essere gestito».

I farmaci long-acting porteranno una rivoluzione in diverse aree delle malattie infettive. «Nell'HIV siamo più avanti ma ci sono sviluppi anche per la tubercolosi, la malaria e l'epatite. Immaginiamo quale possa essere l'impatto per un bambino in area malarica che viene protetto per tutta la stagione da una sola iniezione di farmaco, oppure una donna in Zambia che assume una singola compressa di due settimane e viene protetta praticamente al 100% dalla possibilità di contrarre l'infezione», ha concluso Gori. «Dobbiamo sforzarci di implementare questi nuovi approcci perché probabilmente potranno avere un grande impatto contro le nuove pandemie globali, fatto più che mai centrato in epoca Covid».

Bibliografia

A Gori Long-acting agents in HIV therapy: current and future options 13-16 dicembre SIMIT2020.

INFEZIONI BATTERICHE

Polmoniti e altre infezioni da batteri Gram negativi, il corretto place in therapy dei nuovi farmaci

Infezioni da batteri gram negativi, i punti caratterizzanti l'appropriatezza terapeutica

Clostridioides difficile, fattori di rischio e gestione del paziente attuale e nel prossimo futuro

Antibiotico-resistenza, possibile prima causa di morte nel 2050. In aumento con il Covid-19

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Polmoniti e altre infezioni da batteri Gram negativi, il corretto place in therapy dei nuovi farmaci

I batteri gram negativi non fermentanti rappresentano un gruppo eterogeneo di bacilli che nel corso del tempo hanno acquisito sempre più rilevanza clinica in particolare Pseudomonas, Acinetobacter, Burkhordelia, Elizabethkingia, Stenotrophomonas. Sono diventati importanti patogeni spesso con dei profili di resistenza anche peculiari, sia intrinseche che acquisite che rendono complessa la gestione di questo tipo di infezioni anche. Durante il congresso sono stati illustrati i risultati che possiamo ottenere grazie a poche ma importanti arme terapeutiche che abbiamo a disposizione e che arriveranno anche nel prossimo futuro.

Ad oggi abbiamo a disposizione diversi farmaci, che abbiamo cominciato a conoscere nel corso del tempo, come ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam e altri che stiamo imparando a conoscere come cefiderocol, meropenem/vaborcactam, imipenem/cilastatin relebactam, plazomicin ed eravacycline.

Se guardiamo ad Acinetobacter Baumanni le opzioni terapeutiche, anche in considerazione dei nuovi farmaci, restano comunque scarse mentre per Pseudomonas aeruginosa abbiamo dei margini di manovra in più.

"Oggi è sempre più importante fare delle differenze in termini di resistenza quando parliamo di nuovi antibiotici perché hanno azioni diverse in funzione del meccanismo di resistenza che il patogeno produce; quindi, in funzione del profilo di resistenza, abbiamo un'attività che può variare con i diversi farmaci. Buona parte dei nuovi farmaci che abbiamo a disposizione sono dei betalattamici con inibitori di betalattamasi" sottolinea la dott.ssa **Silvia Corcione**, SCDU Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Tuffs School of Medicine Boston MA, USA, nella sua relazione al congresso.

prof. Francesco Giuseppe De Rosa

Coinfezioni e superinfezioni batteriche ospedaliere in pazienti con Covid19, come gestirle?

GUARDA IL VIDEO

P. aeruginosa

Per questo batterio le opzioni terapeutiche che abbiamo a disposizione sono ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, cefiderocol, imipenem/relebactam.

Ceftolozane/tazobactam è il vitro il farmaco più potente contro i ceppi di P. aeruginosa anche resistenti ai carbapenemi; è approvato da Ema ed Fda per infezioni intraddominali, urinarie e confrontato con merepenem e levofloxacina rispettivamente per infezione intraddomiali e infezioni urinarie ha raggiunto la non inferiorità.

"Diversi dati che abbiamo a disposizione derivano anche dagli studi post marketing che ci permettono di vedere lo sviluppo di questi farmaci anche in alcuni setting off label o comunque più distanti dalle indicazioni ufficiali ma che ci troviamo a gestire in pratica clinica" aggiunge Corcione.

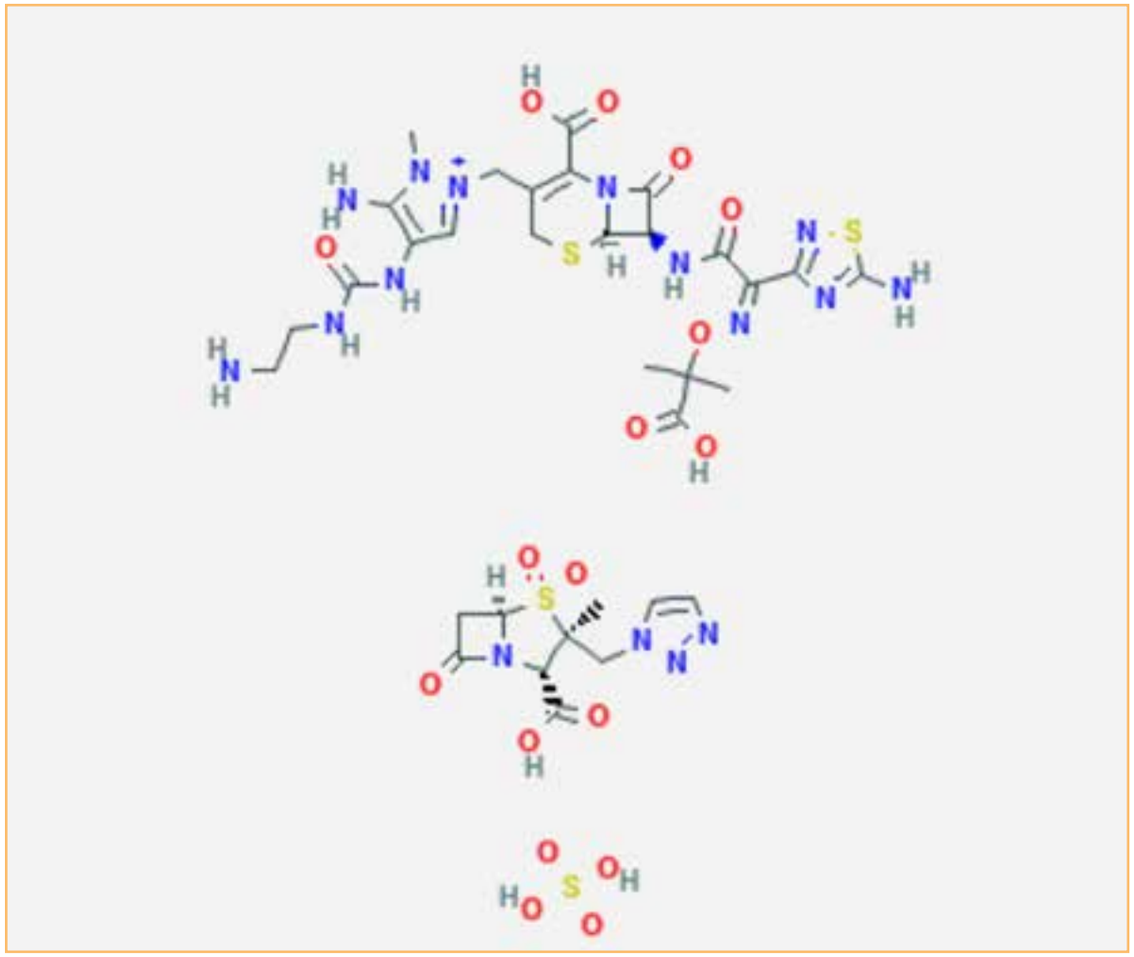


Figura 1. Struttura chimica del Ceftolozane/tazobactam.

Uno degli elementi più importanti parlando di questo farmaco è il ruolo nella carbapenem-sparing strategy e quindi nel risparmiare i carbapenemi dove è possibile anche per salvaguardare l'ecologia dell'ospedale e proteggere il microbioma del paziente.

Altro studio importante su questo farmaco è l'ASPECT-NP che ha considerato le polmoniti nosocomiali e che supporta l'uso di ceftolozane tazobactam nelle polmoniti nosocomiali a dosaggio aumentato.

È noto che come farmaco penetra molto bene all'interno del polmone, cosa non immediata per altri farmaci.

L'ASPECT NP ha confrontato ceftolozane tazobactam con meropenem raggiungendo la non inferiorità.

Nello studio sono stati anche inclusi ceppi di Pseudomonas multiresistenti in cui la clinical cure è stata paragonabile nei due gruppi di trattamento.

Come inserire ceftolozane tazobactam all'interno di un algoritmo terapeutico?

"Sicuramente ci sono alcuni fattori che indirizzano la scelta; il primo fattore sono le caratteristiche del paziente come le comorbidità e fattori di rischio che si associano alla possibilità di avere un'infezione da P. aeruginosa o da batteri multiresistenti. Altro elemento importante è l'epidemiologia locale. Una proposta presente in letteratura suggerisce che se una resistenza a pseudomonas supera il 25% per ceftazidime oppure c'è una produzione maggiore del 20% di produttore di ESBL al-

	Ceftolozane–tazobactam group	Meropenem group	% difference (95% CI)*
Gram-negative pathogens	157/259 (60·6%)	137/240 (57·1%)	3·5 (–5·1 to 12·1)
Enterobacteriaceae	120/195 (61·5%)	105/185 (56·8%)	4·8 (–5·1 to 14·5)
ESBL-producing Enterobacteriaceae	48/84 (57·1%)	45/73 (61·6%)	–4·5 (–19·3 to 10·7)
Pseudomonas aeruginosa	36/63 (57·1%)	39/65 (60·0%)	–2·9 (–19·4 to 13·8)
Multidrug-resistant *P aeruginosa*	13/24 (54·2%)	6/11 (54·5%)	–0·4 (–31·2 to 31·7)
Extensively drug-resistant *P aeruginosa*	4/10 (40·0%)	2/5 (40·0%)	0·0 (–43·6 to 40·3)

Data are n/N (%). *Unstratified Newcombe CIs; inferences drawn from these intervals might therefore not be reproducible.

Tabella 1. Confronto tra ceftolozane tazobactam e meropenem rispetto a vari patogeni nella popolazione intention to treat dello studio ASPECT-NP.

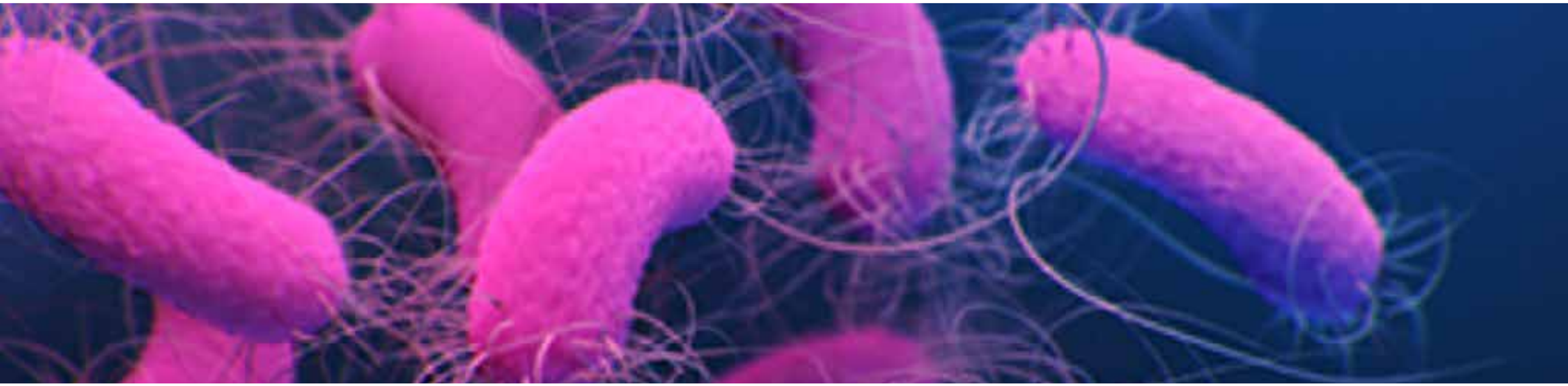
lora la terapia empirica con ceftolozane tazobactam è sicuramente da valutare" precisa Corcione.

Nella gestione delle infezioni gravi da P. aeruginosa, come riportato nel 2018 da Bassetti et al su Current Opinion Infectious Disease, se sono presenti uno o più fattori di rischio come precedente comorbidità (neutropenia, immunosoppressione severa etc), colonizzazione di pseudomonas, terapia antibiotica pregressa o criteri clinici di gravità allora si può considerare l'utilizzo di ceftolozane/tazobactam anche empiricamente aggiungendo una terapia di combinazione di un secondo agente anti-pseudomonas. Quest'ultimo viene scelto in base al sito di infezione, ad esempio se il sito è il polmone si può pensare di abbinare la fosfomicina.

"Anche il nostro gruppo ha cercato di contribuire a quella che può essere una sorta di proposta terapeutica nella gestione di queste infezioni nell'ottica di carbapenem sparing. Abbiamo associato ceftolozane/tazobactam all'aminoglicoside nei ceppi di pseudomonas più resistenti alla colistina o alla fosfomicina" spiega Corcione.

Ceftazidime/avibactam

Nella strategia di risparmiare il carbapeneme, per pseudomonas, si inserisce anche l'uso di ceftazidime avibactam in terapia di combinazione. Questo farmaco è stato valutato in quattro studi registrativi tra cui lo studio REPRISE che ci consente di utilizzarlo per altre infezioni gravi incluse batteriemie, polmoniti su qualunque batterio ceftazidime resistente. Negli studi di fase 3 è stato evidenziato che anche per pseudomonas aeruginosa, la risposta microbiologica di questo farmaco è soddisfacente anche se inferiore ai tassi di risposta per le



enterobatteriacee. Anche la clinica cure si è mostrata buona (85%-88%) e quindi anche ceftazidime avibactam è un buono strumento contro le infezioni da pseudomonas.

Uno studio del 2017 pubblicato su AAC ha valutato più di 300 ceppi di pseudomonas aeruginosa e ha evidenziato che i ceppi resistenti a ceftolozane tazobactam erano nel 9% ancora sensibili a ceftazidime/avibactam e i ceppi resistenti a ceftazidime/avibactam erano nel 36% dei casi sensibili a ceftolozane/tazobactam quindi l'utilizzo di un farmaco non esclude l'altro ma si possono usare tutti e due per gestire al meglio queste infezioni.

Uno studio pubblicato su Antibiotics nel 2019 (Vena et al), retrospettivo, condotto in 13 ospedali italiani ha valutato l'efficacia di ceftazidime/avibactam nel trattamento delle infezioni da gram negativi multiresistenti che non fossero enterobatteri.

Su 41 pazienti coinvolti, il 68.6% erano infettati da P.aeruginosa e il 15.5% da A. baumannii; in diversi tipi di infezioni da polmoniti nosocomiali a batteriemie primarie, infezioni intraddominali e ossee. Ceftazidime/avibactam è stato somministrato in combinazione nell'80.5% con una durata media della terapia di 13 giorni.

L'unico fattore di rischio di fallimento del trattamento all'analisi multivariata era il ricevere la terapia renale sostitutiva.

Imipenem-relebactam e meropenem-vaborbactam

Sono due nuove combinazioni di vecchi carbapenemi associati a inibitori delle beta lattamasi. Meropenem-vaborbactam su pseudomonas e acinetobacter non ha dato grandi risultati nel senso che vaborbactam non migliora i risultati ottenuti con meropenem invece imipenem-relebactam contro P. aeruginosa sembra avere un'efficacia aumentata.

Imipenem grazie a relebactam riesce a riattivare l'attività di imipenem riducendo l'espressione dei meccanismi di resistenza di pseudomonas, soprattutto AmpC.

A supporto dell'uso di questa combinazione abbiamo lo studio RESTORE-IMI 1 in cui imipenem relebactam è stato confronta-

to con colistina più imipenem raggiungendo la non inferiorità con una risposta clinica contro pseudomonas del 77%, del 16% contro klebsiella e del 6% contro le enterobatteriacee. Efficacia clinica e mortalità a 28 giorni erano paragonabili.

Su questa combinazione ci sono ancora degli studi in corso tra cui uno giapponese che guarda alle infezioni intra-addominali complicate e delle vie urinarie e c'è uno studio di confronto con PIP-TAZ per le polmoniti nosocomiali negli adulti e il RESTORE IMI 2 di cui si aspettano i risultati

Nuovi farmaci con attività anti-acinetobacter

Acinetobacter continua ad essere il tallone d'Achille degli infettivologi.

Il primo dei nuovi farmaci è cefiderocol, una cefalosporina siderofora che è attiva verso bacilli MDR gram negativi. Negli studi in vitro le MIC sono interessanti anche nei ceppi di pseudomonas e acinetobacter carba-resistenti. Sono stati eseguiti tre studi clinici su infezioni urinarie complicate, polmoniti nosocomiali, e batteriemie da patogeni resistenti ai carbapenemi. Quest'ultimo studio, il CREDIBLE, ha fatto emergere delle perplessità date dal fatto che la percentuale di mortalità sembra più alta nel gruppo cefiderocol rispetto al confronto. Lo studio presenta però dei limiti come il campione piccolo (150 pazienti), caratteristiche al basale più complesse per i pazienti trattati con cefiderocol e infine che il farmaco è stato somministrato in monoterapia rispetto al confronto che era una combinazione.

L'eravaciclina, almeno in vitro, sembra avere attività verso acinetobacter e sembra essere attiva anche verso i ceppi resistenti alla tigeciclina; ha il vantaggio che può essere somministrata sia endovena che per os senza perdita di disponibilità. Sono stati eseguiti diversi studi registrativi (studi IGNITE) e in uno è mostrata una scarsa penetrabilità a livello delle vie urinarie che però essendo una tetraciclina può essere comprensibile.

Riassumendo

Pensando alla pratica clinica le opzioni per pseudomonas in prima linea sono: ceftolozane/tazobactam e ceftazidime/avibactam anche in terapie di associazione con aminoglicosidi o fosfomicina o colistina; come seconda linea abbiamo carbapeneme o piperacillina/tazobactam o cefepime o ceftadizine insieme a un'aminoglicoside o fosfomicina o colistina e come opzione 3 meropenem/vaborbactam o imipenem/relebactam.

Nel caso di acinetobatcer, tralasciando la terapia convenzionale, un ruolo importante potrebbe averlo cefiderocol in associazione all'aminoglicoside o alla colistina e un ruolo secondario potrebbe averlo l'eravaciclina a seconda delle informazione che arriveranno dagli studi in corso.

Ci sono numerosi farmaci in sviluppo, tra quelli attivi contro i gram negativi non fermentanti soprattutto sulbactam/durlobactam che sembra molto potente contro acinetobacter.

"Non possiamo prescindere dai meccanismi di resistenza che per pseudomonas sono principalmente la perdita di porine, l'overepressione di AmpC e per acinetobacter sono soprattutto la produzione di carbapenemasi OXA. Per tale motivo una delle proposte che troviamo in letteratura è di indirizzare le opzioni di trattamento in base ai meccanismi di resistenza ai carbapenemi come illustrato da Karakonstantis et al. (2020)" sottolinea Corcione.

In conclusione, la disponibilità di nuovi farmaci ci da delle prospettive in più ma non sempre automaticamente implica che questa avvenga in maniera semplice. La terapia MDR deve essere considerata sempre nei pazienti critici; con ceftolozane/tazobactam e ceftazidime/avibactam possiamo avere risparmio del carbapeneme. Sussistono ancora diversi gap nella gestione dell'Acinetobacter. "Ci servirà conoscere bene l'epidemiologia locale per gestire al meglio questi nuovi inibitori delle beta lattamasi associati ai beta lattamici perché abbiamo visto che la loro attività dipende molto dal tipo di carbapenemasi che conferisce la resistenza" conclude Corcione.

Bibliografia

S Corcione GNB-NF: il corretto place in therapy dei nuovi farmaci. 13-16 dicembre SIMIT2020.

MH Kollef et al., Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2019 Dec;19(12):1299-1311. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30403-7. Epub 2019 Sep 25. Leggi

P Montravers, M Bassetti. The ideal patient profile for new beta-lactam/beta-lactamase inhibitors Curr Opin Infect Dis. 2018 Dec;31(6):587-593. doi: 10.1097/QCO.0000000000000490 Leggi

S Corcione et al., Carbapenem-sparing strategy: carbapenemase, treatment, and stewardship. Curr Opin Infect Dis 2019 Dec;32(6):663-673. doi: 10.1097/QCO.0000000000000598 Leggi

HS Sader et al., Antimicrobial Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa to Ceftazidime-Avibactam, Ceftolozane-Tazobactam, Piperacillin-Tazobactam, and Meropenem Stratified by U.S. Census Divisions: Results from the 2017 INFORM Program. Antimicrob Agents Chemother 2018 Nov 26;62(12):e01587-18. doi: 10.1128/AAC.01587-18. Print 2018 Dec Leggi

A Vena et al., Clinical Experience with Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Other than Carbapenem-Resistant Enterobacterales. Antibiotics (Basel) . 2020 Feb 9;9(2):71. doi: 10.3390/antibiotics9020071 Leggi

S Karakonstantis et al., Treatment options for K. pneumoniae, P. aeruginosa and A. baumannii co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems Infection. 2020 Dec;48(6):835-851. doi: 10.1007/s15010-020-01520-6. Epub 2020 Sep Leggi

Infezioni da batteri gram negativi, i punti caratterizzanti l'appropriatezza terapeutica

Nella lotta ai batteri gram negativi, soprattutto quelli legati all'insorgenza di polmoniti nosocomiali, è importante puntare all'appropriatezza terapeutica e quindi alla tipologia di somministrazione in base al patogeno e al farmaco utilizzato, al sito di infezione, alla posologia considerando anche la condizione renale del paziente e l'eventuale sviluppo di resistenze. Un farmaco che si presta molto a variazioni di posologia e di dosaggio per adeguarsi alle diverse situazioni è ceftolozane/tazobactam.

Il concetto di appropriatezza della terapia antibiotica oggi passa attraverso tre punti fondamentali che sono: il timing, l'adeguatezza dello spettro e l'adeguatezza della posologia al fine di massimizzare il killing microbico e nel contempo contenere lo sviluppo di resistenze con un occhio doveroso anche alle reazioni avverse che si potrebbero verificare.

prof. Federico Pea

Corretto utilizzo degli antibiotici, quali parametri considerare in polmoniti gravi da gram negativi

GUARDA IL VIDEO

Massimizzare il microbial killing, cosa vuole dire?

Gli ultimi 15 anni hanno evidenziato che i concetti PK/PD portano a utilizzare gli antibiotici secondo un approccio dicotomico ovvero i farmaci concentrazione-dipendenti e per i quali è importante massimizzare il rapporto tra la concentrazione massima e la MIC come nel caso degli aminoglicosidi, della daptomicina e dei flurochinoloni devono essere somministrato in un mondo diverso rispetto ai farmaci tempo-dipendenti per i quali invece è importante massimizzare il tempo al di sopra della MIC come nel caso dei beta lattamici e o del linezolid.

"Questo significa che per i farmaci concentrazione-dipendenti, ove è possibile, si persegue un regime posologico di monosomministrazione giornaliera mentre per il tempo-dipendenti si persegue un approccio di frazionamento della posologia in ragione di quella che è l'emivita di eliminazione dei farmaci" sottolinea il prof. **Federico Pea**, Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna.

Parlare di sfida del target farmacodinamico deve tenere in considerazione quella che è stata una vera e propria rivoluzione nell'ambito dell'interpretazione della sensibilità ai patoge-

ni che è stata introdotta dall'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) a partire dal 2012.

"Prima il breakpoint era indicato dalla normale distribuzione secondo la gaussiana della sensibilità dei ceppi wild type presenti in natura senza tener conto di quella che era la posologia e i target che questa posologia consentiva di raggiungere nell'organismo umano" aggiunge Pea.

Per questo motivo, a partire dal 2012, si è tenuto conto delle correlazioni PK/PD derivanti dagli studi preclinici e dagli studi clinici correlando il target farmacodinamico, quindi il concetto di Cmax e MIC per quanto riguarda i farmaci concentrazione- dipendenti, e il Tmax e MIC per quanto riguarda i tempo-dipendenti e interpretando poi il raggiungimento di questi target farmacodinamici sulla base delle simulazioni di Monte Carlo che consentono di interpretare qual è il regime posologico più idoneo al fine di consentire un raggiungimento in almeno l'85%-90% della popolazione trattata dal target farmacodinamico che noi ci andiamo a proporre in ragione della dose che viene studiata nei trial registrativi e poi impiegata nella clinica.

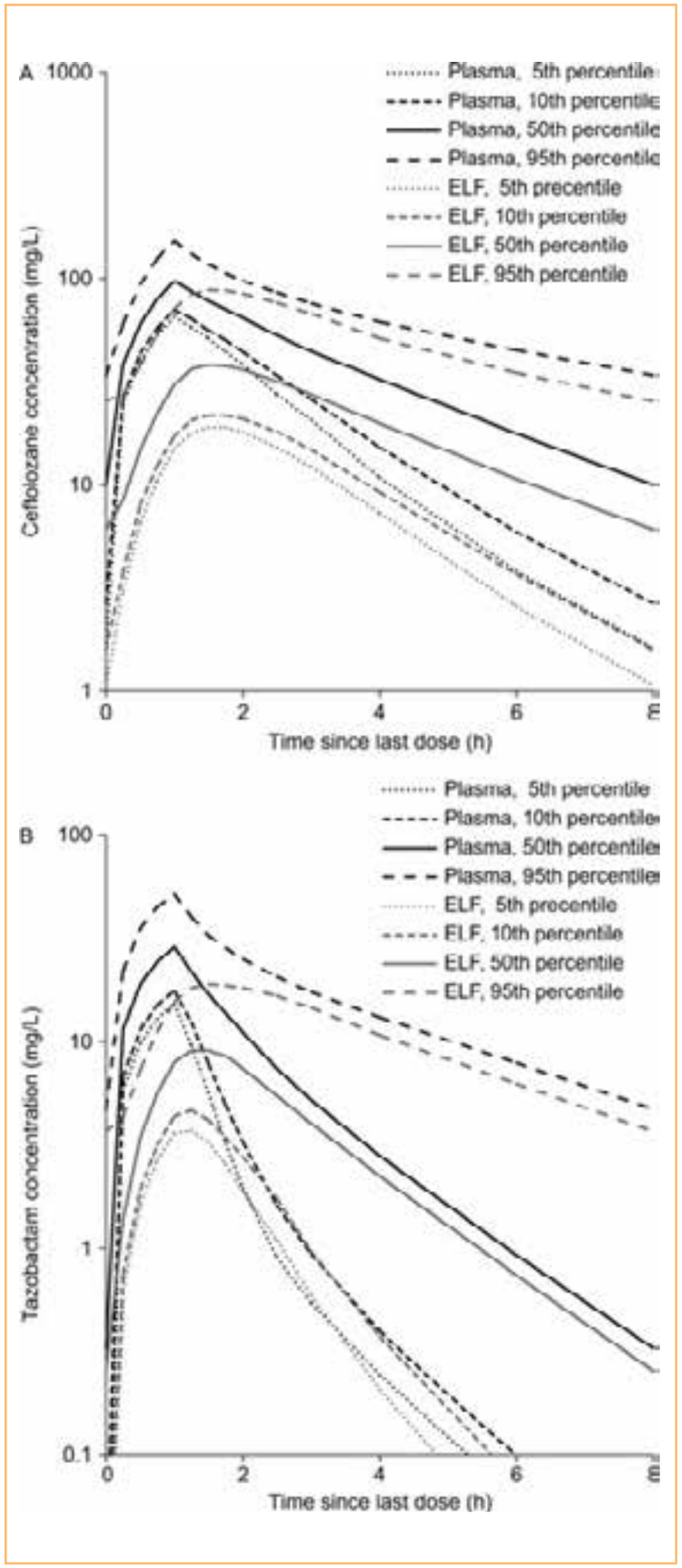
Alla luce di questo è chiaro che tener conto del sito di infezione è diventato un must negli ultimi anni; l'esempio più eclatante di cui oggi noi disponiamo è quello relativo a ceftolozane/tazobactam.

Importanza del sito di infezione

Ormai da parecchi anni si è evidenziato che per alcune tipologie di antibiotici, in particolare tra quelli idrofili, quando parliamo ad esempio di polmonite da patogeni extracellulari bisogna considerare l'ELF come indicatore del raggiungimento della concentrazione terapeuticamente efficace. L'ELF non è altro che il surrogato dell'ambiente extracellulare in cui si va a localizzare l'antibiotico e ovviamente il patogeno che deve essere trattato.

L'evidenza di letteratura ci dice che spesso le concentrazioni che noi troviamo nell'ELF di un antibiotico idrofilo somministrato per via venosa sono una frazione di quelle che noi abbiamo a livello plasmatico. Questo è confermato anche nel caso di ceftolozane/tazobactam; in uno studio eseguito su volontari sani 10 anni fa, andando a confrontare la concentrazione delle due componenti dell' antibiotico a livello di ELF rispetto al plasma, è stato evidenziato che sostanzialmente il rapporto oscilla tra il 20% e il 50%.

"Quindi poiché solo il 20%- 50% di quello che noi abbiamo a livello plasmatico raggiunge l'ELF, negli studi registrativi relativi alla polmonite nosocomiale ceftolozane/tazobactam ha proposto una posologia doppia rispetto alla posologia che era stata registrata per le infezioni complicate intra addominale e delle vie urinarie" precisa Pea.



La base è la simulazione di Monte Carlo in cui si può vedere come il profilo delle concentrazioni sia plasmatiche che nell'ELF di ceftolozane/tazobactam sono significativamente più basse nell'ELF rispetto al plasma.

La simulazione della probabilità di raggiungere il target attainment, che per le cefalosporine oscilla tra il 30% e il 50% del tempo al di sopra della MIC per avere efficacia, nel caso specifico confrontandola con la distribuzione delle MIC per enterobatteriacee e pseudomonas aeruginosa nei confronti di ceftolozane/tazobactam era inferiore al 90% della popolazione trattata in rapporto alla posologia per patogeni che avessero una MIC fino a 4 milligrammi/litro che è il clinical trial point identificato per il trattamento dell'infezione addominale e delle infezioni delle vie urinarie.

Eseguendo la stessa simulazione con una dose doppia, 3 grammi ogni otto ore infusi in un'ora, si è visto che questo tipo di approccio consentiva di raggiungere il target farmacodinamico in oltre il 90% dei casi anche per patogeni fino ad una MIC di 4.

Figura 1. Profili simulati concentrazione-tempo di ceftolozano (A) e tazobactam (B) allo stato stazionario nel plasma e nell'ELF nei pazienti con polmonite nosocomiale con funzionalità renale normale dopo la somministrazione di 3 g di ceftolozano / tazobactam come infusione endovenosa di 60 minuti ogni 8 ore.
J Clin Pharmacol. 2016 Jan; 56(1): 56–66.

"È chiaro però che quando noi ci spostiamo nell'ambito della pratica clinica abbiamo una complessità di gestione delle infezioni gravi che passa attraverso questi diversi aspetti fisiopatologici che possono alterare il comportamento cinetico dagli antibiotici".

Acute kidney injury

Approfondiamo due casi che sono relativamente frequenti nella pratica clinica; il primo riguarda l' acute kidney injury che è una situazione nella quale l'eliminazione renale di antibiotici beta-lattamici come ceftolozane/tazobactam viene ad essere seriamente compromessa. In questo caso è necessaria una riduzione della posologia standard ma la modalità di approcciare alla riduzione posologica può essere più o meno virtuosa e più o meno efficace nel mantenere il target farmacodinamico.

"Questo è molto ben esemplificato nello studio registrativo di fase III, ASPECT-NP, in cui ceftolozane/tazobactam è stato confrontato a meropenem nella polmonite nosocomiale.

Per ceftolozane/tazobactam è stata ridotta la posologia mantenendo l'intervallo tra le dosi e riducendo l'entità della dose singola, che è il modo più virtuoso per ridurre la posologia con un antibiotico beta lattamico al fine di mantenere il tempo

al di sopra della MIC mentre per meropenem si è adottata l'indicazione del foglietto illustrativo ovvero una riduzione della dose basata su un'estensione dell'intervallo posologico già per funzione renale moderatamente compromessa" spiega Pea.

Nell'analisi per sottogruppi della mortalità a 28 giorni nei pazienti con insufficienza renale grave è stata evidenziata una differenza di oltre 26 punti percentuali a favore di ceftolozane/tazobacatam rispetto a meropenem che non è statisticamente significativa ma solo perché la numerosità campionaria è molto piccola, parliamo di 6 vs 13 pazienti (**Fig. 2**).

Però è molto suggestivo il fatto che verosimilmente il diverso approccio nella riduzione fisiologica possa giustificare questa differenza.

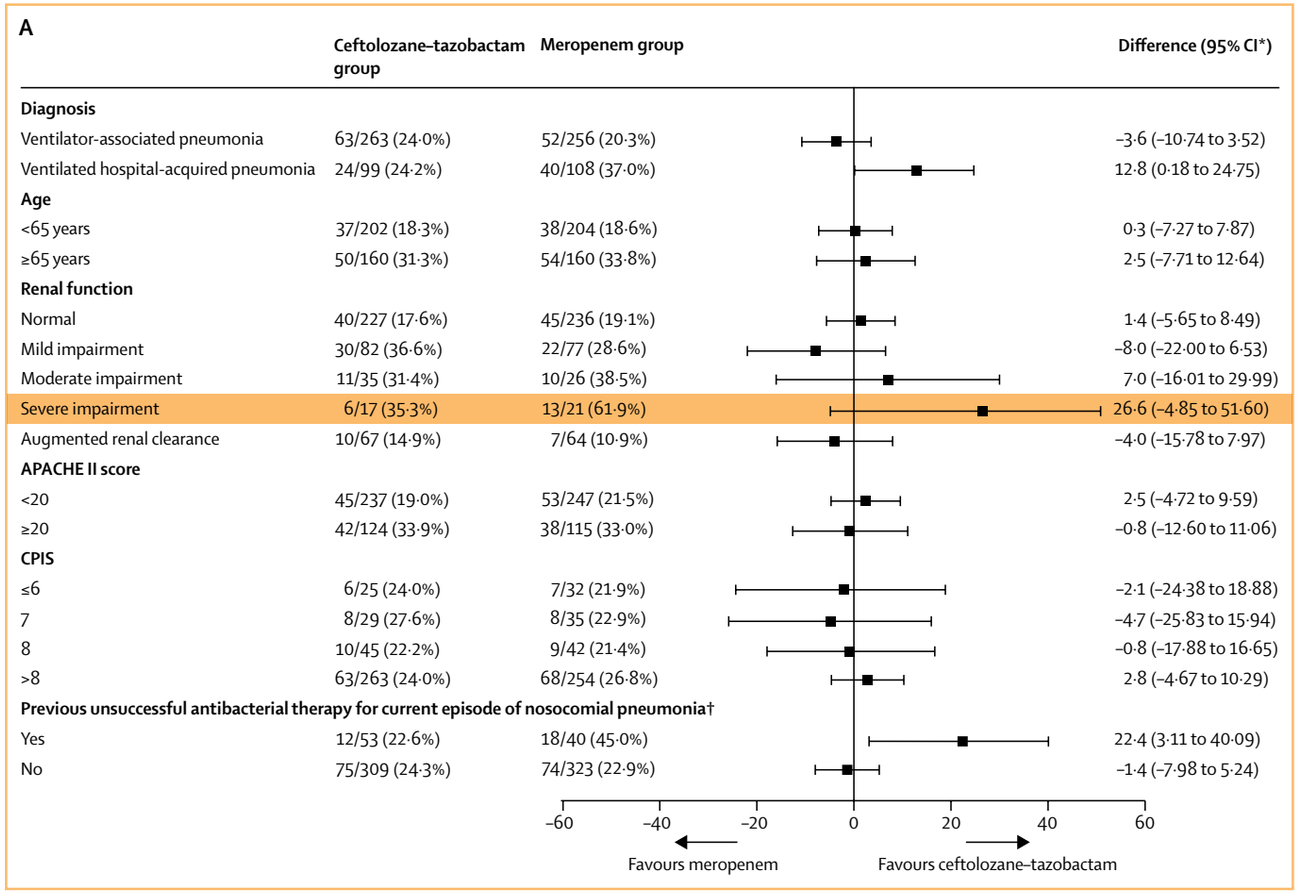


Figura 2. Confronto tra ceftolozane-tazobactam e meropenem considerando varie caratteristiche fisio-patologiche dei pazienti.

"A supporto ulteriore di questo concetto c'è il bel lavoro di Crass et al pubblicato su Clinical Infection Disease i quali sono andati a valutare un grosso studio di oltre 17 mila pazienti che sono stati ammessi con insufficienza renale acuta associata ad infezione, per vedere cosa accadeva nelle prime 48 ore" precisa Pea.

In oltre la metà dei casi, indipendentemente dalla tipologia di infezione da cui erano affetti, si verificava un recupero molto rapido, entro 48 ore, della insufficienza renale acuta.

Oltre 1860 paziente avevano un AKI transitorio (acute kidney injury) (**Fig. 3**).

Questo vuol dire che se viene ridotta la posologia del beta lattamico nelle prime 48 ore il paziente recupera rapidamente il funzionamento renale ma si rischia una sotto esposizione.

"Trovo molto condivisibile differire la riduzione fisiologica dopo le prime 48 ore in un paziente che entra con un'infezione grave e che viene trattato con un betalattamico perché di fatto il betalattamico è molto ben tollerato e se abbiamo un'insufficienza acuta transitoria non impatta nel rischio di tossicità e alla 48esima ora se persiste l'AKI ovviamente c'è una indicazione a ridurre la posologia" continua Pea.

Augmented renal clearance

L'estremo opposto è quello legato alla cosiddetta augmented renal clearance che è una condizione fisiopatologica identificata nell'arco degli ultimi dieci anni

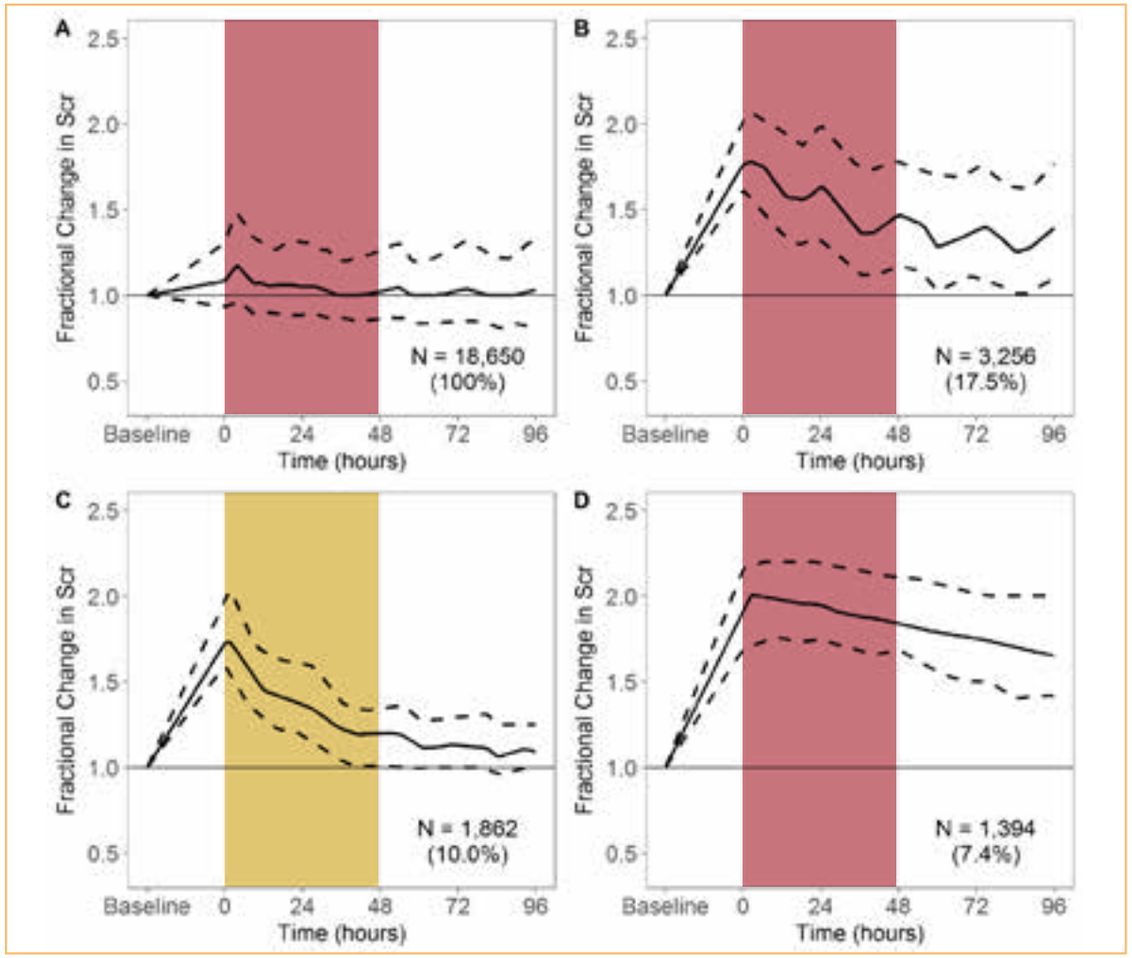


Figura 3. Recupero molto rapido, entro 48 ore, della insufficienza renale acuta dopo trattamento con beta lattamico.

e che giustifica la eliminazione più rapida di antibiotici che hanno un'eliminazione renale come i beta lattamici e che riconosce, sulla base dell'inquadramento diagnostico, una abbinata tra una creatininemia tra 0.6 e 1.4 milligrammi per decilitro associata a una stima o una misurazione dove è possibile della clearance della creatinina superiore a 130 ml al minuto e che riconosce come causa fisiopatologiche molteplici aspetti.

Molto frequenti sono gli aumenti dei peptidi natriuretici o del cardiac output o l'uso di farmaci vasopressori.

"Indipendentemente dal meccanismo fisiopatologico quello che interessa al clinico è capire quanto prevalente è questo evento che purtroppo è molto prevalente in alcune sottopopolazioni come i pazienti con neutropenia febbrile in cui è stato riportato nel 16%; una nostra esperienza personale recentemente pubblicata su Journal Pharmacotherapy ha indentificato quasi un 30%.

Nei pazienti con sepsi si verifica nel 40%-50% dei casi, negli ustionati nel 65% dei casi, nei traumatizzati fino all'85% e addirittura il 100% nei pazienti con emorragia subaracnoidea.

Questo significa che se noi andiamo a cercare specificatamente la augmented renal clearance anche negli studi registrativi troviamo che questo è un evento relativamente frequente" sottolinea Pea.

Il confronto con la pratica clinica da una conferma dei dati di farmacodinamica che sono stati stimati per studiare questa posologia dei 3 grammi ogni 8 ore infusi in un'ora.

Un interessante lavoro di Caro et al, pubblicato su Journal Antimicrobial Chemotherapy evidenzia come in un gruppo di pazienti con età media intorno ai 60 anni, con una funzione renale che è con augmented renal clearance, prevalentemente con patologia a livello respiratorio (oltre il 90%), con una polmonite confermata da un punto di vista diagnostico andando a misurare comparativamente ceftolozane/tazobactam a livello plasmatico e a livello di ELF, in condizioni di stato stazionario l'esposizione in termini di AUC, che è il miglior modo per valutare l'esposizione, il più accurato, è circa il 40% a livello di ELF per ceftolozane e circa il 45% per tazobactam.

"Questa è una conferma dei dati che avevamo visto a livello di volontario sano con concentrazioni minime che sono al di sopra del target farmacodinamico di 4 milligrammi litro per ceftolozane e 1 mg/litro per tazobactam; per entrambi i due farmaci a livello di ELF c'è una conferma di un'esposizione ottimale" aggiunge Pea.

Le conclusioni degli autori confermano che questa patologia è idonea a garantire una posizione ottimale di ceftolozane/tazobactam per patogeni localizzati a livello polmonare per una MIC fino a 4 mg/litro.

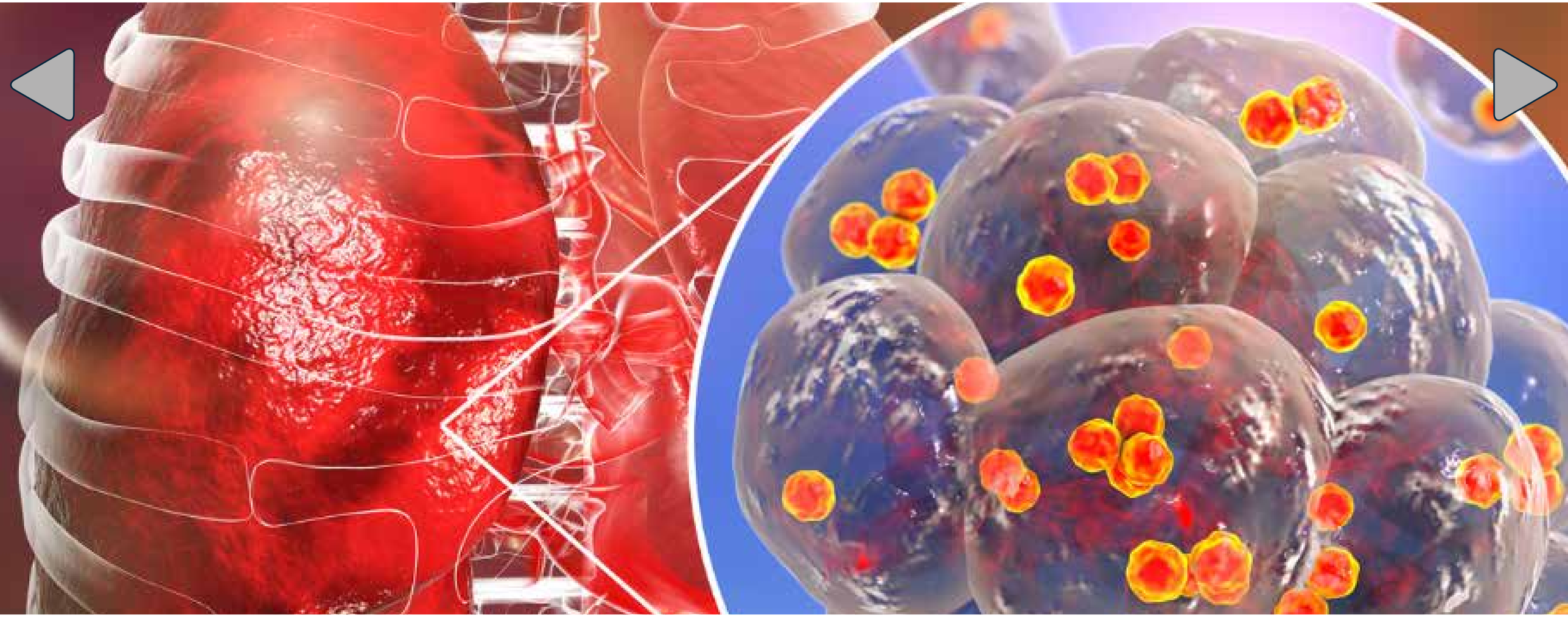
Questo target farmacodinamico è stato confermato anche in pazienti con insufficienza renale moderata o grave e nei pazienti con augmented renal clearance quindi nei due contesti sopra illustrati.

Sviluppo di resistenze

Bisogna guardare anche il rovescio della medaglia, gli antibiotici vengono usati non solo per perseguire l'efficacia ma anche per prevenire lo sviluppo di resistenza; in questo caso il target farmacodinamico cambia perché molti dati, che sono stati riassunti in una review di poco più di un anno fa pubblicata su Clinical Pharmacokinetics (Sumi CD et al), evidenziano che il PK/PD index necessario a prevenire lo sviluppo di resistenze per i betalattamici deve essere molto più alto, non 50%-100% al di sopra della MIC ma addirittura un 400%.

"È chiaro che questa differenza che noi abbiamo tra efficacia e prevenzione della resistenza passa attraverso la necessità di modificare la posologia aumentandola o considerando regimi posologici diversi.

Questo potrebbe comportare un aumento del rischio di tossicità per alcune tipologie di antibiotici non così però per i betalattamici, perché a parità di dose possiamo modificare la modalità di somministrazione; anziché fare un'infusione in-



termittente possiamo fare un'infusione spesa o un'infusione continua" precisa Pea.

Una simulazione del gruppo di Jason Roberts ha valutato cosa cambia in termini di esposizione a ceftolozane tazobactam in una popolazione di pazienti critici con una funzione reale spesso buona, se non addirittura aumentata, considerando diverse modalità di somministrazione della dose standard, 1 gr e mezzo ogni 8 ore in infusione intermittente, in infusione estesa, in infusione continua oppure della dose doppia da polmonite quindi 3 g ogni otto ore in infusione intermittente o in infusione estesa o in infusione continua valutando non solo il target farmacodinamico di efficacia, 40% del tempo al di sopra della MIC ma approcciando un modo di conservazione e preservazione dello sviluppo delle esistenze fino al 100% del tempo al di sopra della MIC, in rapporto alla distribuzione ovviamente delle MIC dei patogeni nella prima giornata e allo stato stazionario.

Riassumendo i risultati, la dose standard di 1 gr e mezzo ogni 8 ore infuso in modo intermittente porta ad ottenere il 100% di probabilità per quanto riguarda il target di efficacia ma se si punta a target più virtuosi, quindi un 100% al di sopra della MIC, si presenta una condizione non idonea per prevenire lo sviluppo di resistenze.

"Teoricamente si può ricorrere a un extended infusion ma è una soluzione parziale che si ha allo stato stazionario, ma non nelle prime ore di trattamento.

Posso quindi ricorrono un'infusione ancora più virtuosa che è l'infusione continua e così mi trovo in una situazione ottimale già nelle prime 24 ore e ovviamente anche allo stato stazionario" dichiara Pea.

La dose doppia da polmonite garantisce il 100% di probabilità di avere un'efficacia e una preservazione dal rischio di resistenza nei confronti di ceppi che abbiano una sensibilità secondo i criteri EUCAST, ma teoricamente, anche nei confronti di ceppi che in vitro che in vivo potrebbero essere considerati insensibili.

In conclusione, ceftolozane/tazobactam è stabile in soluzione acquosa indipendentemente dal tipo di solvente che noi utilizziamo fino a 24 ore, quindi, è perseguibile in linea teorica l'uso in infusione continua.

Paul Ambrose, che molto ha contribuito allo sviluppo dei nuovi beta lattamici, sottolinea: "al fine di prevenire lo sviluppo dell'esistenza, quello che noi realmente abbiamo necessità di prendere in considerazione è che l'uso di modalità di somministrazione più virtuose come le extended infusion che ci possono aiutare a prevenire lo sviluppo di resistenze".

Bibliografia

F Pea, Il Ruolo del Farmacologo. La sfida del target farmacodinamico. 13-16 dicembre SIMIT2020.

CD Sumi et al., What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review Clin Pharmacokinet. 2019 Nov;58(11):1407-1443. doi: 10.1007/s40262-019-00791-z. Leggi

Xiao et al., Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic-Derived Dose Justification for Phase 3 Studies in Patients With Nosocomial Pneumonia. J Clin Pharmacol. 2016 Jan;56(1):56-66. doi: 10.1002/jcph.566. Epub 2015 Aug 25. Leggi

RL Crass et al., Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun? Clin Infect Dis 2019 Apr 24;68(9):1596-1602. doi: 10.1093/cid/ciy790. Leggi

Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2019 Dec;19(12):1299-1311. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30403-7. Epub 2019 Sep 25. Leggi

Clostridioides difficile, fattori di rischio e gestione del paziente attuale e nel prossimo futuro

L'infezione da Clostridioides difficile (CDI) è uno dei principali problemi di sanità pubblica nel mondo basti pensare che rappresenta circa il 44.6% delle infezioni gastrointestinali e il 4.9% di tutte le HAIs (Healthcare associated infections). Tra le principali difficoltà nella gestione di questa grave infezione vi è la variabilità dei dati, dei test disponibili e delle notifiche registrate. Esiste una problematica di sottodiagnosi e di trattamento tardivo e non sempre corretto oltre alla gravosa incidenza di recidive. Questi ed altri aspetti riguardanti la gestione del punto di vista clinico ed epidemiologico del CD sono stati affrontati dal dr. **Nicola Petrosillo**, Direttore Dipartimento Clinico e di Ricerca in Malattie Infettive, INMI L. Spallanzani di Roma.

"Ci sono differenze sia nelle politiche dei test che nella sorveglianza come mostra lo studio LuCID condotto in 60 ospedali europei, in 3 paesi: Italia, Francia e UK.

Il tasso medio annuale per ospedale era più basso nel Regno Unito e più alto in l'Italia (1.5 vs 4.7 casi/10.000 giorni-pazienti). Questo è probabilmente dovuto a una forte politica di controllo del Clostridioides nel Regno Unito dopo la gravissima situazione che hanno avuto nei 10 anni precedenti. Come anche il tasso di test eseguiti è più alto in UK rispetto a Italia e Francia (50.710000 pbds vs 31.5 e 30.3, rispettivamente con $p<0.001$).

Lo studio LuCID mostra un altro aspetto importante: soltanto il 58% dei campioni diarroici vengono testati per C. difficile nei 3 paesi e solo il 64% degli ospedali usano le raccomandazioni europee relative all'algoritmo del test. Si evince anche che chi usa la PCR per fare la diagnosi ha tassi di notifica notevolmente maggiori di infezione da CD.

Altro dato rilevante è la differenza esistente in termine sia di tasso di test rispetto alla dimensione dell'ospedale (piccolo, medio, grande), sia il numero medio di casi di C. difficile che risulta essere inversamente proporzionale al tasso di test.

"Questo vuol dire che negli Stati in cui vi è maggiore sorveglianza, è presente un sistema di controllo più efficiente e quindi con meno infezioni dovute a questo patogeno" commenta Petrosillo.

Nel report annuale 2016 riportante i dati europei degli ECDC, con riferimento a 556 ospedali sottolinea 7711 casi di infezione ed evidenzia che il 75% circa sono associati alle procedure assistenziali, l'8% circa sono delle forme ricorrenti e il 17% sono casi complicati.

La letalità in questa analisi è intorno al 4% e l'incidenza cruda associata alle cure sanitarie è di 2.4 casi per 10000 giorni/paziente.

Rispetto alle raccomandazioni per le procedure diagnostiche, queste vengono seguite solo dal 71% delle strutture riportate nel suddetto report.

Altro dato interessante è la resistenza al metronidazolo che risulta intorno al 5%, dato che va considerato nella gestione clinica dei pazienti.

Il dato di incidenza della diffusione in Europa si riferisci a quegli Stati che forniscono almeno numeri da più di 5 ospedali.

"L'Italia purtroppo non è inserita anche se ci stiamo muovendo in questa direzione di maggiore sorveglianza" aggiunge Petrosillo.

Nell'Est Europa l'incidenza è molto elevata, ma anche in Spagna e nei Paesi Scandinavi.

In US nel 2014 il C. difficile era il patogeno più frequentemente identificato associato alle procedure assistenziali e nel 2018 continuava ad essere il numero uno delle infezioni associate all'assistenza sanitaria. (magill SS et al NEJM 2014; 370; 1198e1208; 2018 379: 1732e 1744).

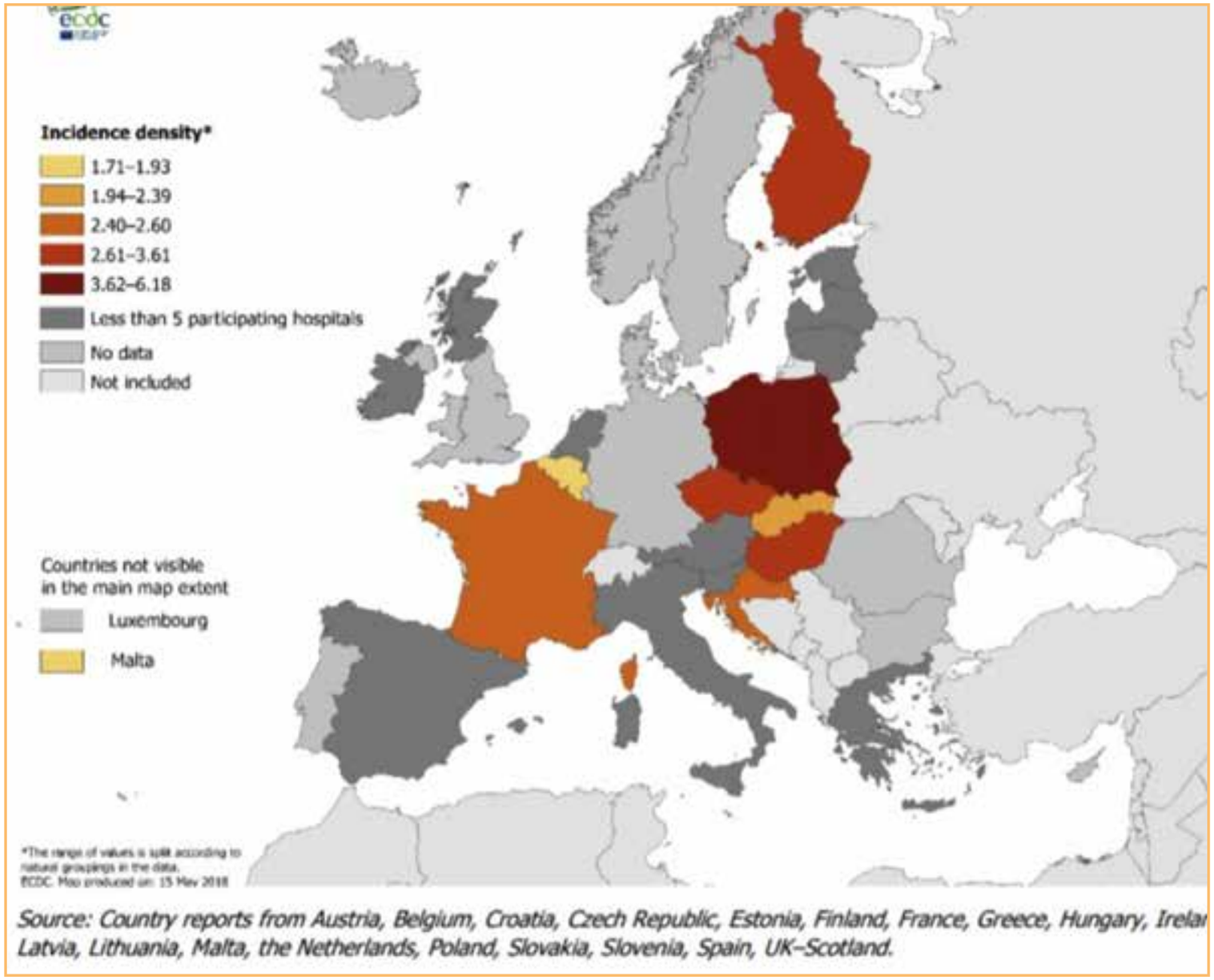


Figura 1. Casi di CDI associati all'assistenza sanitaria per 10.000 giorni-paziente negli ospedali partecipanti per paese, EU/EEA, 2016.

"In epoca Covid allo Spallanzani abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico su 8402 pazienti Covid di 8 ospedali. Si sono verificati 38 casi di CDI di cui 31 a insorgenza ospedaliera e 6 a insorgenza comunitaria ma associata a procedure sanitarie con un'incidenza di 4.4x 10000 giorni-paziente che è quasi il doppio di quella europea vista prima" spiega Petrosillo.

I centri che hanno partecipato, insieme allo Spallanzani, sono diffusi lungo tutto lo stivale.

I risultati indicano che le variabili associate al contrarre un'infezione da CD sono state una precedente ospedalizzazione (p=0.001), una precedente terapia steroide (p=0.008) e uso di antibiotici durante la degenza ospedaliera (p=0.008). (J Clin Med 2020, 9, 3855)

Quali sono i meccanismi che possono determinare l'infezione da C. diff in corso di SarsCov2?

Uno di questi è lo squilibrio della risposta immune sia adattativa che innata dovuta alla replicazione virale che riduce la risposta immune.

Un altro aspetto importante è il danno di barriera gastrointestinale nell'ospite esercitato proprio da questo coronavirus.

"Spesso i pazienti con Covid vengono ospedalizzati e trattati con antibiotici talora senza motivazione generando un'alterazione del microbioma intestinale" precisa Petrosillo.

Altro elemento importante che può alterare il decorso clinico e facilitare la diffusione del C. diff è la diagnosi ritardata perché i pazienti con Covid hanno spesso sintomi GI e diarrea che vengono attribuiti all'azione del coronavirus anziché al Clostridioides.

"Uno degli elementi importanti nella diffusione del CD nelle strutture Covid è proprio il fatto che ci può essere una ridotta aderenza alle misure di "reduction of infection control"; sembra strano ma in una situazione in cui il paziente viene isolato e gli operatori sanitari sono estremamente guardinghi, questi ultimi hanno una particolare attenzione alla propria sicurezza" evidenzia Petrosillo.

Questo emerge anche dalla letteratura, i pazienti che vengono ricoverati per Covid non hanno in genere coinfezioni batteriche al momento dell'esordio, queste si presentano all'ingresso in ospedale solo nel 7%, mentre poi la maggior parte delle persone le acquisisce in terapia intensiva. "Questo vuol dire che l'uso routinario di antibiotici nei pazienti con Covid non è necessario, anzi può portare a squilibri del microbioma intestinale causa di infezione da C. diff" sottolinea Petrosillo.

Il problema si pone nelle terapie intensive dove è possibile si sviluppino coinfezioni batteriche legate, come detto sopra, a una ridotta attenzione alla trasmissione crociata in setting dove c'è sovraffollamento e poco staff medico sanitario.

Un altro aspetto che sta emergendo sempre più è quello delle infezioni da C. diff associate alla comunità o comunque ad esordio in comunità.

I dati di sorveglianza mostrano che circa il 20-27% di tutti i casi di CD sarebbero associati alla comunità.

"Una meta analisi di Balsells et al., 2019 (J Global Health) ha trovato una incidenza di infezione da C. diff in comunità dello 0.55/1000 ricoveri per anno che non è un piccolo numero; è rilevante il fatto che questi pazienti sono più giovani e con minori punteggio di comorbosità e minore esposizione ad antibiotici rispetto a chi contrae l'infezione nelle strutture assistenziali" commenta Petrosillo.

Il numero di casi è ovviamente massimo come incidenza nelle terapie intensive ma sono alti anche nelle strutture sanitarie assistite, e negli ospedali tra persone con età avanzata.

È importante conoscere bene i dati di incidenza e di epidemiologia di questo microorganismo perché il differente profilo epidemiologico dei pazienti con le forme comunitarie può causare una sottovalutazione, sottonotifica con dei tassi più bassi rispetto a quelli reali di incidenza.

Lo studio EUCLID ha mostrato che l'età mediana dei pazienti nei quali non viene fatta la diagnosi di infezione è significativamente più bassa rispetto ai pazienti che vengono identificati.

Il tasso di sottodiagnosi ha un forte impatto perché pregiudica i dati di sorveglianza, può portare a un ritardo nel prescrivere

una terapia adeguata, può aumentare la possibilità della trasmissione intra ospedaliera perché le misure di controllo vengono ritardate.

Ricadute di CDI

Le ricadute di CDI sono uno dei grandi problemi di questa infezione che possono ripresentarsi più volte nello stesso paziente. Queste ricorrenze hanno un forte impatto sulla qualità di vita, ma anche su morbosità e mortalità. Il rischio di rCDI va dal 10.1% al 50.8%.

La via che porta alla recidiva non è nota e i dati sono limitati anche se impatta molto la disbiosi; purtroppo gli studi riportano molte eterogeneità.

Altri fattori di rischio di recidiva sono età avanzata, uso di antiacidi e di antibiotici e a volte uso di PPI ma anche insufficienza renale.

Trattamento del CD, attuale e futuro

"Bisognerebbe pensare a un uso più ragionato e consapevole degli antibiotici, riequilibrare il microbioma intestinale ad

esempio usando dei bioterapeutici come il trapianto di feci ma anche derivati industriali o dei CD non tossigenici che spiazzino la forma tossigenica ma anche nuovi vaccini contro le tossine da CD e introdurre antibiotici a spettro strettissimo contro CD" precisa Petrosillo.

"Tra gli antibiotici è molto promettente il ridinilazolo ma attualmente finchè non avremo antibiotici a spettro d'azione molto stretto dobbiamo usare quelli che abbiamo con delle strategie di tapering e di pulsaggio come mostra il trial EXTEND sulla fidaxomicina.Bisogna mettere in piedi delle strategie comuni anche per vancomicina e fidaxomicina" prosegue Petrosillo.

Dal punto di vista del trattamento immunologico abbiamo anticorpi monoclonali come il bezlotoxumab. Sui vaccini c'è un ritardo nella ricerca dopo il ritiro di quello di Sanofi Pasteur; restano promettenti quello di Valneva e quello di Pfizer.

"Per quanto riguarda la neutralizzazione degli antibiotici, che magari siamo costretti a dare per altri motivi, poiché possono causare la disbiosi intestinale, si può intervenire con una beta lattamasi come la ribaxamasi oppure con dei carboni attivi come DAV132. Questi sono già utilizzati in altri paesi ma non ancora approvati in UE" sottolinea Petrosillo.

Il trapianto di microbiota fecale andrebbe ampliato anche a prodotti che possono essere somministrati con clistere come l'RBX2660 ma anche a terapie standardizzate con delle capsule e anche ai veri e propri bioterapeutici cioè derivati industriali di materiale fecale (es. SER 262 che sono spore di 12 batteri anaerobi, NTCD-M3 cioè spore di CD non tossigenico e VE303).

Tutti questi interventi rappresentano l'approccio a questo microorganismo per i prossimi anni ma devono tenere in considerazione alcuni elementi importanti:

1. efficacia nell'uomo, che ad esempio per i vaccini non è ancora nota
2. tempistica di somministrazione, cioè il momento preciso in cui il loro utilizzo può essere utile per ridurre la patologia in atto e prevenire le ricorrenze
3. durata dell'intervento
4. uso per la prevenzione dell'infezione primaria.
5. uso nella prevenzione dell'infezione ricorrente
6. costi.

In conclusione, l'infezione da Clostridioides difficile è uno dei maggiori problemi di sanità pubblica nel mondo. La sottodiagnosi non va trascurata perché ha un forte impatto nella gestione e può essere anche causa della maggiore diffusione a livello ospedaliero. Le forme ricorrenti hanno un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti, sulla morbosità e mortalità. Non è chiara quale sia la via che porta alla recidiva anche se la disbiosi è l'elemento finale determinante. Abbiamo necessità di conoscere a fondo tutti gli elementi che portano alla disbiosi e questi vanno considerati nella gestione terapeutica dei pazienti.

Bibliografia

N Petrosillo, Clostridium difficile, tra ospedale e comunità. 13-16 dicembre SIMIT2020.

K Davies et al., Variability in testing policies and impact on reported Clostridium difficile infection rates: results from the pilot Longitudinal European Clostridium difficile Infection Diagnosis surveillance study (LuCID) Eur J Clin Microbiol Infect Dis . 2016 Dec;35(12):1949-1956. doi: 10.1007/s10096-016-2746-1. Epub 2016 Sep 2. Leggi

SURVEILLANCE REPORT Annual Epidemiological Report for 2016 Clostridium difficile infections Leggi

Antibiotico-resistenza, possibile prima causa di morte nel 2050. In aumento con il Covid-19

C'è un'altra pandemia, questa volta silente, con cui abbiamo a che fare da molto prima del Covid ma che da quest'ultimo è stata accellerata. Parliamo dell'antibiotico-resistenza che colpisce ospedali e territorio e che è emersa come una delle principali sfide dell'infettivologia in occasione del XIX Congresso SIMIT - Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, presieduto dal Prof. **Pierluigi Viale** e dal Dott. **Francesco Cristini**. "Il problema è tendenzialmente stabile per quanto riguarda i pazienti gram negativi, in lieve diminuzione per quanto riguarda lo stafilococco aureo e in aumento per l'enterococco resistente alla vancomicina. I dati sono dunque molto simili al 2018. In Europa vi sono quasi 700mila casi di infezioni di germi multiresistenti ogni anno, con oltre 33mila decessi " sottolinea il Prof. Pierluigi Viale, Presidente del Congresso SIMIT 2020.

La Review on Antimicrobial Resistance ha stimato che nel mondo, nel 2050, le infezioni batteriche causeranno circa 10 milioni di morti all'anno, superando ampiamente i decessi per tumore (8,2 milioni), diabete (1,5 milioni) o incidenti stradali (1,2 milioni) con una previsione di costi che supera i 100 trilioni di dollari.

Il Covid ha lasciato in ombra questa come altre tematiche, ma la resistenza dei batteri agli antibiotici non è passata in secondo piano, anzi, proprio il Covid, per vari fattori, a partire dal sovraffollamento degli ospedali, ha provocato un aumento della circolazione dei germi resistenti.

"Durante la pandemia abbiamo notato un aumento di germi multiresistenti soprattutto nei pazienti ricoverati nelle tera-

pie intensive – ha sottolineato il Prof. Pierluigi Viale, Direttore Unità Operativa IRCCS Policlinico Sant'Orsola, Bologna, e Presidente del XIX Congresso SIMIT – Questo incremento ci riporta alla tematica più urgente dell'infettivologia prima della pandemia, i batteri multiresistenti.

A metà novembre sono usciti i dati europei del 2019, che ancora non risentono dell'effetto Covid: l'evidenza scientifica illustra che il problema è tendenzialmente stabile per quanto riguarda i pazienti gram negativi, in lieve diminuzione per quanto riguarda lo stafilococco aureo e in aumento per l'enterococco resistente alla vancomicina.

I dati sono dunque molto simili al 2018: in Europa vi sono quasi 700mila casi di infezioni di germi multiresistenti ogni anno, con oltre 33mila decessi; una quota rilevante, pari a circa 10-11mila casi avviene in Italia. Il nostro è tra i Paesi in cui il fenomeno è più acuto: una spiegazione razionale di una delle incidenze più alte risiede nel fatto che il nostro Sistema Sanitario è tra i più etici al mondo, senza rinunciare mai a dare una chance a ogni paziente, sebbene ciò implichi un costo in termini di elevata ospedalizzazione e di complicanze infettive. In altri termini, possiamo dire che le resistenze dei germi sono un effetto collaterale di un sistema efficiente".

Le infezioni nosocomiali

L'impegno da parte degli infettivologi per fronteggiare questa emergenza già dilagante è dunque massimo. "Il Piano Nazionale per la lotta all'antibiotico-resistenza prevede che il sistema sanitario lavori applicando i principi di infection control e di antimicrobial stewardship, ormai condivisi in tutto il mondo, al fine di ridurre l'incidenza di infezioni correlate alla assistenza e di migliorare le strategie di utilizzo degli antibiotici – ha evidenziato Francesco Cristini, Direttore della Unità Operativa Malattie Infettive Ospedale di Rimini e Forlì/Cesena AUSL Romagna e Presidente del XIX Congresso SIMIT.

L'antimicrobico-resistenza si combatte utilizzando gli antibiotici in modo corretto e prevenendo le infezioni. Per fare prevenzione si deve partire dalle più elementari buone pratiche assistenziali, come il lavaggio delle mani, visto che le infezioni correlate alla assistenza sono il prototipo delle malattie da contatto. I pazienti ricoverati sono portatori di batteri anche multiresistenti e la continua assistenza che ricevono dai sanitari può diventare veicolo nello spostamento dei germi: il lavaggio delle mani diventa così una barriera nel trasporto dei batteri multiresistenti, che possono provocare infezioni soprattutto sui pazienti più fragili.

Poi c'è il versante farmacologico: più antibiotici si usano, più i batteri acquisiscono resistenza, per questo bisogna usarli quando realmente c'è bisogno, ossia quando un'infezione batterica è accertata o clinicamente sospetta, e non come pratica di medicina difensiva.

Il tema dell'abuso di antibiotici emerge ogni anno con l'epidemia invernale di influenza e si è proposto anche quest'anno per la Covid-19, che sono infezioni virali e per le quali gli antibiotici non servono in prima battuta, ma solo in pazienti ben selezionati che possono avere una infezione batterica, anche sospetta, concomitante. Gli antibiotici devono poi essere usati con durate di trattamento e dosaggi adeguati, evitando sproporzioni rispetto alle reali necessità".

Come fronteggiare questa emergenza

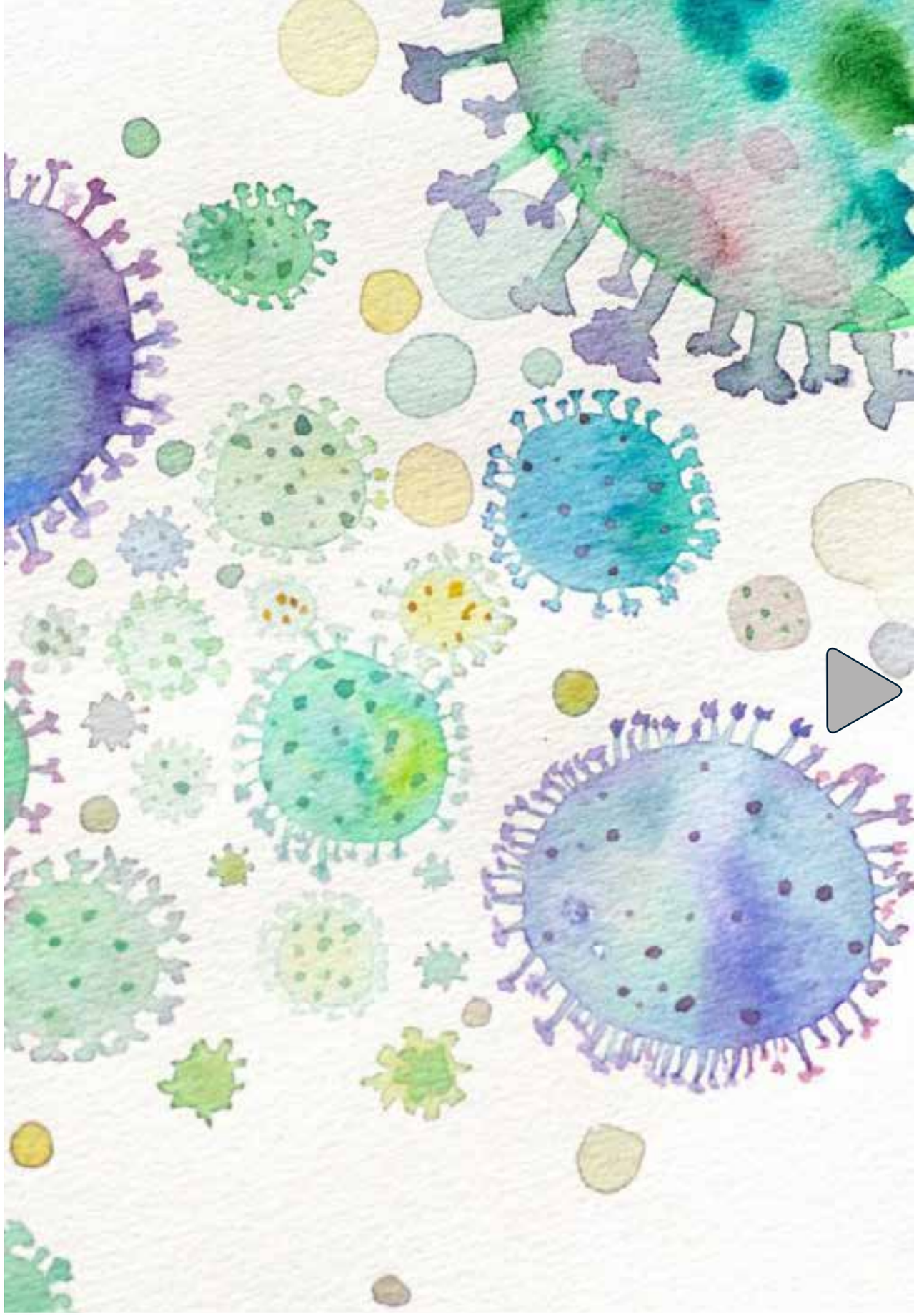
Per fronteggiare un'emergenza destinata a diventare una delle principali cause di morte, serve un impegno trasversale, che vada anche oltre il contributo della ricerca scientifica.

“Sono in arrivo nuovi antibiotici e la ricerca scientifica presto garantirà ulteriori progressi, ma questo non è sufficiente – spiega il Prof. Viale - Avere nuove molecole significa avere più opportunità, ma i nuovi antibiotici non rappresentano la soluzione a tutti i problemi.

È anche necessario che gli enti regolatori diano le giuste incentivazioni a chi investe in questa ricerca, che dal punto di vista aziendale può non essere altamente remunerativa, visto che gli antibiotici sono farmaci che si usano per un lasso di tempo breve rispetto ai farmaci per le malattie croniche.

In secondo luogo, realizzare antibiotici che vadano a colpire batteri multiresistenti è difficile, anche perché spesso chi ne è affetto sono pazienti colpiti da diverse comorbosità, quindi difficili da inserire nei trial clinici. Inoltre, parte della soluzione risiede nelle mani di ogni cittadino, che deve usare gli antibiotici con grande attenzione: per anni sono stati impiegati con grande frequenza, ma bisogna tenere a mente che ogni antibiotico non interferisce solo con un agente patogeno, ma con tutto l’organismo del paziente.

Serve una forte responsabilizzazione dei prescrittori e una deresponsabilizzazione dei pazienti da abitudini come l’autosomministrazione dei farmaci. Il contrasto all’antibiotico resistenza è dunque una partita di cultura medica, di qualità scientifica ma anche di coscienza civile. È una responsabilità di tutti che coinvolge anche i pazienti e necessita di un endorsement politico”.



EPATITI VIRALI

HBV, i nuovi marcatori di controllo o riattivazione virale in corso di infezione e di terapia

Epatite C, la malattia e la terapia impattano sul rene e sul metabolismo lipidico?

Epatite cronica C, strategie terapeutiche nei pazienti che non rispondono agli antivirali ad azione diretta

Epatite C nel mondo carcerario, la situazione italiana

Epatite delta, cosa possiamo aspettarci in terapia nel prossimo futuro?

L'epatite E è una malattia sistemica?

Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

HBV, i nuovi marcatori di controllo o riattivazione virale in corso di infezione e di terapia

I nuovi biomarcatori di controllo o riattivazione virale in corso di infezione da HBV e di terapia sono stati al centro della relazione del Prof. **Massimo Levrero**, dell'Università La Sapienza di Roma.

Come ha spiegato l'esperto, in molti pazienti guariti clinicamente dall'epatite B acuta è possibile ritrovare il virus nel fegato, sia sottoforma di sequenza integrata, sia come intermedio replicativo (cccDNA).

Questa situazione, insieme al fatto che il virus si può riattivare anche dopo la guarigione, è indice di un controllo immunitario dell'infezione. Si potrebbero quindi razionalmente utilizzare degli approcci in grado di tenere sotto controllo quest'ultima.

I determinanti della persistenza del virus in questa situazione di controllo, ma soprattutto nell'evoluzione dell'epatite cronica con replicazione attiva del virus, sono essenzialmente legati alla carica antigenica elevata a cui si associa l'epatite B, la quale induce una down-regolazione dell'immunità innata, che a sua volta si associa a una risposta infettiva dell'immunità adattativa e quindi alla persistenza del reservoir a livello epatico del cccDna (DNA circolare chiuso covalentemente).

"Se pensiamo all'epatite cronica, sappiamo che esistono diverse fasi di malattia e che noi utilizziamo alcuni marcatori virali come target per il trattamento. Con i trattamenti attuali con analoghi nucleosidici non abbiamo nessuna attività diretta sul serbatoio principale del virus, il cccDNA, anche se a lungo termine la soppressione continuativa della replicazione virale porta a una riduzione di questo serbatioio. Questo significa che se non si è raggiunto un controllo immunitario dell'infezione, la replicazione ripartirà", ha spiegato Levrero.

La causa principale della persistenza del virus e quindi della difficoltà ad arrivare alla cura, è il cccDNA. Questa molecola si comporta come un "mini cromosoma" in quanto si "copre" di proteine cellulari virali per formare una vera e propria piccola cromatina, che viene regolata dagli stessi meccanismi epigenetici che controllano la funzione del genoma umano. Il cccDNA è la base (template) per la produzione di tutti gli RNA del virus, in particolare di un RNA chiamato pgRNA. Le sequenze integrate non sono mai responsabili della replicazione virale, quindi il materiale genetico integrato non produce mai un virione completo e non è mai responsabile delle riattivazioni.

I tre livelli di cura dell'epatite B

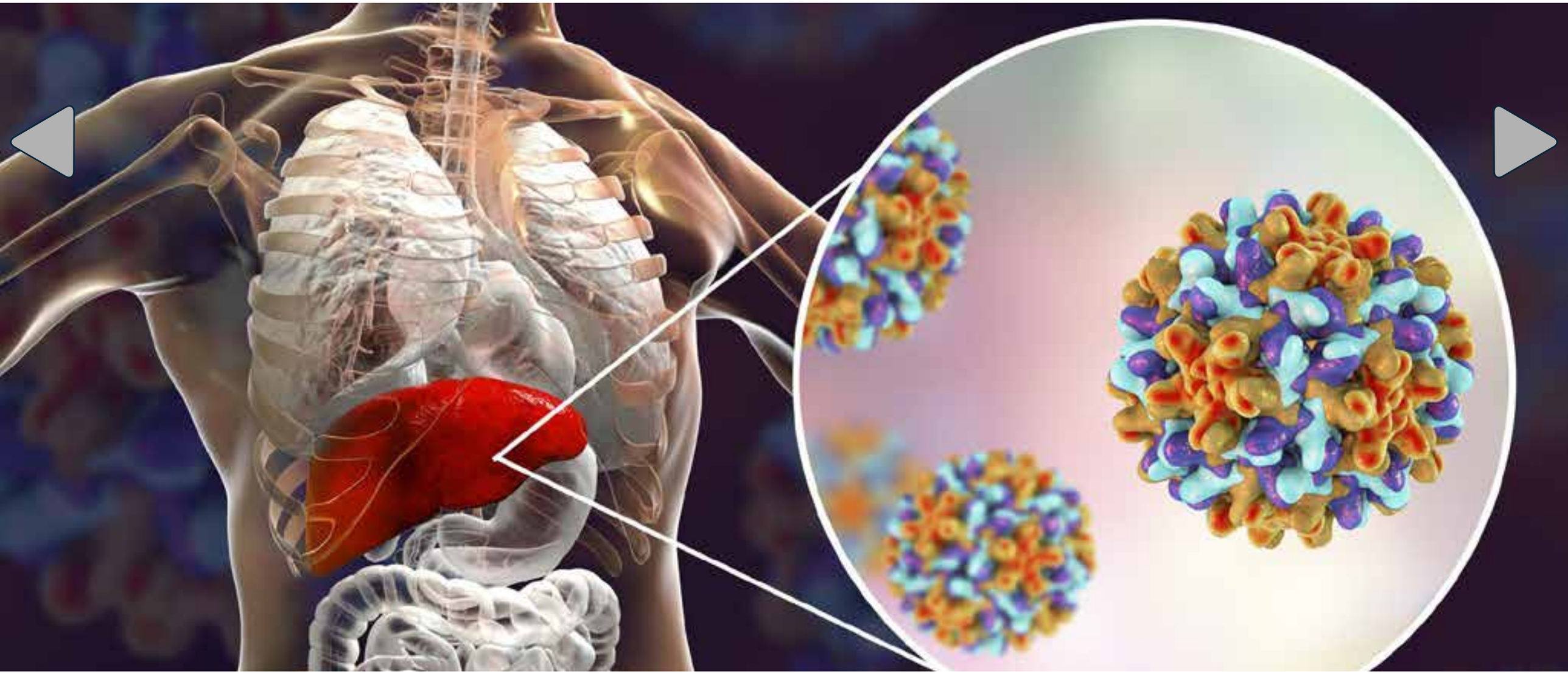
Come ha spiegato Levrero, esistono vari livelli di cura dell'epatite B. Esiste una cura funzionale caratterizzata dalla perdita di HbsAg con o senza sieroconversione, livelli di HBV DNA non osservabili nel siero, ma persistenza di livelli ridotti di cccDNA a livello epatico. In questo caso la riattivazione virale è

possibile. SI parla poi di cura completa quando sia gli antigeni HbsAg che l'HBV DNA nel siero sono negativi, si ha una perdita di cccDNA nel fegato e non si ha possibilità di riattivazione. Infine, nella cura sterilizzante si ha anche un'eliminazione di tutte le sequenze integrate.

"Quando parliamo di cura completa e di cura funzionale dobbiamo pensare a due meccanismi, perché possiamo avere un silenziamento del ccc DNA, che è ancora presente senza dare segni di se, perché non è trascritto per dare RNA virale e far continuare la replicazione virale, oppure avere un vera e propria clearance degli epatociti infettati da cccDNA", ha spiegato l'esperto.

"È importante ricordare che quando pensiamo alla cura dobbiamo immaginare che il controllo immune dell'infezione e il controllo epigenetico possono essere la stessa cosa. Questo perché sappiamo che varie citochine prodotte dall'immunità innata e da vari componenti dell'immunità adattativa possono avere un effetto diretto sul cccDNA", ha aggiunto il professore.

Un'altra cosa importante che ha sottolineato Levrero è che nella cura parziale in cui non si ha la perdita di HbsAg, sono presenti ancora cccDNA, HBV DNA integrato e bassi livelli di HbsAg, ma non si assiste alla ripresa della replicazione e di tutti i marcatori virali. Questo potrebbe essere importante per la definizione degli endpoint per le nuove terapie.



Nuovi biomarcatori

Il gold standard sarebbe il poter misurare la presenza di cccDNA nel fegato e la sua attività, ovvero la produzione di RNA virale. In realtà, è molto difficile effettuare questo approccio diretto perché quest'ultimo necessita di una biopsia e quindi ci sono una serie di problemi di praticabilità e limitazioni tecniche nella valutazione quantitativa. Ci può essere anche una dissociazione tra i livelli di cccDNA e l'attività trascrizionale, ovvero la quantità di RNA che viene prodotta a partire da cccDNA, perché quest'ultimo può essere silenziato.

Esiste anche la possibilità di non effettuare la biopsia, ma di adattare la "Fine-needle aspiration biopsy (FNAB)" per questo tipo di analisi virologiche. Resta comunque il problema della praticabilità.

"Per fare dei passi in avanti in questo senso, abbiamo bisogno di identificare biomarcatori non invasivi, in grado di stratificare i pazienti per stadio di malattia e rischio di complicanze. Inoltre, questi marcatori dovrebbero identificare i soggetti da sottoporre a terapia e quando sottoporli o se è possibile interrompere il trattamento, predire buoni o cattivi flare di riattivazione virale in corso di terapia, identificare la risposta al trattamento precocemente e, per quanto riguarda i nuovi farmaci, essere capaci di identificare il "target engagement", ovvero la capacità della molecola di cominciare ad agire sul suo bersaglio presunto. Infine, se vogliamo parlare di cura funzionale e completa sarebbe bello avere un biomarcatore che rifletta in modo adeguato la quantità di cccDNA nel fegato e la sua attività", ha spiegato Levrero.

I classici biomarcatori sono l'HBV DNA sierico e l'antigene E (HBeAg). La stratificazione dei pazienti in base all'HBeAg e all'HBV DNA sierico vengono utilizzati per stratificare i pazienti in base allo stadio di malattia, e vengono utilizzati per dare l'indicazione del trattamento. Queste analisi sono utili ma non riflettono in modo completo la complessità della storia naturale dei pazienti con infezione da HBV.

L'HBsAg presente nel siero può essere prodotto sia dagli RNA che vengono trascritti a partire dal cccDNA, sia a partire da sequenze integrate.

La perdita di HBsAg rappresenta la definizione standard di cura funzionale ed è l'obiettivo delle nuove strategie terapeutiche. Questo target consente l'interruzione sicura del trattamento antivirale. Inoltre, la perdita di HBsAg si associa a una riduzione del rischio di epatocarcinoma in pazienti che hanno una soppressione con NUC.

"Abbiamo bisogno di un biomarcatore surrogato della perdita di HBsAg da usare nelle fasi più precoci", ha affermato il professore.

La quantità di HBsAg nel siero è correlata ai livelli di cccDNA nel fegato, ma questo è vero per i pazienti e-positivi, mentre molti studi dimostrano la non correlazione tra la quantità di HBsAg e i livelli di cccDNA, soprattutto la sua attività trascrizionale, nei pazienti e-negativi.

I livelli di HBsAg sono stati anche correlati al rischio di sviluppare cancro nei pazienti e-negativi, così come i livelli di HBV DNA.

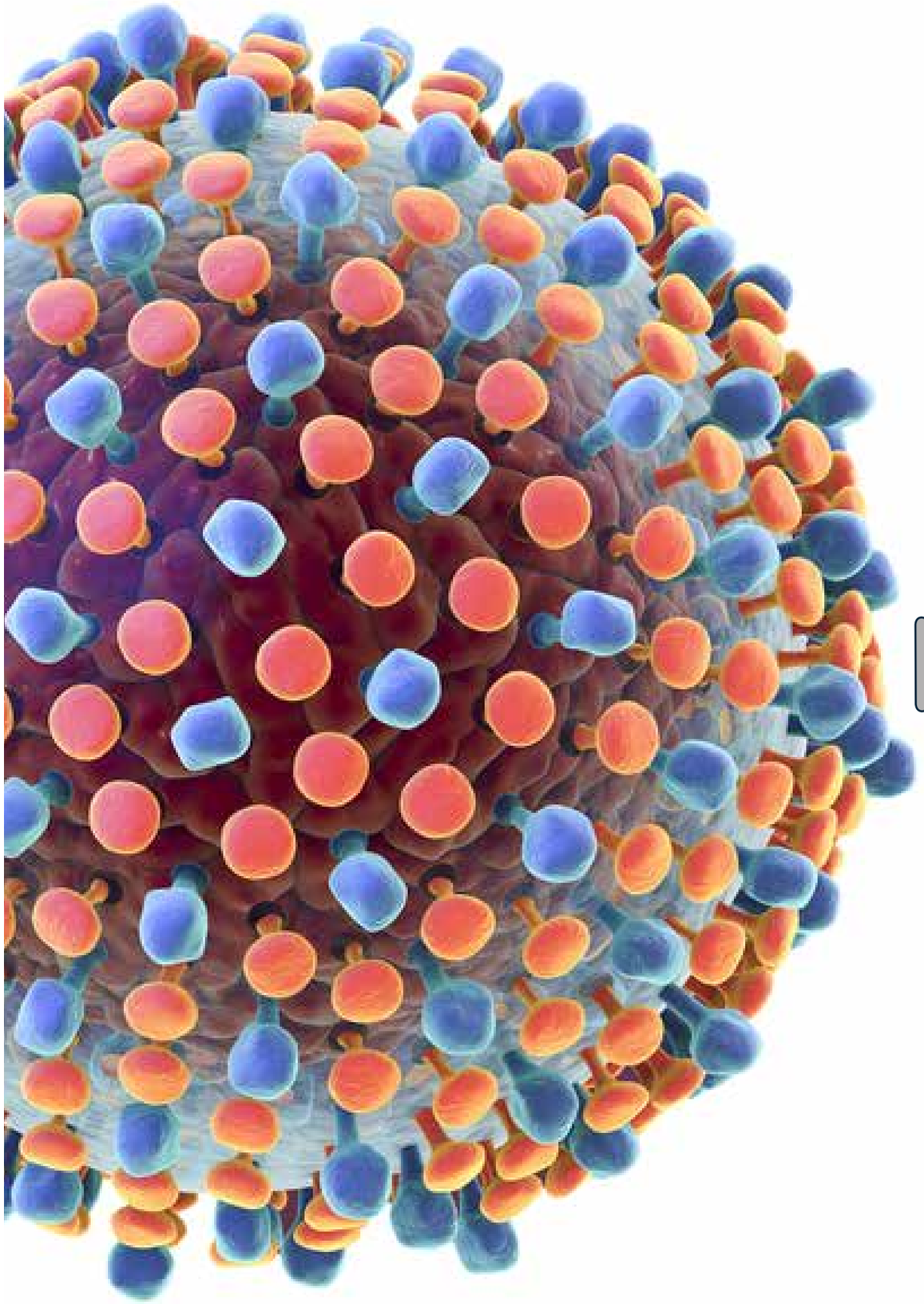
Un altro biomarcatore importante è il HBcrAg. È un biomarcatore composito che misura la proteina e, core e un intermedio della proteina pre-core e sembra correlare molto bene con l'attività trascrizionale del cccDNA. In alcuni studi questo biomarcatore è risultato anche un predittore del rischio di cancro.

“È interessante la capacità di questo biomarcatore di identificare tra i pazienti e-negativi, un sottogruppo di soggetti con più attività trascrizionale, più fibrosi e più attività necro-infiammatoria, che non poteva essere identificato solo con i livelli di HBsAg e HBV DNA. Questo test però presenta delle criticità come ad esempio la ridotta sensibilità”, ha spiegato Levrero.

Ad oggi, le conoscenze sulle caratteristiche dell’RNA circolante sono incomplete. Si sa che i livelli di questo tipo di RNA correlano con l’attività trascrizionale del cccDNA e che ci sono differenze nelle varie fasi dell’infezione. Nei pazienti non trattati, i livelli di DNA sono mediamente 1 o 2 volte superiori a quelli dell’RNA e nei pazienti trattai con NUC la correlazione si perde. È stato dimostrato che i livelli di RNA possono predire la risposta all’interferone e la perdita dell’antigene e nei pazienti e-positivi. Questo test presenta delle criticità quali la non standardizzazione.

Livelli ridotti di HBsAg, HBcrAg e HBV RNA predicono un basso rischio di riattivazione dopo la sospensione del trattamento con interferone. Anche in questo caso, nuovi biomarcatori possono essere utili per selezionare i pazienti che possono interrompere il trattamento. Oggi i dati disponibili in questo ambito riguardano l’interferone e non si sa se i livelli sono predittivi anche per i pazienti trattati con NUC.

“In conclusione, c’è molta eccitazione sui nuovi biomarcatori, ma non esiste un unico biomarcatore in grado di risolvere tutti i problemi. Molti stanno arrivando a pensare che ci sarà bisogno di biomarcatori combinati e c’è ancora la necessità di un biomarcatore in grado di misurare la quantità di DNA integrato”, ha concluso l’esperto.



Bibliografia

M Levriero, Nuovi parametri virologici predittivi di controllo o di riattivazione di HBV in corso di infezione e di terapia. 13-16 dicembre SIMIT2020.

Epatite C, la malattia e la terapia impattano sul rene e sul metabolismo lipidico?

L'impatto della malattia e soprattutto della terapia sul rene e sul metabolismo lipidico dei pazienti con epatite C è stato il tema al centro di una relazione della Prof.ssa **Gloria Taliani**, Ordinario di Malattie Infettive alla Sapienza Università di Roma e Direttore della Clinica di Malattie Infettive al Policlinico Umberto I.

Come ha spiegato la professoressa, nell'epatite C l'organo più colpito è il fegato, ma il danno causato dal virus si estende anche ad altri organi ed apparati apparentemente non correlati, ma ugualmente significativi in termini di morbilità.

"Sappiamo che tutte le manifestazioni extraepatiche dell'epatite C possono trarre beneficio dalla terapia e questo è un vantaggio perché esiste un trattamento definitivo. Alcuni autori, però, affermano che i vantaggi dei farmaci sulle manifestazioni extraepatiche hanno un livello di evidenza moderato o basso", ha spiegato Taliani.

Coinvolgimento renale

"Sappiamo che i soggetti che hanno un'infezione cronica da virus dell'epatite C presentano un rischio aumentato del 43% di sviluppare nel tempo una malattia renale con una evoluzione di tipo cronico. Questo aspetto ha una base fisiopatologica legata sia al danno glomerulare, che a una serie di cause potenziali che vanno dalla più nota e meglio studiata crioglobulinemia e al danno membrano-proliferativo conseguente, a una serie di altre patologie glomerulari che sono state associate alla presenza del virus dell'epatite C", ha spiegato l'esperta.

Le conoscenze sul danno tubulare sono invece ridotte. "Sappiamo da studi istopatologici che l'antigene core dell'epatite C è presente nell'interstizio del rene e siamo a conoscenza anche che ci siano dei danni riferiti alla presenza del virus di tipo tubolo-interstiziale, però non è mai stato approfondito cosa succeda di fatto in vivo nel paziente".

Il gruppo di ricerca di Taliani ha analizzato la prevalenza del danno tubulare in pazienti con infezione cronica da virus C in fase avanzata, in pazienti cirrotici, per verificare cosa succedesse dopo la guarigione derivata dalla terapia con DAA.

In particolare, gli esperti hanno misurato l'alfa1 microglobulina in rapporto con la creatinina e il KIM-1 come molecola di danno tubulare e hanno anche valutato il danno glomerulare misurandolo attraverso la proteinuria e il rapporto albumina/creatinina urinaria, stimato in base alle indicazioni delle linee guida KDIGO.

"Abbiamo trovato che in una popolazione di 135 pazienti cirrotici, il 68% non aveva segni di coinvolgimento renale, mentre nel 16% dei casi esisteva un documentato danno glomerulare. Con sorpresa, abbiamo osservato che nel 23% dei pazienti vi era evidenza di coinvolgimento tubolare. Quest'ultimo era presente in tutti i genotipi a prescindere dal-

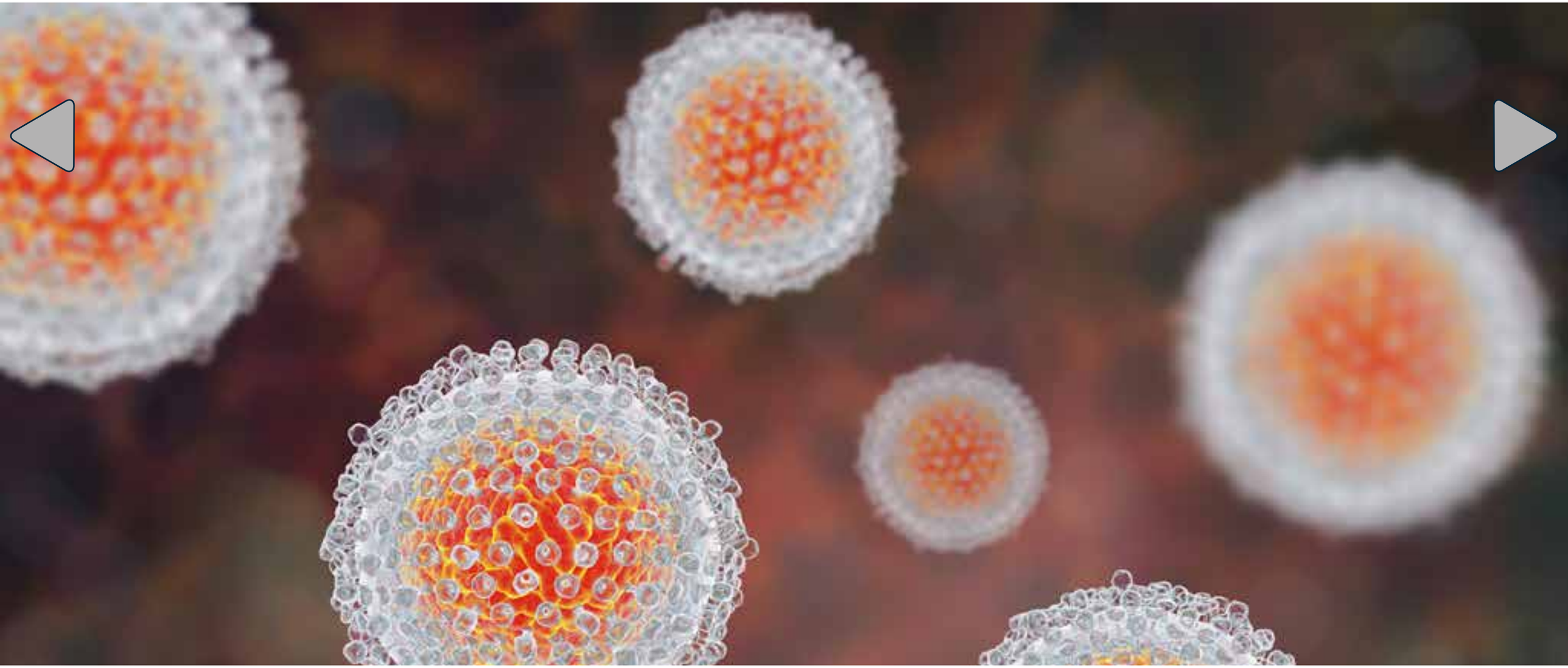
la coesistenza del danno funzionale, quindi di una riduzione dell'eGFR. In realtà, il danno si associava con una maggiore proteinuria e quindi in qualche modo questo sta a dimostrare che la "collaborazione" tra danno glomerulare e tubulare rendano, come una sorta di circolo vizioso, ciascuno dei due danni più rilevante. Quello che ci ha ancora più sorpreso è che in 12 pazienti erano ben presenti e ben dimostrabili entrambe le manifestazioni di danno", ha spiegato Taliani.

Cosa succede dopo il trattamento?

Quello che gli esperti hanno osservato nel loro studio è che nei 28 pazienti che sono stati riesaminati, che costituivano l'87% della popolazione inizialmente documentata con un danno tubulare, la regressione di quest'ultimo avveniva nella assoluta maggioranza, in quasi il 60% dei soggetti, e il predittore di risoluzione del danno tubulare era rappresentato sostanzialmente da un miglior eGFR, quindi da una migliore funzionalità renale al momento del primo esame.

I ricercatori hanno successivamente valutato possibili fattori di confondimento come lo stile di vita, l'alimentazione, l'assetto metabolico, la stabilità della glicemia e del controllo glicemico.

"La risoluzione del danno glomerulare è avvenuta ugualmente nel 68% dei casi e la probabilità di avere una risoluzione era legata all'entità della proteinuria, quindi tanto maggiore era il



danno prima, tanto meno probabile la risoluzione successivamente. Ma quello che ci ha sorpreso moltissimo è che nel corso della terapia abbiamo osservato la comparsa de novo di un numero tutt'altro che trascurabile di nuove distruzioni tubulari", ha spiegato la professoressa.

"Certamente questo è un aspetto che potrebbe avere a che fare con il profilo individuale dei pazienti, tanto è vero

che era più probabile nei soggetti di età più avanzata, quindi in qualche modo potrebbe avere a che fare con l'invecchiamento renale, e nelle donne, ma segnalo come aspetto marginale che tutti questi pazienti che avevano avuto un aumento, o comunque una comparsa di danno tubulare, avevano assunto regimi a base di sofosbuvir".

Metabolismo lipidico

"L'aspetto del metabolismo lipidico dell'infezione da virus dell'epatite C è sicuramente molto complesso. Il virus si avvale

dell'associazione con particelle lipidiche anche a scopo elusivo dal punto di vista immunitario e oggi sappiamo

che questa capacità di regolare la sua attività, anche in funzione del metabolismo lipidico, è ben precisa e ha a che vedere con l'incremento di circa 10 volte all'interno della cellula del desmosterolo, che è un precursore del colesterolo, che però non viene corrisposto da un incremento periferico dei livelli di colesterolo", ha spiegato l'esperta.

Quindi il virus in qualche modo interagisce con la produzione di lipidi da parte della cellula e la sua produzione si avvale della "collaborazione" con le particelle VLDL alle quali si associa e attraverso questa alterazione metabolica modifica i livelli plasmatici utilizzabili di lipidi.

Nel soggetto trattato, che quindi va incontro alla riduzione progressiva dell'HCV-RNA e come correlato anche dell'antigene core, quello che si osserva è che al diminuire di quest'ultimo corrisponde un incremento progressivo dei livelli plasmatici di colesterolo totale e LDL. Questo aspetto sembra non solo correlato alla terapia, ma anche al tipo di trattamento.

L'incremento costante del colesterolo totale e delle LDL in corso di terapia e nel follow up si osserva anche nei pazienti con co-infezioni HIV-HCV.

"Quello che siamo andati a indagare era se il cambiamento del profilo lipidico osservato nei pazienti in trattamento corrispondesse a un cambiamento dello stress ossidativo valutato attraverso la misurazione delle Ox-LDL e alla stimolazione delle piastrine. Questo perché se il cambiamento degli assetti lipidici si associa a uno stress ossidativo documentabile e all'attivazione piastrinica, può determinare un incremento del rischio di modificazione delle placche ateromasiche e del rischio trombotico", ha spiegato Taliani.

Gli esperti hanno condotto queste analisi su pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi, escludendo i soggetti con diabete e in trattamento con statine. Quello che hanno osservato è che il colesterolo totale e il colesterolo LDL aumentano progressivamente nel corso della terapia e nel corso del follow up, così come la componente ossidata del colesterolo LDL.

"Quello che ci ha meravigliato e un po' preoccupato è l'osservazione di un incremento costante dell'isoprostano urinario e del trombossano. L'insieme di questi fatti suggerisce che in pazienti a potenziale rischio di malattia trombotica o di malattia cardiovascolare legata alla alterazione del metabolismo lipidico, sia necessario immaginare nel corso della terapia antivirale l'uso di statine o di farmaci antitrombotici", ha spiegato la professoressa.

“Ci aspettavamo che potesse esserci un incremento del rischio cardiovascolare nell’immediata prossimità del trattamento antivirale, ma la mortalità per tutte le cause dei pazienti con infezione da HCV in generale e nei pazienti cirrotici sembra diminuire, anche se nel medio-lungo periodo, per cui in apparenza non sembra ci siano conseguenze significative. Però va detto che sappiamo che la malattia è correlata con un rischio neoplastico, che è variabile, ma che non è trascurabile. Dai dati di letteratura emerge un incremento costante dell’incidenza di tumori extra-epatici nei pazienti guariti dall’HCV e il picco di incidenza si osserva nella fase immediatamente successiva o immediatamente a cavallo della terapia antivirale con DAA. Questo dato non si osserva nei pazienti trattati con interferone. Vista la correlazione tra la presenza di attivazione piastrinica e il rischio di neoplasie e matastatizzazione è necessario studiare meglio questo aspetto”, ha concluso Taliani.

Bibliografia

G Taliani, Coinvolgimento renale e metabolico nell’infezione cronica da HCV. 13-16 dicembre SIMIT2020.

Epatite cronica C, strategie terapeutiche nei pazienti che non rispondono agli antivirali ad azione diretta

È vero, per la cura dell'epatite C abbiamo diversi farmaci anzi combinazioni molto efficaci che riescono a far raggiungere la risposta virologica sostenuta (SVR) a più del 95% dei pazienti. Cosa succede in chi non risponde ai trattamenti? Quali sono i meccanismi di resistenza e le eventuali strategie che si possono mettere in atto? Ne ha parlato il professor Massimo Puoti, Direttore dell'Unità Complessa di Malattie Infettive presso l'Ospedale Niguarda di Milano.

Oggi abbiamo a disposizione, per il trattamento dei pazienti con HCV, farmaci molto potenti, efficaci e pangenotipici; ciò ha portato la "non risposta" alle terapie antivirali orali per l'epatite C una sostanziale caratteristica di aneddoticità.

Le terapie attualmente disponibili rimborsate in Italia, come elbasvir/grazoprevir per il genotipo 1b, come glecaprevir/pibrentasvir (G/P) in tutti i genotipi, sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) con o senza ribavirina danno percentuali di risposta largamente superiori all'85%.

Le coorti internazionali confermano i dati dei trial clinici sui vari farmaci e le percentuali di risposta superano il 95% sia per G/P che per SOF/VEL per 12 settimane.

In Italia il numero totale di trattamenti ad oggi avviati per l'HCV è di 216.758 (dicembre 2020), considerando anche il calo generato dall'epidemia da Covid-19.

Tenendo conto di questo calcolo, nel nostro paese ci sono tra i 2000 e gli 8000 pazienti che non hanno raggiunto l'SVR, di cui diventa importante la gestione e capire i meccanismi di resistenza. "Questi ultimi sono multifattoriali, dipendendo dalla condizione del paziente e soprattutto oggi dal livello di malattia epatica. Le terapie oggi sono molto più efficaci e quindi sono meno rilevanti dal punto di vista della risposta mentre i fattori virologici giocano un ruolo di grande rilievo" evidenzia Puoti.

Lo stadio di malattia epatica e l'aderenza del paziente sono variabili importanti. Un lavoro pubblicato su Liver nel 2020 indica che nei pazienti che hanno un'aderenza intorno all'80% c'è una

Trial Characteristic	GT1	GT2	GT3	GT4	GTS-6
SOF + RBV	<75%	85%	85%	<75%	<85%
SOF + SIM ± RBV	<90%	---	---	90-93%	---
SOF / LOV ± RBV	90-96%	---	<90%	90-96%	90-96%
OBV / PTV/r + DSV (3D) ± RBV	95-97%	---	---	---	---
OBV / PTV/r + (2D) ± RBV	---	---	---	95-97%	---
EBR / GZR ± RBV	92-97%	---	---	92-95%	---
SOF + DCV ± RBV	94%	90-95%	87-92%	90%	87%
SOF / VEL ± RBV*	98%	99%	95-97%	100%	100%
GLE / PIB 8 weeks	99%	98%	95%	95%	---
SOF/VEL/VOX 8 weeks	87-95%	95%	99%	99%	100%

Tabella 1. Efficacy of DAA combination regimens according to HCV genotype in RCT (most single arm studies).

minore percentuale di risposta ma se in questo totale non vengono considerate le persone che hanno sospeso precocemente la terapia, la percentuale rimane sempre superiore al 95%.

"Quindi, il problema grosso è quella della sospensione prematura dei farmaci" precisa Puoti.

Altre cause di mancata risposta al trattamento

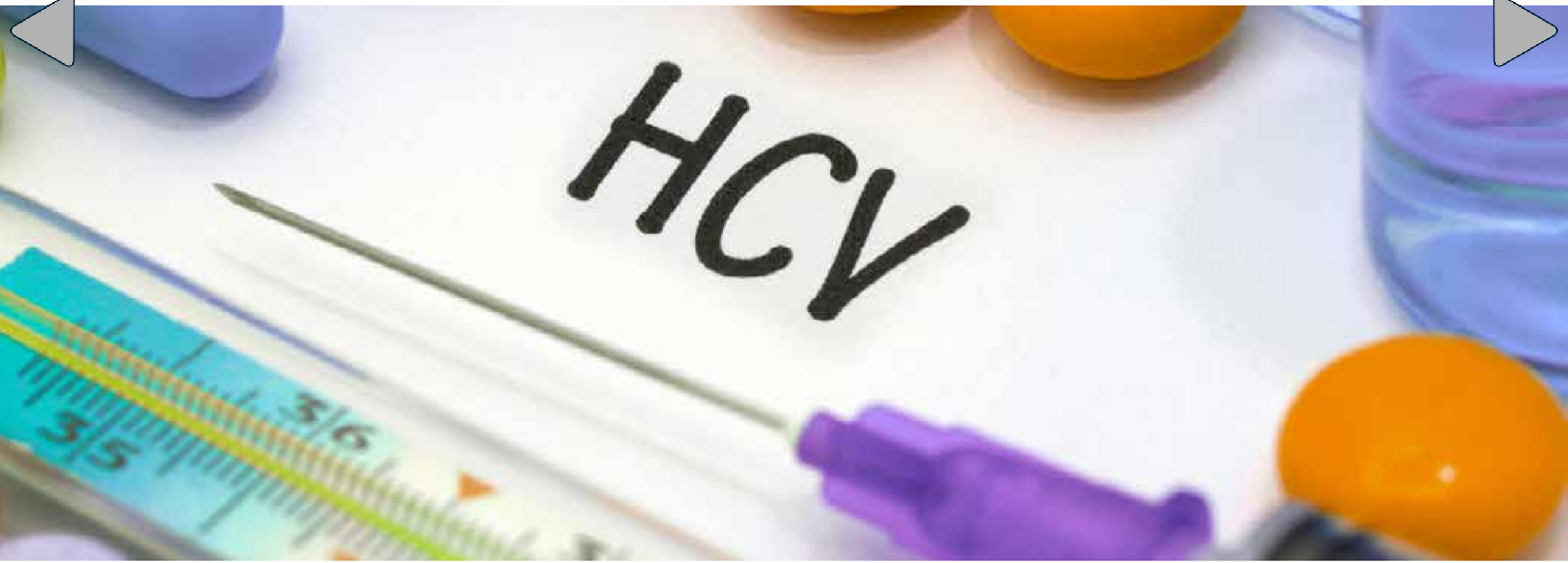
La prima è la cirrosi scompensata; in questa condizione è raccomandato prescrivere al paziente sofosbuvir/velpatasvir con aggiunta della ribavirina per poter ottenere una risposta sostenuta.

Un'altra causa un po' criptica è quella dell'epatocarcinoma. Dati su pazienti con cirrosi e con epatocarcinoma e senza epatocarcinoma trattati con varie terapie evidenziano un tasso di recidiva più elevato nel paziente con epatocarcinoma.

"I motivi possono essere diversi, probabilmente i pazienti con epatocarcinoma erano pazienti con malattia epatica più avanzata oppure la replicazione virale avviene nelle cellule tumorali ma queste cellule per loro stato differente non permettono l'ingresso dei farmaci.

Il consiglio pratico è: davanti a un cirrotico che non risponde al trattamento, dare un occhio all'imaging del fegato perché la possibilità di trovare un epatocarcinoma è probabilmente un po' più alta rispetto a un responder, che non è stato visto in prima battuta" evidenzia Puoti.

"Oltre ai meccanismi di resistenza che riguardano l'ospite ci sono quelli che riguardano la terapia ma questi sono sostanzialmente un portato del passato, dei vecchi trattamenti. Oggi non ci sono più grossi problemi di interferenze farmacologiche, i farmaci attualmente disponibili hanno un moderato



profilo di resistenza. grosso modo i farmaci che possono creare problemi sono farmaci come rifampicina, carbamazepina che agiscono attraverso un'induzione della Pgp e, quindi, in presenza induzione abbassano i livelli del farmaco anti epatite virale e possono procurare una ridotta risposta.

In realtà, il trattamento subottimale è una storia vecchia risalente a quando i trattamenti non erano ben standardizzati soprattutto per il genotipo 3, per quel che riguarda la durata del trattamento" aggiunge Puoti.

Parlando di resistenza, i fattori virologici sono sicuramente importanti; esistono problemi correlati alla presenza di sottotipi inuguali che hanno delle mutazioni associate a resistenza presenti prima dell'inizio del trattamento che sono particolarmente rilevanti soprattutto quando si procede col ritrattare i pazienti che hanno fallito un trattamento precedente con farmaci DAA, soprattutto inibitori di NS5A.

Il genotipo è importante, l'ultima versione delle linee guida EASL affermano che il genotipo è un qualcosa in più in un'ottica di eliminazione. Laddove l'accesso al trattamento è ridotto bisogna puntare a delle terapie semplificate che non tengono conto del genotipo stesso quindi una terapia a taglia unica per tutti assolutamente utilizzabile come glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir.

"Tuttavia, sappiamo che la variabilità genetica dell'HCV gioca un ruolo molto importante nella patogenesi di questa malattia e quindi la presenza di cambiamenti nella struttura degli aminoacidi rispetto alla sequenza di consenso dell'esposizione ha definito quelle che sono le sostituzioni associate alla resistenza" sottolinea Puoti.

Sono sostituzioni nella composizione della proteina che riducono la suscettibilità a uno o più farmaci antivirali. "Per definire una sostituzione associata a resistenza occorre sapere genotipo, sottotipo, qual è la proteina e qual è la posizione degli aminoacidi" spiega Puoti.

Esistono delle classi di resistenza che sono specifiche per il farmaco e alcune anche specifiche per la classe di farmaci. La maggior parte delle sostituzioni clinicamente significative sono nella proteina NS5A e persistono una volta acquisite, soprattutto nei genotipi 1a e 3.

Non tutte le sostituzioni sono clinicamente rilevanti allo stesso modo, alcune determinano una resistenza nell'ambito del genotipo 1a, alcune 1b, alcune genotipo 3 e quindi vanno considerate rispetto al genotipo e rispetto allo specifico farmaco che si vuole somministrare.

Dai dati derivanti dai trial controllati, con glecaprevir/pibrentasvir nei pazienti non cirrotici le sostituzioni associate a resistenza presenti prima del trattamento hanno un impatto minimo, nel genotipo 3 c'è un impatto del polimorfismo A30K che è presente nel 10% dei non cirrotici e che nei trial ha dato una diminuzione della SVR.

Per quanto riguarda sofosbuvir/velpatasvir, il polimorfismo Y93H riduce all'84% la risposta nei trial controllati; questo effetto è particolarmente rilevante nei pazienti cirrotici ma aggiungendo la ribavirina probabilmente si può migliorare e riportare la suscettibilità a livelli normali come mostrano alcuni studi soprattutto retrospettivi inglesi.

Per quanto riguarda sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir non c'è un impatto importante anche se nel genotipo 1a probabilmente possono giocare un ruolo alcune sostituzioni associate a resistenza.

Le sostituzioni associate a resistenza non hanno da sole un ruolo importante devono accoppiarsi ad altri fattori (almeno due fattori in contemporanea).

"In uno studio francese il 22% dei pazienti falliti erano infetti con genotipo 4R che è raro e di origine africana. Dal database SHARED di 1176 pazienti che hanno fallito terapie basate sull'inibitore dell'NS5A, 74 avevano sottotipi inusuali che vengono da Paesi verso cui noi abbiamo una certa immigrazione.

Quando vengono identificati sottotipi che hanno sostituzioni associate a resistenza naturali l'indicazione è quella di usare una triplice terapia con sofosbuvir/velpatasvir e voxilaprevir" aggiunge Puoti.

In conclusione, genotipizzazione e sottotipizzazione sono ancora molto importanti in una terapia sartoriale dell'epatite C e va tenuto presente che nei pazienti con cirrosi compensata e genotipo 3 probabilmente va aggiunta la ribavirina nel trattamento con SOF/VEL e nei pazienti con sottotipi rari è meglio usare una triplice terapia. L'uso del genotipo e del sottotipo possono essere utili per rifinire ulteriormente le percentuali di risposta.

Le strategie terapeutiche di ritrattamento in pazienti che hanno fallito la terapia a base di interferone o sofosbuvir ribavirina prevedono gli stessi trattamenti usati per gli altri pazienti.

Nei pazienti che hanno fallito il trattamento con inibitori dell'NS5A, il ritrattamento di prima linea è la triplice con sofosbuvir/velpatasvir e voxilaprevir e solo nei pazienti scompensati ha un ruolo sofosbuvir/velpatasvir più ribavirina, quelli con malattia avanzata hanno bisogno di più cicli di terapia e quelli con un complesso profilo di RAS NS5A hanno bisogno di maggiori attenzioni che includono l'aggiunta di ribavirina a sofosbuvir/velpatasvir oppure l'aggiunta di sofosbuvir/ribavirina a glecaprevir/pibrentasvir.

L'efficacia della triplice terapia è stata dimostrata da diversi trial; estrema efficacia di SOF/VEL/VOX dopo 12 settimane con risposte che arrivano al 97% nei casi di fallimento della prima linea di terapia soprattutto se si tratta di G/P mentre le la prima linea è SOF/VEL non sempre si ottiene un'alta risposta nel ritrattamento.

Bibliografia

M Puoti, Non risposta ai DAA nell'epatite cronica C: meccanismi di resistenza e strategie terapeutiche. 13-16 dicembre SIMIT2020.

Epatite C nel mondo carcerario, la situazione italiana

Il carcere è un luogo in cui si concentrano problematiche sociali e di salute, in special modo riguardo alle malattie infettive come HCV e HBV. Il monitoraggio nel corso degli anni della prevalenza dei virus a trasmissione ematica in questo ambito mostra un trend in netta riduzione, in gran parte dovuto alla disponibilità di farmaci antivirali molto efficaci.

La realtà carceraria italiana è costituita da 189 istituti penitenziari sul territorio nazionale, per un totale di circa 105mila detenuti nell'anno 2019. Al 30 novembre 2020, a fronte di una capienza di 50mila posti letto, erano presenti oltre 54mila soggetti con conseguente sovraffollamento (7,5%).

«Una delle poche note positive della pandemia Covid è stata la riduzione degli ingressi in carcere negli ultimi mesi del 2020 (oltre il 20% in meno rispetto ai dati di gennaio 2020)» ha fatto presente il relatore prof Sergio Babudieri, Direttore della UOC Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari e Direttore Scientifico della Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (SIMSPe).

Alto rischio di infezioni virali in carcere

In Italia un detenuto su tre ha commesso reati contro il testo unico per la lotta agli stupefacenti ed è verosimile che abbia o abbia avuto in passato una storia di rischio per infezioni da

virus trasmissibili per via ematica e sessuale. La popolazione carceraria differisce da quella generale in quanto costituita da individui che presentano spesso problemi di salute nonostante un'età media non elevata, e allo stesso tempo beneficiano di un accesso ridotto all'assistenza sanitaria prima della condanna.

Gran parte dei detenuti hanno una storia di comportamenti sessuali ad alto rischio, uso di droghe per iniezione e tatuaggi. Per questi motivi presentano frequentemente coinfezioni, come epatite B (HBV) e HIV. Considerata l'elevata prevalenza di infezioni e la potenziale adozione di comportamenti a rischio negli istituti di pena (scambio di siringhe, rapporti omosessuali), le carceri sono luoghi che favoriscono la trasmissione di virus per via ematica. In aggiunta, una volta tornati in libertà, i detenuti infetti possono contribuire alla diffusione dei virus nel resto della comunità.

«Secondo le stime dalla SIMSPe, dei 105mila detenuti possono essere positivi all'HCV anche il 20% (circa 21mila), la metà dei quali possono essere viremici (10%), il 5% vengono stadiati e il 4% trattati, con l'auspicio che quindi almeno 4 su 5 vengano avviati alla terapia antivirale» ha affermato Babudieri.

Progetto di microeradicazione

Per rispondere agli obiettivi dell'Oms in merito all'eradicazione dell'HCV entro il 2030, la SIMPSe ha messo in atto un piano di microeliminazione dell'infezione in ambito penitenziario (**Fig. 1**) approvato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Un'altra criticità in questo ambito era l'infezione da HIV ma, grazie alla disponibilità delle attuali terapie antiretrovirali, dal 2001 al 2018 la prevalenza dei detenuti positivi al virus è passata dall'8,4% all'1,8%.

Obiettivi
- Update epidemiologico
- Aumentare al massimo:
  - Accettazione ed esecuzione di screening HCV tra i detenuti
  - Identificazione di detenuti HCV-Ab positivi inconsapevoli
  - Promozione del linkage to care dei pazienti con infezione at tiva da HCV (strutture interne o territoriali)

Partecipanti: 8 istituti penitenziari di 5 regioni

Metodo: utilizzo di specifici percorsi di microeliminazione con:
- Educazione sanitaria ai detenuti
- Studio della documentazione clinica
- Offerta dei test rapidi salivari a una popolazione più consapevole
- Offerta di trattamento ai positivi in base alla permanenza

Figura 1. Progetto di microeliminazione

La microeliminazione prevede di operare per singola sezione detentiva (50-60 soggetti) quindi su gruppi ristretti di detenuti, previa un'educazione sanitaria specifica su come si intende procedere e quale messaggio veicolare. Successivamente viene effettuato lo screening tramite i nuovi e più maneggevoli test salivari e vengono supportati in maniera attenta quanti risultano sieropositivi. In questo modo si monitora la prevalenza all'interno di una data sezione, si effettua la stadiazione clinica dei soggetti positivi, si avviano le terapie e si eradica il virus. Sezione dopo sezione si copre l'intero istituto e a quel punto sarà sufficiente effettuare un'attività di screening per i nuovi entrati per avere il controllo totale nel tempo.

Su una popolazione studiata di 2.687 soggetti il 4,6% (122) ha rifiutato la fase di educazione e quindi il test rapido e il 7% (189) era disponibile al percorso ma è stato rilasciato prima, così sono stati effettuati un totale di 2.376 test (88,4%), per una

risultante sieroprevalenza del 10,4% (248) e una sieropositività a HCV-Rna del 40,7% (101/248).

«A testimonianza della bontà del progetto, a fronte degli 84 pazienti trattati, le perdite in un ambiente difficile come quello penitenziario sono state soltanto di due soggetti, perché allontanati dalla detenzione durante la terapia» ha aggiunto. «Questi risultati confermano la bontà della scelta di non operare sin da subito su tutto l'istituto ma per singola sezione detentiva e quindi focalizzandosi di volta in volta su un numero contenuto di persone».

«Dare ai detenuti una corretta educazione sanitaria significa poi avere dei risultati a valle che sono effettivamente fattibili e dimostrano la fattibilità di intervenire anche in un ambito così difficile» ha concluso. «I nuovi farmaci hanno avuto in questo un ruolo importante e lo si evince dal confronto degli studi condotti dal 2013 al 2020, passando quindi dall'epoca degli interferoni in cui il numero dei fallimenti era particolarmente elevato (oltre un terzo) agli antivirali ad azione diretta (DAA) di seconda generazione ma limitati ai pazienti in stadio avanzato (F3-F4), fino a oggi in cui sono impiegabili nei soggetti da F0 a F4 con conseguente azzeramento dei fallimenti».

Bibliografia

S Babudieri. Epatite e mondo carcerario. 13-16 dicembre SIMIT2020.

Epatite delta, cosa possiamo aspettarci in terapia nel prossimo futuro?

L'epatite cronica D o delta è la forma più severa di epatite virale per la quale non ci sono ancora farmaci approvati. Qualcosa però potrebbe arrivare entro quest'anno e diverse molecole in fase di studio stanno dando buoni risultati. Ne ha parlato il prof. Pietro Lampertico, Divisione di Gastroenterologia ed Epatologia,Fondazione IRCCS Cà Granda - Ospedale Maggiore Policlinico,Università di Milano, durante il congresso.

Si calcola che 10-20 milioni di individui siano positivi agli anti-HDV, anticorpi che notificano la presenza nel corpo umano del virus dell'epatite delta, microorganismo difettivo che necessita dell' HBsAg per la sua propagazione.

Impatto dell'HDV

Questo virus può provocare la forma più grave di epatite virale cronica che può evolvere rapidamente verso la cirrosi epatica e il cancro del fegato; questi individui hanno una probabilità 5-7 volte superiore di sviluppare cirrosi e carcinoma epatico (HCC) rispetto ai soggetti con epatite B.

Ad oggi non vi sono terapie approvate dall' Fda o dall'Ema (gli analoghi nucleosidici (NUC) non sono efficaci, interferone (IFN) va bene solo per pazienti selezionati e con una bassa risposta), sono pertanto necessarie nuove terapie efficaci.

In Italia, la prevalenza di epatite B è dello 0,6% nella popolazione totale e la percentuale di diagnosi è del 29%, la coinfezione con HDV ha una prevalenza del 9.9% tra le persone HBsAg positive che corrisponde al 6.4% negli italiani e al 26.4% tra gli emigrati. Gli anticorpi anti-HDV sono stati rilevati più frequentemente nei pazienti con cirrosi (17,5% vs 5,4%).

prof. Pietro Lampertico

Epatite Delta, le novità in terapia

GUARDA IL VIDEO

In uno studio condotto dai centri di riferimento HDV, la maggior parte (80,3%) degli HDV co-infettati aveva un'età superiore ai 50 anni. La presenza di cirrosi epatica è stata diagnosticata nel 52,4% dei casi.

Trattamento

Tra le nuove opzioni di trattamenti ci sono: lonarfarnib, interferone lamba e bulevirtide.

Lonarfarnib

Lonarfanib è un inibitore orale della prenilazione, che può essere usato con o senza IFN. È stato ben caratterizzato nei pazienti: 2.000 pazienti trattati con il programma di oncologia di Merck (Schering); 90 bambini trattati con il programma Progeria del Boston Children's Hospital; 170 pazienti trattati con il programma HDV. È stato valutato con una durata massima della somministrazione superiore a 10 anni.

Gli eventi avversi più comuni sono correlati al sistema gastrointestinale secondo un effetto di classe.

Ha ottenuto la designazione di farmaco orfano sia in USA che in UE ed è stato definito come una terapia rivoluzionaria dall'Fda e ha ottenuto la designazione Ema PRIME.

Dallo studio LOWR si evince che è possibile ridurre le dosi del farmaco da 200 mg a 100 mg in terapia di combinazione e che l'efficacia risulta superiore quando lonarfarnib viene associato a ritonavir rispetto alla combinazione con interferone peghilato.

I dati su lonafarnib (LNF) orale potenziato con ritonavir (RTV) evidenziano un declino del 39% (7 su 18 pazienti) dell'HDV RNA espresso come diminuzione di almeno 2 log o BLQ alla settimana 24. A tale settimana il 60% dei pazienti aveva normalizzato l'ALT.

La combinazione, lonafarnib potenziato con RTV insieme a PEG IFN-alfa2a consente da diminuzione dell'HDV RNA dell'89% (8 su 9 pazienti) con riduzione di almeno 2 log o BLQ alla settimana 24. A tale settimana il 78% dei pazienti aveva normalizzato l'ALT.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi predominanti per LNF erano correlati al GI (lieve/moderati).

Partirà a breve uno studio di fase 3, D-LIR, in 12 centri italiani, ad oggi è in fase di reclutamento e valuterà a 48 settimane il declino dell'HDV RNA e la normalizzazione dell'ALT e verrà verificato il miglioramento istologico e della fibrosi come endpoint secondari sempre a 48 settimane.

In tale studio verrà somministrato lorarfarnib insieme a ritonavir con e senza interferone e ci sarà un gruppo placebo parallelo.

Interferone lambda

È un interferone di tipo III che si lega a un recettore unico rispetto all'IFN-α di tipo I. Questo recettore è altamente espresso sugli epatociti mentre ha espressione limitata sulle cellule ematopoietiche e del SNC.

Utilizza un percorso di segnalazione a valle simile all' IFN-α; è stato valutato in oltre 3.000 pazienti in 19 studi clinici (HCV/HBV/HDV) e ha avuto la designazione orfana negli Stati Uniti e nell'UE e la designazione di terapia innovativa dall'FDA.

Lo studio LIFT HDV, di fase 2, in aperto, su peginterferone lambda, lonafarnib e ritonavir per 24 settimane ha evidenziato l'insorgenza di eventi avversi per lo più da lievi a moderati che hanno richiesto la riduzione della dose in 3 pazienti e interruzione del trattamento in 4 (15%) pazienti.

Lo studio conclude che LMD/LNF/RTV nei pazienti con HDV cronica sembra essere sicuro e ben tollerato fino a 6 mesi nella maggior parte dei pazienti. Dopo 24 settimane, quasi tutti i pazienti raggiungono una diminuzione> 2 log dell'RNA HDV, con più del 50% che raggiunge livelli non rilevabili o <LLOQ HDV RNA

I risultati supportano la continua esplorazione di questa tripla terapia nell'HDV.

Bulevirtide

Bulevirtide è il primo di una nuova classe di farmaci "entry inhibitor". Questo farmaco funziona bloccando il recettore NTCP che permette l'ingresso di HBV/HDV, in tal modo vengono prevenute nuove infezioni. Gli epatociti infetti vengono sostituiti da cellule nuove, che saranno protette dall'infezione, di conseguenza, viene prevenuta la diffusione virale nel fegato.

I pazienti possono autosomministrarlo attraverso iniezione sottocutanea, 1 volta al giorno.

Lo studio MYR203 e la sua estensione per 48 settimane con bulevirtide in monoterapia o in associazione a PEG-IFN in pazienti con infezione cronica HBV/HDV mostra che tale farmaco è efficace già al dosaggio più basso di 2 mg se associato a PEG-IFN nel diminuire l'HDV RNA.

Dopo 48 ore, l'RNA non è rilevabile in media nell'80% dei pazienti trattati con i due farmaci e questa condizione rimane significativa rispetto al farmaco non associato anche a 72 ore. A 48 e 72 ore è evidente anche un declino dell'HBsAg soprattutto al dosaggio di 2 mg di bulevirtide sempre associata a PEG-IFN ma con il farmaco somministrato da solo si ha completa negativizzazione dell'antigene HBsAg cosa che si instaura anche se la bulevirtide viene somministrata a 10 mg in combinazione con TDF.

Visto che il dosaggio più basso di 2 mg sembra mostrare buoni risultati, adesso si aspettano risultati con tempi di studio più lunghi.

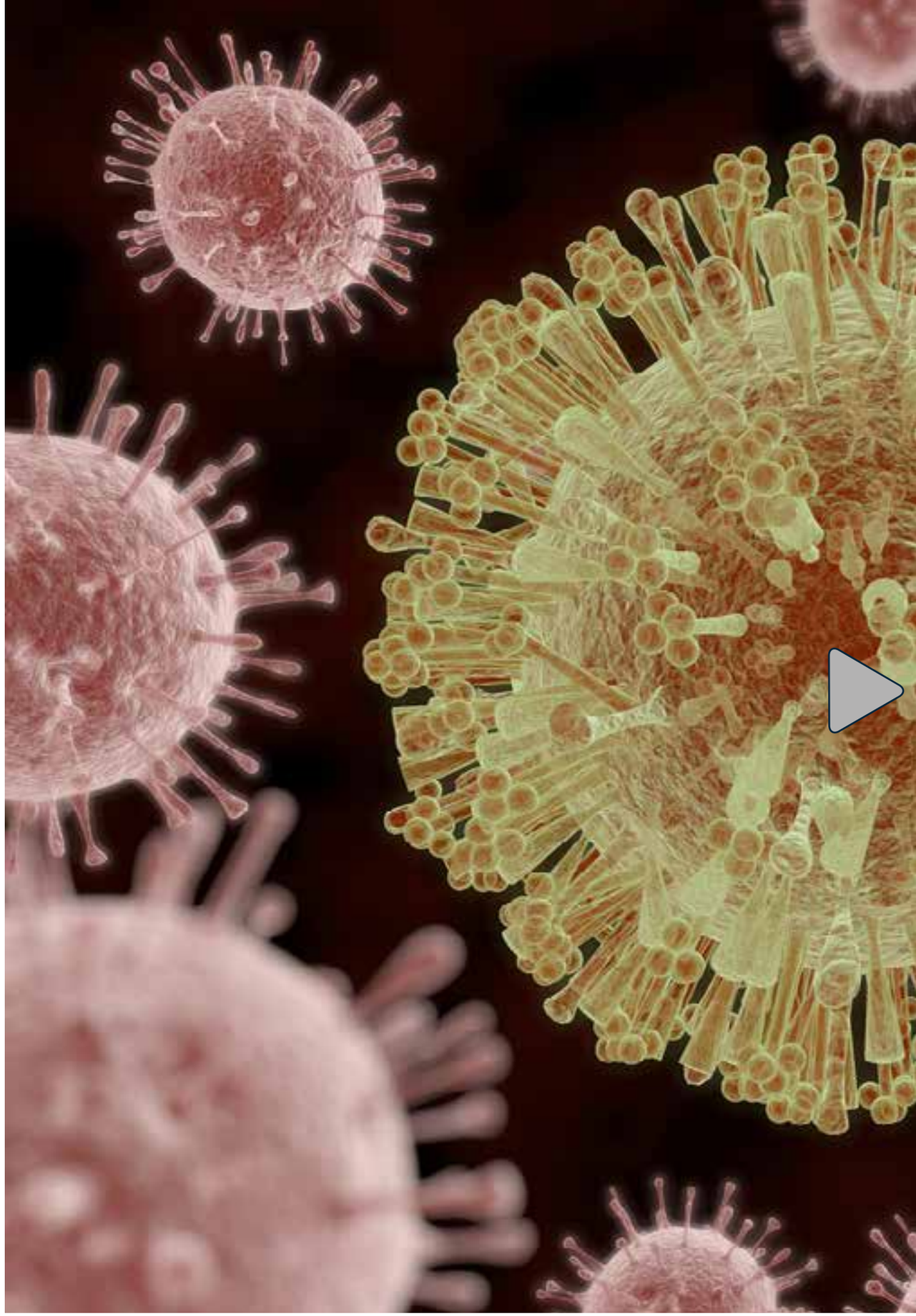
Dallo studio di Loglio et al del 2019 emerge che la monoterapia con bulevirtide in pazienti con epatite cronica può migliorare

il quadro epatitico, far scomparire le varici esofagee, aumentare i valori di albumina e migliorare i punteggi del fibroscan. Questo studio si riferisce al "paziente di Milano" che era in trattamento con TDF dal 2012, aveva diabete, coinfezione HBV/HDV cronica con cirrosi compensata e piccole varici esofagee. Per tale motivo il PEG-IFN era controindicato.

La bulevirtide è stata approvata in Europa nel luglio 2020 per la cirrosi compensata; è attesa l'approvazione e il rimborso AIFA in Italia per fine 2021. Non è ancora disponibile alcun protocollo di uso compassionevolema vi è in fase di sviluppo un protocollo di studio clinico in cirrotici scompensati.

Oltre a questi farmaci che si trovano in fase avanzata di sviluppo clinico e la bulevirtide vicinissima all'approvazione, ci sono anche altre opportunità terapeutiche in fase precoce di sviluppo come farmaci a base della tecnologia dell'RNA interference, inibitori del rilascio dell'HBsAg, inibitori della polimerasi virale e dell'assemblaggio del capside ma anche farmaci che hanno come target il cccDNA o che agiscono attraverso immunomodulazione.

In conclusione, l'epatite cronica D è la forma più severa di epatite virale per la quale non ci sono ancora farmaci approvati ma promettenti molecole in sviluppo su cui sono attivi anche due studi di fase 3 in Italia. La bulevirtide verrà probabilmente approvata da AIFA entro la fine del 2021.



Bibliografia

P Lampertico, Anti-HDV therapy: update 2020. 13-16 dicembre SIMIT2020.

L'epatite E è una malattia sistemica?

L'epatite E è stata al centro di una relazione del Prof. **Raffaele Bruno**, responsabile dell'ambulatorio di epatologia della U.O di Malattie Infettive e Tropicali della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

Come ha spiegato il professore, esistono otto genotipi di HEV e soltanto l'1 e il 2 sono in grado di infettare l'uomo. I genotipi 3 e 4 vengono trasmessi dall'animale all'uomo.

La trasmissione del virus avviene principalmente per via oro-fecale, ma le persone possono essere infettate anche attraverso l'ingestione di frutta e verdura contaminata, di frutti di mare e soprattutto di carne di maiale cruda.

Epidemiologia

Nel modo si contano circa 20 milioni di infezioni da genotipo 1 e 2, di cui 3 milioni di tipo asintomatico e l'epatite E causa circa 70mila morti l'anno. L'Organizzazione Mondiale della Sanità invita a consultare le linee guida per evitare la diffusione del virus, specialmente nei Paesi in via di sviluppo. Il virus HEV colpisce prevalentemente i giovani adulti, l'infezione non è mai cronica e la mortalità in gravidanza è pari al 25%.

"Le linee guida ci dicono che i pazienti che tornano dalle aree endemiche devono essere testati per l'epatite E e valutati per il genotipo 1 e 2. Le donne incinte con infezione devono essere valutate per monitorare l'andamento della malattia", ha spiegato Bruno.

I genotipi 3 e 4 sono endemici nei Paesi in via di sviluppo, ma stanno diventando importanti anche nei Paesi sviluppati.

"La cosa importante da sottolineare per l'impatto sulla pratica clinica è che questi genotipi tendono a infettare soggetti di sesso maschile, che hanno un'età media di 63 anni, con un rapporto maschio femmine di 3:1. Per quanto riguarda l'Italia, è stata osservata una sieroprevalenza del 49%", ha aggiunto l'esperto.

Aspetti generali

L'infezione acuta da genotipo 3 è normalmente silente nella maggior parte dei pazienti, meno del 5% dei casi sviluppa sintomi quali l'aumento degli enzimi epatici, ittero e sintomi non specifici. Nei pazienti immunocompetenti si osserva una clearance spontanea della viremia, ma non si verifica un'immunità sterilizzante dopo l'infezione; la reinfezione è quindi possibile. Secondo le linee guida dell'EASL, tutti i pazienti con sintomi devono essere testati per l'epatite E e si suggerisce il test per i soggetti con un inspiegato "flare" di malattia epatica cronica. "Tutto questo va contestualizzato nell'ambito della specifica situazione del paziente", ha spiegato Bruno.

Nei pazienti immunodepressi si può osservare un'evoluzione verso la fase cronica della malattia nel 50-66% dei casi. Si tratta di soggetti sottoposti a trapianto di organo solido, con disordini ematologici, HIV e malattie reumatiche trattati con immunosoppressori.

"La maggior parte dei pazienti con infezione da HEV è asintomatica o presenta solo un lieve aumento delle transaminasi. Nei soggetti immunodepressi con aumento delle transaminasi le linee guida raccomandano di effettuare il test diagnostico per la ricerca del virus", ha aggiunto l'esperto.

Manifestazioni extraepatiche

L'infezione può manifestarsi a livello neurologico, renale, ematologico e in altri apparati. Amiotrofia, sindrome Gullian-Barrè e meningoencefalite sono le manifestazioni extraepatiche più comuni.

Tra le manifestazioni renali più frequenti sono incluse la glomerulonefrite membranoproliferativa e mebranosa. La trombocitopenia e la presenza di immunoglobuline monoclonali sono le più comuni manifestazioni ematologiche e tra le altre si osservano pancreatite acuta, artrite, miocardite e tiroidite acuta.

"Le manifestazioni neurologiche sono le più importanti. Per questo motivo, le linee guida raccomandano di testare per l'epatite E tutti i pazienti che presentano amiotrofia o sindrome di Guillain -Barrè", ha spiegato il professore.

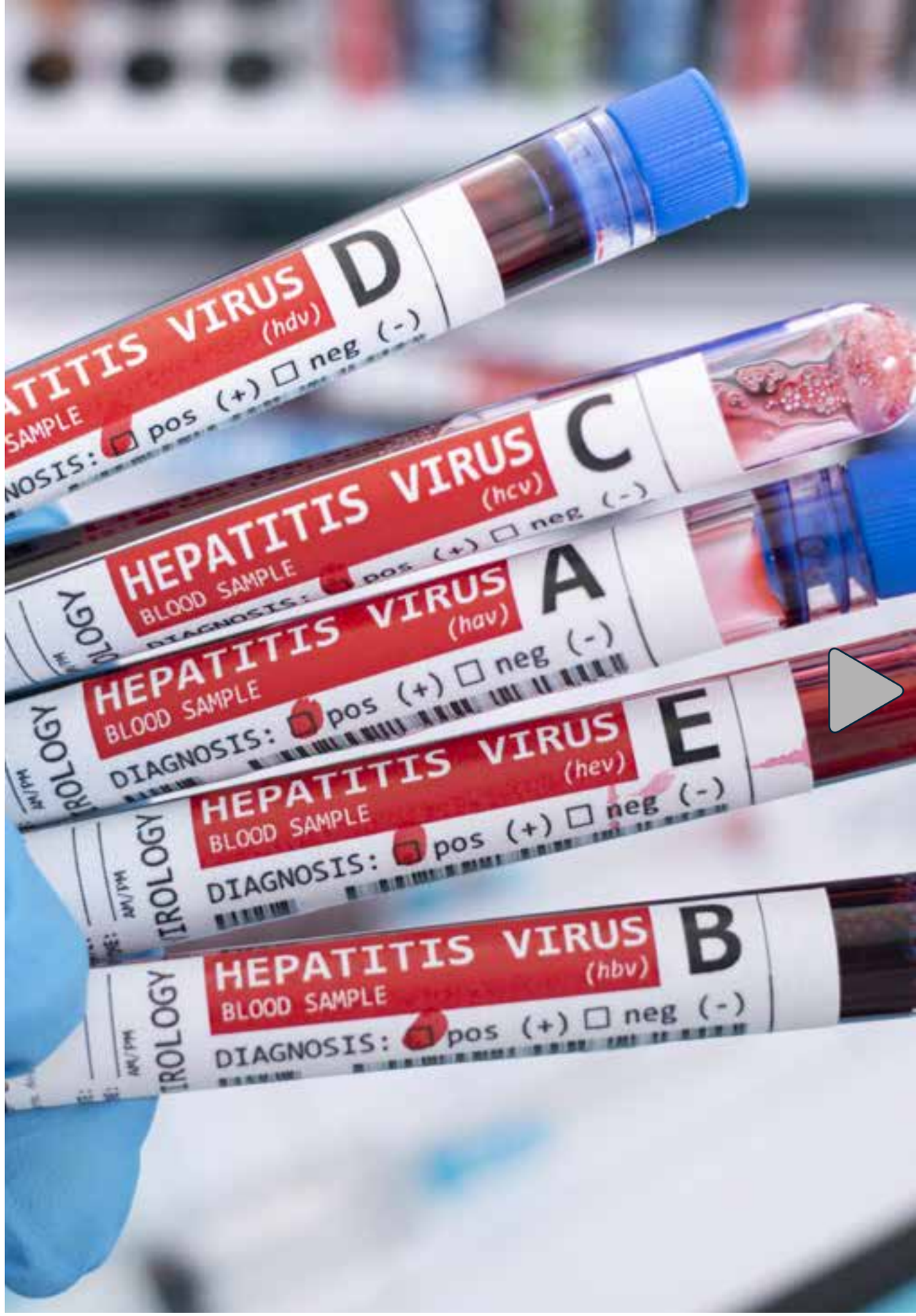
Diagnosi

Il periodo di incubazione dell'infezione varia da 15 a 60 giorni e l'HEV-RNA si osserva nel sangue e nelle feci circa 3 settimane dopo l'infezione. Alla comparsa dei sintomi i marcatori di infezione rimangono elevati, come le IgM, seguite dalle IgG.

L'infezione da HEV può essere diagnosticata attraverso gli anticorpi anti HEV, IgM, IgG o entrambi, attraverso un immuno-assay enzimatico, in combinazione con HEV NAT. L'HEV RNA è il marcatore più importante.

"La raccomandazione è quella di utilizzare la sierologia e il test NAT per la diagnosi e usare il test NAT per la diagnosi dell'infezione cronica", ha spiegato Bruno.

Ci sono situazioni in cui l'epatite E entra in diagnosi differenziale. In particolare, si è visto che nei pazienti anziani, molti di quelli che utilizzano più farmaci, l'aumento della transami-



nasi dovuto all'infezione da HEV viene attribuito alla tossicità delle terapie utilizzate, piuttosto che al virus.

Inoltre, è difficile distinguere tra un'epatite autoimmune e un'epatite E acuta, perché gli autoanticorpi della prima condizione possono produrre risultati falsi positivi per l'HEV.

HEV e trasfusioni

L'epatite E si può trasmettere anche attraverso la trasfusione di sangue infetto. In alcuni Paesi come Irlanda, UK, Giappone e Olanda il sangue dei donatori viene testato per l'epatite E, ma in Italia questo non accade.

"Le linee guida ci dicono che il sangue andrebbe testato in riferimento all'epidemiologia locale. Questo è un problema che abbiamo in Italia. Quando si osserva un rialzo delle transaminasi dopo una trasfusione è sicuramente importante effettuare il test per l'epatite E", ha spiegato l'esperto.

Trattamento

Normalmente l'infezione non richiede trattamento. Alcuni pazienti progrediscono e l'unico trattamento che ha dimostrato un minimo di efficacia è la ribavirina, che è raccomandata nei casi di infezione acuta severa o insufficienza epatica.

"I pazienti immunodepressi devono sospendere gli immunosppressori e si è visto che questo aumenta la clearance di circa il 30% ", ha spiegato Bruno.

In una proposta di algoritmo di trattamento. si è arrivati a pensare di usare anche l'interferone peghilato per un periodo di tre mesi in pazienti sottoposti a trapianto con una viremia persistente.

"Sicuramente la comprensione dell'epatite E è migliorata drammaticamente in questi ultimi dieci anni. L'HEV rappresenta un importante problema di salute pubblica ed è un'importante causa di morbilità e mortalità in tutto il mondo. Abbiamo osservato che le manifestazioni extraepatiche note stanno aumentando e se ne aggiungono sempre di più con un focus particolare su quelle neurologiche, ma ovviamente mancano ancora tutta una serie informazione per chiarire bene il ruolo di questa malattia", ha concluso il professore.

Bibliografia

R Bruno, L'epatite E è una malattia sistemica? 13-16 dicembre SIMIT2020.

Sei interessato alle malattie infettive?

Consulta gli speciali PharmaStar già pubblicati

SIMIT 2016

SCARICA IL PDF

SIMIT 2018

SCARICA IL PDF

SIMIT 2019

SCARICA IL PDF

Sfidiamo l'impossibile
per renderlo possibile.

GILEAD
Creating Possible

In MSD
Inventiamo per la Vita!

Da oltre 125 anni, con la nostra Ricerca & Sviluppo, aiutiamo milioni di Persone con vaccini e farmaci innovativi.

Ogni giorno, ci impegniamo a prevenire e curare patologie importanti come i tumori, il diabete, l'epatite C e l'HIV/AIDS, generando Valore per il nostro Servizio Sanitario Nazionale.

MSD è innovazione, etica e sostenibilità, al servizio dei Pazienti, al fianco degli attori della Sanità.

MSD
INVENTING FOR LIFE

Per maggiori informazioni, visitare i siti www.msd-italia.it e www.msdsalute.it.

Di proprietà di MSD Italia IT-NON-01856

PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 – 20124 Milano
info@medicalstar.it – www.medicalstar.it

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE

Emilia Vaccaro
Coordinamento editoriale

Elisa Spelta

Davide Cavaleri

SEGUICI SU

REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR
il Giornale online sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT